(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2024-138024
(P2024-138024A)
(43)公開日　令和6年10月7日(2024.10.7)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705	ZNA
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/02 (2006.01)		C12P	21/02	C

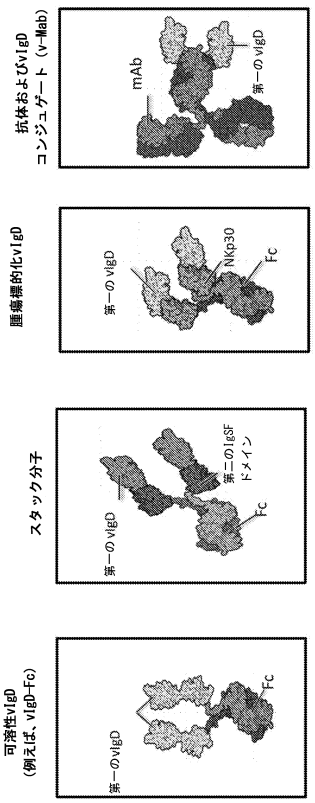
審査請求　有　請求項の数　1　ＯＬ　（全585頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-114467(P2024-114467)
(22)出願日　令和6年7月18日(2024.7.18)
(62)分割の表示　特願2022-12270(P2022-12270)の分割
原出願日　平成29年4月14日(2017.4.14)
(31)優先権主張番号　62/323,608
(32)優先日　平成28年4月15日(2016.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/394,745
(32)優先日　平成28年9月14日(2016.9.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/410,842
(32)優先日　平成28年10月20日(2016.10.20)
最終頁に続く

(71)出願人　517351857
アルパイン イミューン サイエンシズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ９８１０２ ワシントン州 シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ２００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＣＯＳリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用

(57)【要約】
【課題】がんおよび免疫学的疾患の治療における免疫応答を調節するための治療用組成物を提供する。
【解決手段】本明細書において、ICOSLバリアントを含む免疫調節タンパク質および該タンパク質をコードする核酸を提供する。当該免疫調節タンパク質は、様々な免疫学的および腫瘍学的病態に対して治療有用性を提供する。前記タンパク質を製造および使用するための組成物および方法を提供する。
【選択図】図１３Ａ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
IgVドメインもしくはその特異的結合断片、IgCドメインもしくはその特異的結合断片、または両方を含む、バリアントICOSリガンド（ICOSL）ポリペプチドであって、SEQ ID NO:32を基準に10、11、13、16、18、20、25、27、30、33、37、38、42、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、75、77、78、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、111、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、148、151、152、153、154、155、156、158、161、164、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227から選択される位置に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、
バリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２】
前記未改変ICOSLが、哺乳動物ICOSLまたはその特異的結合断片である、請求項1記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３】
前記未改変ICOSLが、ヒトICOSLまたはその特異的結合断片である、請求項1または請求項2記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項４】
前記未改変ICOSLが、
（i）SEQ ID NO:32に示されるアミノ酸配列；(ii）SEQ ID NO:32に対して少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列；あるいは（iii）それらの一部分であって、IgVドメインもしくはIgCドメインまたはそれらの特異的結合断片または両方を含む、部分
を含む、請求項1～3のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５】
前記IgVドメインまたはIgCドメインの特異的結合断片が、少なくとも50、60、70、80、90、100、110アミノ酸、またはそれより多いアミノ酸の長さを有するか；または
前記IgVドメインの特異的結合断片が、SEQ ID NO:5の19～129番目のアミノ酸として示されるIgVドメインの長さの少なくとも80％の長さを含み、かつ/または、前記IgCドメインの特異的結合断片が、SEQ ID NO:5の141～227番目のアミノ酸として示されるIgCドメインの長さの少なくとも80％の長さを含む、
請求項1～4のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６】
最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を含む、請求項1～5のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項７】
SEQ ID NO:32またはその特異的結合断片に対して少なくとも85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、または99％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、請求項1～6のいずれか一項記載のバリアントICOSL。
【請求項８】
前記未改変ICOSLと比較して変化した、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに対する結合性を示す、請求項1～7のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項９】
前記未改変ICOSLと比較して変化した、ICOSまたはCD28のエクトドメインに対する

結合性を示す、請求項1～8のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１０】
前記変化した結合性が、変化した結合親和性および/または変化した結合選択性である、請求項8または請求項9記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１１】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V,
S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52Q, N52S,
N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q,
R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F,
S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D,
V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, S121G,
V122A, V122M, F120S, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S,
C140del, C140D, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R,
I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S,
M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q,
L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K

またはその保存的アミノ酸置換から選択される、請求項1～10のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１２】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

N52Y/N57Y/F138L/L203P,
N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A,
N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C,
N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/ H129P/C198R,
N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A,
N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G,
N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R,
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S,
N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K,
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,

M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, E111del,
Y33del, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R,
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R,
N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q,
N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q,
N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q,
N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q,
N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q,
N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q,
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, F138L/L203P,
N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,

E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,またはN52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

の中から選択される、請求項1～11のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項１３】

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52、57、100、110、または198から選択される位置に対応する、請求項1～12のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項１４】

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
N52H, N52D, N52S, N52K, S54A, S54P, N57Y, Q100P, Q100R, V110A, V110D, C198R

またはその保存的アミノ酸置換から選択される、請求項1～13のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項１５】

V11E, E16V, N30D, K42E, N52H, N52S,
N52Y,N57Y, E90A, H94E, L96I, L98F, Q100R, Q100P, V110A, V110D, H115R, F120S,
V122A, F138L, I143V, K156M, K156R, F172S, N194D, C198R, L203P, V210A, R221I, I224V

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含む、請求項1～14のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項１６】

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V122A,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52Y/N57Y/F138L/L203P,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S,
N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
N52H/N57Y/Q100P, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D

である、請求項1～14のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１７】
前記IgVドメインまたはその特異的断片および前記IgCドメインまたはその特異的断片を含む、請求項1～16のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１８】
SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に対して少なくとも95％の配列同一性を示しかつ前記1つまたは複数のアミノ酸置換を含有するアミノ酸配列を含む、請求項1～17のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項１９】
前記IgVドメインまたはその特異的結合断片を含む、請求項1～18のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２０】
前記IgVドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である、請求項1～19のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２１】
前記IgCドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である、請求項1～18のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２２】
SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に対して少なくとも95％の配列同一性を示しかつ前記1つまたは複数のアミノ酸置換を含有するアミノ酸配列を含む、請求項1～20のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２３】
前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～22のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２４】
前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～23のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２５】
前記未改変ICOSLと比較して各々向上した親和性で、ICOSのエクトドメインおよびCD28のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～24のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２６】
前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、CD28のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～24のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２７】
前記CD28のエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、または60倍より大きく向上している、請求項1～26のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項２８】
前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOSのエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～24のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項２９】
前記ICOSのエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している、請求項1～25および28のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３０】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52、54、または57から選択される位置に対応する、請求項1～29のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３１】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、N52H、N52D、N52Q、N52S、N52Y、N52K、S54A、S54P、N57Y、またはその保存的アミノ酸置換から選択される、請求項1～30のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３２】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52または57から選択される位置に対応する、請求項1～31のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３３】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、N52H、N52D、N52Q、N52S、N52K、N52Y、またはN57Yから選択される、請求項1～31のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３４】
N52H, N52D, N52S, N52Y,

N52K, S54A, S54P, N57Y, R75Q, L80P, K92R, S99G, H94D, L96F, L96I, L98F, S99G,

Q100R, Q100P, G103E, T113E, F120S, H129P, S130G, Q133H, F138L, C140del, I143T,

Y146C, V151A, Y152C, Y152H, D158G, L161P, C198R, N201S, L203P, L208PもしくはT225A

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含む、請求項25～29および請求項33のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項３５】
前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
N52Y/N57Y/F138L/L203P,

N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A,

N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C,

N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P,

N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H,

N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,

N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D,

N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,

N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,

N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,

N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q,
N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q,
N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q,
N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P,
N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,または N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

の中から選択される、請求項1～34のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項３６】

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P,
N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,
N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208PまたはN52H/I143T

から選択される、請求項1～35のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項３７】

前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、

N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C,
N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/L80P,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,または
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R

から選択される、請求項1～34のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項３８】

前記未改変ICOSLと比較して向上した選択性で、ICOS、CD28、またはCTLA4のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～37のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項３９】

前記選択性の向上が、ICOS、CD28、およびCTLA4の中から選択される1つの同族結合パートナーに対する前記バリアントポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの別のものに対する該バリアントポリペプチドの結合性との比率が、該1つの同族結合パートナーに対する前記未改変ICOSLポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの該別のものに対する該未改変ICOSLポリペプチドの結合性との比率と比較して大きいことを含む、請求項38記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４０】

前記比率が、少なくともまたは少なくとも約1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、またはそれ以上大きい、請求項39記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４１】

前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSまたはCD28のうちの他方のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～40のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４２】

前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合する、請求項41記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４３】

前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合する、請求項41記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４４】

アミノ酸置換N52S/R75Q/L203PまたはN30D/K42E/N52Sを含む、請求項1～43のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【請求項４５】

前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、CTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する、請求項1～40のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項４６】
前記CTLA-4のエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している、請求項45記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項４７】
ICOSがヒトICOSである、請求項8～46のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項４８】
CD28がヒトCD28である、請求項8～47のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項４９】
前記結合性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、または50倍より大きく変化（向上または低下）している、請求項1～48のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５０】
可溶性タンパク質である、請求項1～49のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５１】
多量体化ドメインに連結されている、請求項1～50のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５２】
多量体化ドメインに連結された第一のバリアントICOSLポリペプチドと、多量体化ドメインに連結された第二のバリアントICOSLポリペプチドとを含む多量体ポリペプチド、任意で二量体ポリペプチドである、請求項1～51のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５３】
前記第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび前記第二のバリアントICOSLポリペプチドが、同じであるかまたは異なる、請求項52記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５４】
前記多量体化ドメインが、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである、請求項51～53のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５５】
前記ポリペプチドの生物学的半減期を延長させる部分に連結されている、請求項1～54のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５６】
エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントに連結されている、請求項1～55のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５７】
前記Fcドメインが、哺乳動物、任意でヒトのものであるか；または
前記バリアントFcドメインが、哺乳動物、任意でヒトのものである未改変Fcドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、
請求項54～56のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５８】
前記Fcドメインまたはそのバリアントが、SEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227

に対して少なくとも85％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、請求項54、56、および57のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項５９】
前記Fcドメインが、各々EUナンバリングによる
E233P, L234A, L234V, L235A, L235E, G236del, G237A, S267K, R292C, N297GおよびV302C

の中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、請求項54および56～58のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６０】
前記Fcドメインが、EUナンバリングによるアミノ酸改変C220Sを含む、請求項54および56～59のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６１】
前記Fcドメインが、SEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに対して少なくとも85％の配列同一性を示しかつ低下したエフェクター機能を示すアミノ酸配列を含む、請求項54および56～60のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６２】
リンカー、任意でG4Sリンカーを介して間接的に前記多量体化ドメインまたはFcに連結されている、請求項51～61のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６３】
前記バリアントICOSLポリペプチドの細胞外ドメイン（ECD）またはその特異的結合断片に連結された膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質である、請求項1～49のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６４】
前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO:5の257～277番目の残基として示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:5の257～277番目の残基に対して少なくとも85％の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む、請求項63記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６５】
前記膜貫通ドメインに連結された細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含む、請求項63または請求項64記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６６】
前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:5の278～302番目の残基として示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:5の278～302番目の残基に対して少なくとも85％の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む、請求項65記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６７】
SEQ ID NO:494～503のいずれかに示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:494～503のいずれかに対して少なくとも85％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、請求項63～66のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６８】
インビトロ初代T細胞アッセイにおいて、前記未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を増加させる、請求項1～67のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項６９】
インビトロ初代T細胞アッセイにおいて、前記未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を減少させる、請求項1～68のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項７０】

脱グリコシル化されている、請求項1～51のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。
【請求項７１】
免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを含む第二のポリペプチドに連結された請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。
【請求項７２】
前記IgSFドメインが、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、親和性が改変されており、かつ、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する変化しした結合性を示す、請求項71記載の免疫調節タンパク質。
【請求項７３】
前記IgSFドメインが、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する向上した結合性を示す、請求項72記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項７４】
前記バリアントICOSLポリペプチドが、第一のICOSLバリアントポリペプチドであり、前記第二のポリペプチドのIgSFドメインが、請求項1～70のいずれか一項記載の第二のバリアントICOSLポリペプチドに由来するIgSFドメインであり、該第一および第二のICOSLバリアントが、同じであるかまたは異なる、請求項71～73のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項７５】
前記バリアントICOSLポリペプチドが、CD28またはICOSに特異的に結合することができ、前記第二のポリペプチドのIgSFドメインが、該ICOSLバリアントポリペプチドが特異的に結合するもの以外の同族結合パートナーに結合することができる、請求項71～74のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質。
【請求項７６】
前記IgSFドメインが、B7ファミリーのメンバー由来である、請求項75記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項７７】
前記IgSFドメインが、腫瘍上に発現するリガンドに結合する腫瘍局在化部分であるか、または、炎症環境の細胞もしくは組織上に発現するリガンドに結合する炎症局在化部分である、請求項71～73および75のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項７８】
前記リガンドがB7H6である、請求項77記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項７９】
前記IgSFドメインがNKp30由来である、請求項77または請求項78記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項８０】
前記IgSFドメインが、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む、請求項71～79のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項８１】
前記バリアントICOSLポリペプチドが、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む、請求項71～80のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチド。
【請求項８２】
前記バリアントICOSLポリペプチドまたは前記IgSFドメインを含む第二のポリペプチドのうちの一方または両方に連結された多量体化ドメインを含む、請求項71～81のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質。
【請求項８３】
前記多量体化ドメインが、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである、請求項82記載の免疫調節タンパク質。

【請求項８４】
二量体である、請求項71～83のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質。
【請求項８５】
ホモ二量体である、請求項84記載の免疫調節タンパク質。
【請求項８６】
ヘテロ二量体である、請求項84記載の免疫調節タンパク質。
【請求項８７】
ある部分に連結された、請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは請求項71～86のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチドを含む、コンジュゲート。
【請求項８８】
前記部分が、細胞の表面上の分子に特異的に結合する標的化部分である、請求項87記載のコンジュゲート。
【請求項８９】
前記標的化部分が、免疫細胞の表面上の分子に特異的に結合する、請求項88記載のコンジュゲート。
【請求項９０】
前記免疫細胞が、抗原提示細胞またはリンパ球である、請求項89記載のコンジュゲート。
【請求項９１】
前記標的化部分が、腫瘍の表面上の分子に結合する腫瘍局在化部分である、請求項88記載のコンジュゲート。
【請求項９２】
前記部分が、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子またはナノ粒子である、請求項87～91のいずれか一項記載のコンジュゲート。
【請求項９３】
前記部分が、抗体または抗原結合断片である、請求項87～92のいずれか一項記載のコンジュゲート。
【請求項９４】
二価、四価、六価、または八価である、請求項87～93のいずれか一項記載のコンジュゲート。
【請求項９５】
請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは請求項71～86のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチドをコードする、核酸分子。
【請求項９６】
合成核酸である、請求項95記載の核酸分子。
【請求項９７】
cDNAである、請求項95または請求項96記載の核酸分子。
【請求項９８】
請求項95～97のいずれか一項記載の核酸分子を含む、ベクター。
【請求項９９】
発現ベクターである、請求項98記載のベクター。
【請求項１００】
哺乳動物発現ベクターまたはウイルスベクターである、請求項98または請求項99記載のベクター。
【請求項１０１】
請求項102または請求項103記載のベクターを含む、細胞。
【請求項１０２】
哺乳動物細胞である、請求項101記載の細胞。
【請求項１０３】

ヒト細胞である、請求項101または請求項102記載の細胞。
【請求項１０４】
バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を生産する方法であって、請求項95～97のいずれか一項記載の核酸分子または請求項98～100のいずれか一項記載のベクターを、宿主細胞において該タンパク質が発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。
【請求項１０５】
前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を前記細胞から単離または精製する工程をさらに含む、請求項104記載の方法。
【請求項１０６】
バリアントICOSLバリアントポリペプチドを発現する細胞を改変する方法であって、請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは請求項71～86のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を、宿主細胞において該ポリペプチドが発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。
【請求項１０７】
請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド、請求項71～86のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチド、請求項95～97のいずれか一項記載の核酸分子、または請求項98～100のいずれか一項記載のベクターを含む、改変細胞。
【請求項１０８】
前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、シグナルペプチドを含む、請求項107記載の改変細胞。
【請求項１０９】
前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含まず、かつ/または、前記細胞の表面上には発現しない、請求項107または請求項108記載の改変細胞。
【請求項１１０】
前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、前記改変細胞から分泌される、請求項107～109のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１１１】
膜貫通ドメインを含みかつ/または請求項63～67のいずれか一項記載の膜貫通型免疫調節タンパク質である、バリアントICOSLポリペプチドを含む、請求項107または請求項108記載の改変細胞。
【請求項１１２】
前記バリアントICOSLポリペプチドが、前記細胞の表面上に発現する、請求項107、請求項108または請求項111記載の改変細胞。
【請求項１１３】
免疫細胞である、請求項112記載の改変細胞。
【請求項１１４】
前記免疫細胞が、抗原提示細胞（APC）またはリンパ球である、請求項113記載の改変細胞。
【請求項１１５】
初代細胞である、請求項107～114のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１１６】
哺乳動物細胞である、請求項107～115のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１１７】
ヒト細胞である、請求項107～116のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１１８】
前記リンパ球がT細胞である、請求項107～117のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１１９】
前記APCが人工APCである、請求項114記載の改変細胞。

【請求項１２０】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）または改変されたT細胞受容体をさらに含む、請求項１０７～１１９のいずれか一項記載の改変細胞。
【請求項１２１】
請求項1～７０のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは請求項７１～８６のいずれか一項記載の免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を含む、感染性物質。
【請求項１２２】
前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含まず、かつ/または、それを発現する細胞の表面上には発現しない、請求項121記載の感染性物質。
【請求項１２３】
前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、それを発現する細胞から分泌される、請求項121または請求項122記載の感染性物質。
【請求項１２４】
前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドが、膜貫通ドメインを含む、請求項121記載の感染性物質。
【請求項１２５】
前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドが、それを発現する細胞の表面上に発現する、請求項107、請求項108、または請求項111記載の改変細胞。
【請求項１２６】
細菌またはウイルスである、請求項121～125のいずれか一項記載の感染性物質。
【請求項１２７】
前記ウイルスが腫瘍溶解性ウイルスである、請求項126記載の感染性物質。
【請求項１２８】
前記腫瘍溶解性ウイルスが、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口腔ウイルス（Vesticular Stomatic virus）、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、パルボウイルス、麻疹ウイルス、水疱性口内炎ウイルス（vesticular stomatitis virus）（VSV）、コクサッキーウイルス、またはワクシニアウイルスである、請求項127記載の感染性物質。
【請求項１２９】
前記ウイルスが、樹状細胞（ＤＣ）を特異的に標的化し、かつ/または、樹状細胞指向性である、請求項126記載の感染性物質。
【請求項１３０】
前記ウイルスが、改変されたシンドビスウイルスエンベロープ産物で偽型化されたレンチウイルスベクターである、請求項129記載の感染性物質。
【請求項１３１】
標的細胞の死をもたらすかまたは免疫応答を増強もしくは強化することができるさらなる遺伝子産物をコードする核酸分子をさらに含む、請求項121～130のいずれか一項記載の感染性物質。
【請求項１３２】
前記さらなる遺伝子産物が、抗がん剤、抗転移剤、抗血管新生剤、免疫調節分子、免疫チェックポイント阻害剤、抗体、サイトカイン、成長因子、抗原、細胞傷害性遺伝子産物、アポトーシス促進性遺伝子産物、抗アポトーシス性遺伝子産物、細胞マトリックス分解性遺伝子、組織再生のための遺伝子、またはヒト体細胞の多能性へのリプログラミングのための遺伝子から選択される、請求項131記載の感染性物質。
【請求項１３３】
請求項1～７０のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド、請求項７１～８６のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、請求項８７～９４のいずれか一項記載のコンジュゲート、請求項１０７～１２０のいずれか一項記載の改変細胞、または請求項121～132

のいずれか一項記載の感染性物質を含む、薬学的組成物。
【請求項１３４】
薬学的に許容し得る賦形剤を含む、請求項133記載の薬学的組成物。
【請求項１３５】
滅菌されている、請求項123または134記載の薬学的組成物。
【請求項１３６】
請求項133～135のいずれか一項記載の薬学的組成物をバイアル中に含む、製造品。
【請求項１３７】
前記バイアルが密閉されている、請求項136記載の製造品。
【請求項１３８】
請求項133～135のいずれか一項記載の薬学的組成物と使用説明書とを含む、キット。
【請求項１３９】
請求項136および137記載の製造品と使用説明書とを含む、キット。
【請求項１４０】
対象における免疫応答を調節する方法であって、請求項133～135のいずれか一項記載の薬学的組成物を該対象に投与する工程を含む、方法。
【請求項１４１】
対象における免疫応答を調節する方法であって、請求項107～120のいずれか一項記載の改変細胞を投与する工程を含む、方法。
【請求項１４２】
前記改変細胞が、前記対象にとって自家である、請求項141記載の方法。
【請求項１４３】
前記改変細胞が、前記対象にとって同種である、請求項141記載の方法。
【請求項１４４】
前記免疫応答の調節が、前記対象における疾患または病態を治療する、請求項140～143のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４５】
前記免疫応答が増強される、請求項140～144のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４６】
腫瘍局在化部分に連結されたバリアントICOSLポリペプチドを含む免疫調節タンパク質またはコンジュゲートが前記対象に投与される、請求項140、144、および145のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４７】
前記腫瘍局在化部分が、腫瘍抗原を認識する結合分子であるかまたはそれを含む、請求項146記載の方法。
【請求項１４８】
前記結合分子が、抗体もしくはその抗原結合断片を含むか、または野生型IgSFドメインもしくはそのバリアントを含む、請求項147記載の方法。
【請求項１４９】
請求項77～86のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質または請求項87～94のいずれか一項記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物が前記対象に投与される、請求項140および144～148のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５０】
膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が前記対象に投与され、かつ/または、該改変細胞が、請求項107、108、および111～120のいずれか一項記載の改変細胞である、請求項140～145のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５１】
膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で該感染性物質が腫瘍細胞または免疫細胞に感染しかつ該膜貫通型免疫調

節タンパク質が該感染細胞の表面上に発現する条件下で、前記対象に投与される、請求項140、144、および145のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５２】
前記膜貫通型免疫調節タンパク質が、請求項63～70のいずれか一項記載の膜貫通型免疫調節タンパク質である、請求項150または請求項151のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５３】
前記疾患または病態が、腫瘍またはがんである、請求項140～152のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５４】
前記疾患または病態が、黒色腫、肺がん、膀胱がん、血液悪性腫瘍、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、脾臓がん、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん、筋骨格がん、頭頸部がん、消化器がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんから選択される、請求項140～153のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５５】
前記免疫応答が低下する、請求項140～144のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５６】
可溶性であるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が前記対象に投与される、請求項140、144、および155のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５７】
前記可溶性ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が、Fc融合タンパク質である、請求項156記載の方法。
【請求項１５８】
請求項1～62および68～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド、または請求項71～76および80～86のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質を含む薬学的組成物が前記対象に投与される、請求項140、144および155～157のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５９】
分泌性バリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が前記対象に投与される、請求項140～144および155～157のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６０】
請求項107～110および113～120のいずれか一項記載の改変細胞が前記対象に投与される、請求項140～144、155～157、および159のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６１】
分泌性免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で該感染性物質が腫瘍細胞または免疫細胞に感染しかつ該分泌性免疫調節タンパク質が該感染細胞から分泌される条件下で、前記対象に投与される、請求項140、144、および155～157、および159のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６２】
前記疾患または病態が、炎症性または自己免疫性の疾患または病態である、請求項140～144および155～161のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６３】
前記疾患または病態が、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植手術（transplantation）、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である、請求項140～144および155～162のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６４】
前記疾患または病態が、炎症性腸疾患、移植（transplant）、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される、請求項162または請求項163記載の方法。
【請求項１６５】

前記アミノ酸改変が、アミノ酸置換、挿入、または欠失である、請求項1～70のいずれか一項記載のバリアントICOSLポリペプチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年4月15日に出願された「ICOSリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用（ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof）」という表題の米国仮特許出願第62/323,608号、2016年9月14日に出願された「ICOSリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用（ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof）」という表題の米国仮特許出願第62/394,745号、2016年10月20日に出願された「ICOSリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用（ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof）」という表題の米国仮特許出願第62/410,842号、2017年3月16日に出願された「ICOSリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用（ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof）」という表題の米国仮特許出願第62/472,568号、および2017年3月22日に出願された「ICOSリガンドバリアント免疫調節タンパク質およびその使用（ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof）」という表題の米国仮特許出願第62/475,162号の優先権を主張するものであり、それらの各々の内容は、参照によってその全体として組み入れられる。

【０００２】

配列表の参照による組み入れ

本出願は、電子フォーマットの配列表と一緒に出願される。配列表は、2017年4月13日に作成された761612000340SeqList.txtという表題の979,474バイトサイズのファイルとして提供される。配列表の電子フォーマットの情報は、参照によってその全体として組み入れられる。

【０００３】

分野

本開示は、がんおよび免疫学的疾患の治療における免疫応答を調節するための治療用組成物に関する。いくつかの局面において、本開示は、同族結合パートナータンパク質ICOSまたはCD28のうちの一方または両方に対して改善された結合親和性を示す、ICOSリガンド（ICOSL）の特定のバリアントに関する。

【背景技術】

【０００４】

背景

抗原提示細胞（APC）または標的細胞とリンパ球とにより、当該細胞間で形成される免疫シナプス（IS）で起こるプロセスへの介入により免疫応答を調節することに関して医学的関心が高まっている。機構的には、IS内の細胞表面タンパク質は、複数のタンパク質標的とそれらが結合する単一のタンパク質との間の協調的で多くの場合同時の相互作用に関与し得る。ISにおける相互作用は、2つの細胞の接合と密接に関連して起こり、この構造体内の単一のタンパク質は、同じ細胞（シス）上のタンパク質および相互作用している細胞（トランス）上のタンパク質の両方と（おそらく同時に）相互作用することができる。ISを調節することができる治療薬が知られているが、改良された治療薬が必要とされている。このようなニーズを満たす、細胞上に発現することができる可溶性タンパク質または膜貫通型免疫調節タンパク質を含む免疫調節タンパク質を提供する。

【発明の概要】

【０００５】

概要

いくつかの態様において、IgVドメインもしくはその特異的結合断片、IgCドメインも

しくはその特異的結合断片、または両方を含む、バリアントICOSリガンド（ICOSL）ポリペプチドであって、SEQ ID NO:32を基準に10、11、13、16、18、20、25、27、30、33、37、38、42、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、75、77、78、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、111、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、148、151、152、153、154、155、156、158、161、164、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227から選択される位置に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する、バリアントICOSLポリペプチドが本明細書において提供される。いくつかの態様において、未改変ICOSLは、哺乳動物ICOSLまたはその特異的結合断片である。いくつかの態様において、未改変ICOSLは、ヒトICOSLまたはその特異的結合断片である。いくつかの態様において、未改変ICOSLは、（i）SEQ ID NO:32に示されるアミノ酸配列；(ii）SEQ ID NO:32に対して少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列；あるいは（iii）それらの一部分であって、IgVドメインもしくはIgCドメインまたはそれらの特異的結合断片、または両方を含む、部分を含む。

【０００６】

上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、IgVドメインまたはIgCドメインの特異的結合断片は、少なくとも50、60、70、80、90、100、110アミノ酸、またはそれより多いアミノ酸の長さを有するか；またはIgVドメインの特異的結合断片は、SEQ ID NO:5の19～129番目のアミノ酸として示されるIgVドメインの長さの少なくとも80％の長さを含み、かつ/または、IgCドメインの特異的結合断片は、SEQ ID NO:5の141～227番目のアミノ酸として示されるIgCドメインの長さの少なくとも80％の長さを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸改変（任意で、アミノ酸置換、挿入、および/または欠失）を含む。いくつかの態様において、ICOSLバリアントは、SEQ ID NO:32またはその特異的結合断片に対して少なくとも85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、または99％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれかは、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに対する結合性が未改変ICOSLと比較して変化している。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれかは、ICOSまたはCD28のエクトドメインに対する結合性が未改変ICOSLと比較して変化している。いくつかの態様において、結合性の変化は、結合親和性の変化および/または結合選択性の変化である。

【０００７】

上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、

M10V, M10I, V11E, S13G, E16V,
S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D,
N52S, N52Q, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57Y, N57D, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T,
G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D,
L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I,
S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T,
N119Q, F120I, F120S, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H,
E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A,
Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q,
N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S,
L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I,
I224V, T225A, N227K

またはその保存的アミノ酸置換から選択される。

【０００８】

いくつかの態様において、１つまたは複数のアミノ酸改変は、

N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R,
N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P,
N52S/G103E, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C,
N52Y/N57Y/ H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P,
N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S,
N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R,
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S,
N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K,
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,

N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, E111del, Y33del, N52H/C140del/T225A,
N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N84Q, N119Q, N168Q, N207Q,
N52Q, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q,
N119Q/N168Q, N119Q/N207Q, N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q,
N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q,
N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q, N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q,
N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q,
N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q,
N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q,
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q,
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, Q100R, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P,
N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, L203P,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,

N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, またはN52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R
の中から選択される。

【０００９】
任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、５２、５７、１００、１１０、または１９８から選択される位置に対応する位置にある。任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、
N52H, N52D, N52S, N52K, N52Q, S54A, S54P, N57Y, Q100P, Q100R, V110A, V110D, C198R

またはその保存的アミノ酸置換から選択される。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、１つまたは複数のさらなる改変（例えば本明細書に記載の改変のうちのいずれか）をさらに含む。任意のそのような態様のいくつかにおいて、バリアントICOSLポリペプチドは、
V11E, E16V, N30D, K42E, N52H, N52S, N52Y, N57Y, E90A,
H94E, L96I, L98F, Q100R, Q100P, L102R, V110A, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L,
I143V, V152C, K156M, K156R, F172S, N194D, C198R, L203P, V210A, S212G, I218T,
R221I, I224V

またはその保存的アミノ酸置換から選択される１つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含む。
【００１０】
任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S,
N52Y/N57Y/F138L/L203P, V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T,
N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S,
N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
N52H/N57Y/Q100P, またはN52S/N194D

である。
【００１１】
上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか１つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインまたはその特異的断片およびIgCドメインまたはその特異的断片を含む。上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか１つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示し、かつ、１つまたは複数のアミノ酸置換を含有する、アミノ酸配列を含む。
【００１２】
上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか１つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含む。いくつかの態様において、IgVドメインまたはその特異的結合断片は、バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である。いくつかの態様において、IgCドメインまたはその特異的結合断片は、バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である。

【００１３】
上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示し、かつ、1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する、アミノ酸配列を含む。
【００１４】
上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して各々向上した親和性で、ICOSのエクトドメインおよびCD28のエクトドメインに特異的に結合する。
【００１５】
任意のそのような態様のいくつかにおいて、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合する。任意のそのような態様のいくつかにおいて、CD28のエクトドメインに対する向上した親和性は、未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、または60倍より大きく向上している。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合する。任意のそのような態様のいくつかにおいて、ICOSのエクトドメインに対する向上した親和性は、未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している。
【００１６】
バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、52、54、または57から選択される位置に対応する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変は、
N52H, N52D, N52Q, N52S, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y

またはその保存的アミノ酸置換から選択される。任意のそのような態様のいくつかにおいて、1つまたは複数のアミノ酸置換改変は、52または57から選択される位置に対応する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、N52H、N52D、N52S、N52KまたはN57Yから選択される。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つは、もう1つの追加のアミノ酸改変（例えば記載のアミノ酸改変のうちのいずれか）をさらに含む。上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
N52H, N52D,

N52S, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57Y, R75Q, L80P, K92R, S99G, H94D, L96F, L98F, L96I,

S99G, Q100R, Q100P, G103E, T113E, F120S, H129P, S130G, Q133H, F138L, C140D,

C140del, I143T, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, D158G, L161P, C198R, N201S, L203P,

L208PもしくはT225A

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含

む。

【００１７】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C,
N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,
N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R,
N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P,
N52S/D158G, N52D/Q133H,
N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D,
N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q,
N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q,

N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q,
N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P,
N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, または N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

から選択される。

【００１８】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、
N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C,
N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,
N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R,
N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P,
N52S/D158G, または N52D/Q133H

の中から選択される。任意のそのような態様のいくつかにおいて、１つまたは複数のアミノ酸改変は、
N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52H/K92R,
N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,
N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208P または N52H/I143T

から選択される。

【００１９】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、CTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの局面において、CTLA-4のエクトドメインに対する向上した親和性は、未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している。

【００２０】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、バリアントポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した選択性で、ICOS、CD28、またはCTLA4のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、選択性の向上は、ICOS、CD28、およびCTLA4の中から選択される1つの同族結合パートナーに対するバリアントポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの別のものに対するバリアントポリペプチドの結合性との比率が、該1つの同族結合パートナーに対する未改変ICOSLポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの該別のものに対する未改変ICOSLポリペプチドの結合性との比率と比較して大きいことを含む。いくつかの場合では、当該比率は、少なくともまたは少なくとも約1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、またはそれ以上大きい。

【００２１】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、

M10V, M10I, V11E,

S13G, E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52S, N52Q, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, F120S, F120I, S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S, C140D, C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸をさらに含む。バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32の位置140に対応する1つまたは複数のアミノ酸欠失をさらに含む。

【００２２】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、

N52Y/N57Y/F138L/L203P,
N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A,
N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C,
N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P,
N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/
N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D,
N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,または
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G

の中から選択される。

【００２３】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、
N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P,
N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,
N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208P, N52H/I143T,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,または
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R

から選択される。

【００２４】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSまたはCD28の他方のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合し、かつ未改変ICOSLと比較して低下した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、

N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R,
N52H/L161P/C198R, N52S/L80P, A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G,
N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,または
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R

から選択される。

【００２５】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ、未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、アミノ酸置換N52S/R75Q/L203PまたはN30D/K42E/N52Sを含む。

【００２６】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、ICOSはヒトICOSである。いくつかの態様において、CD28はヒトCD28である。

【００２７】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、結合性は、未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、または50倍より大きく変化（向上または低下）している。

【００２８】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、可溶性タンパク質である。

【００２９】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、多量体化ドメインに連結されている。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、多量体化ドメインに連結された第一のバリアントICOSLポリペプチドと、多量体化ドメインに連結された第二のバリアントICOSLポリペプチドとを含む多量体ポリペプチド（任意で二量体ポリペプチド）である。いくつかの態様において、第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび第二のバリアントICOSLポリペプチドは、同じであるかまたは異なる。いくつかの態様において、多量体化ドメインは、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである。バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、ポリペプチドの生物学的半減期を延長させる部分に連結されている。

【００３０】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントに連結されている。いくつかの態様におい

て、Fcドメインは、哺乳動物のもの（任意でヒトのもの）であるか；または、バリアントFcドメインは、哺乳動物のもの（任意でヒトのもの）である未改変Fcドメインと比較して1つもしくは複数のアミノ酸改変を含む。いくつかの態様において、Fcドメインまたはそのバリアントは、SEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

【００３１】

いくつかの態様において、Fcドメインは、各々EUナンバリングによるE233P、L234A、L234V、L235A、L235E、G236del、G237A、S267K、R292C、N297G、およびV302Cの中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む。いくつかの局面において、Fcドメインは、EUナンバリングによるアミノ酸改変C220Sを含む。いくつかの態様において、Fcドメインは、SEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに対して少なくとも85%の配列同一性を示しかつ1つもしくは複数のアミノ酸改変を含有しかつ/もしくは低下したエフェクター機能を示すアミノ酸配列を含む。

【００３２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、リンカー（任意でG4Sリンカー）を介して間接的に多量体化ドメインまたはFcに連結されている。

【００３３】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、バリアントICOSLポリペプチドの細胞外ドメイン（ECD）またはその特異的結合断片に連結された膜貫通ドメインをさらに含有する、膜貫通型免疫調節タンパク質である。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:5の257～277番目の残基として示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:5の257～277番目の残基に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、膜貫通ドメインに連結された細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含む。いくつかの態様において、細胞質シグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:5の278～302番目の残基として示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:5の278～302番目の残基に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む。

【００３４】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:494～503のいずれかに示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:494～503のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示しかつ記載のとおりの1つもしくは複数のアミノ酸改変を含むアミノ酸配列を含む。

【００３５】

バリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、ICOSLバリアントは、インビトロ初代T細胞アッセイにおいて未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を増加させる。上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLは、インビトロ初代T細胞アッセイにおいて未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を減少させる。上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、脱グリコシル化されている。

【００３６】

いくつかの態様において、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを含

む第二のポリペプチドに連結された提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質が本明細書において提供される。いくつかの態様において、IgSFドメインは、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、親和性が改変されており、かつ、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する結合性が変化している。いくつかの態様において、IgSFドメインは、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する結合性が向上している。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、第一のバリアントICOSLポリペプチドであり、第二のポリペプチドのIgSFドメインは、提供される態様のいずれか1つに係る第二のバリアントICOSLポリペプチドに由来するIgSFドメインであり、ここで、第一および第二のバリアントICOSLは、同じであるかまたは異なる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、CD28またはICOSに特異的に結合することができ、第二のポリペプチドのIgSFドメインは、バリアントICOSLポリペプチドが特異的に結合するもの以外の同族結合パートナーに結合することができる。いくつかの態様において、IgSFドメインは、B7ファミリーのメンバー由来である。いくつかの態様において、IgSFドメインは、腫瘍上に発現するリガンドに結合する腫瘍局在化部分であるか、または、炎症環境の細胞もしくは組織上に発現するリガンドに結合する炎症局在化部分である。いくつかの態様において、IgSFドメインは、腫瘍上に発現するリガンドに結合する腫瘍局在化部分である。いくつかの態様において、リガンドは、B7H6である。いくつかの態様において、IgSFドメインは、NKp30由来である。いくつかの態様において、IgSFドメインは、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む。

【００３７】

免疫調節タンパク質のいずれか1つに係るいくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、バリアントICOSLポリペプチドまたはIgSFドメインを含む第二のポリペプチドのうちの一方または両方に連結された、多量体化ドメインを含む。いくつかの態様において、多量体化ドメインは、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は二量体である。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質はホモ二量体である。いくつかの場合では、免疫調節タンパク質はヘテロ二量体である。

【００３８】

いくつかの態様において、ある部分に連結されている、前記態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチドまたは前記態様のいずれか1つに係る免疫調節ポリペプチドを含む、コンジュゲートが本明細書において提供される。いくつかの態様において、前記部分は、細胞の表面上の分子に特異的に結合する標的化部分である。いくつかの態様において、標的化部分は、免疫細胞の表面上の分子に特異的に結合する。いくつかの態様において、免疫細胞は、抗原提示細胞またはリンパ球である。いくつかの態様において、標的化部分は、腫瘍の表面上の分子に結合する腫瘍局在化部分である。いくつかの態様において、前記部分は、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子、またはナノ粒子である。いくつかの態様において、前記部分は、抗体または抗原結合断片である。いくつかの態様において、コンジュゲートは、二価、四価、六価、または八価である。

【００３９】

いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLまたは提供される態様のいずれか1つに係る免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子が本明細書において提供される。いくつかの態様において、核酸分子は合成核酸である。いくつかの態様において、核酸はcDNAである。

【００４０】

いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つの核酸を含むベクターが本明細書において提供される。いくつかの態様において、ベクターは発現ベクターである。いくつかの態様において、ベクターは、哺乳動物発現ベクターまたはウイルスベクターであ

る。
【００４１】
いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係るベクターを含む細胞が本明細書において提供される。いくつかの態様において、細胞は哺乳動物細胞である。いくつかの態様において、細胞はヒト細胞である。
【００４２】
いくつかの態様において、ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を生産する方法であって、提供される態様のいずれか1つに係る核酸分子または提供される態様のいずれか1つに係るベクターを、細胞においてタンパク質を発現させる条件下で宿主細胞に導入する工程を含む方法が本明細書において提供される。いくつかの態様において、該方法は、バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を細胞から単離または精製する工程をさらに含む。
【００４３】
いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドを発現する細胞を改変する方法であって、提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を、細胞がポリペプチドを発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む方法が本明細書において提供される。いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチド、免疫調節ポリペプチド、核酸分子、またはベクターを発現する、改変細胞が本明細書において提供される。
【００４４】
いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドは、シグナルペプチドを含む。いくつかの局面において、バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドは、膜貫通ドメインを含有せず、かつ/または、細胞の表面上には発現しない。いくつかの場合では、バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドは、改変細胞から分泌される。いくつかの局面において、改変細胞は、膜貫通ドメインを含有しかつ/または提供される態様のいずれかに係る膜貫通型免疫調節タンパク質である、バリアントICOSLポリペプチドを含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、細胞の表面上に発現する。
【００４５】
いくつかの態様において、改変細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様において、免疫細胞は、抗原提示細胞（APC）またはリンパ球である。いくつかの態様において、改変細胞は、初代細胞である。いくつかの態様において、改変細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの態様において、改変細胞は、ヒト細胞である。いくつかの態様において、リンパ球は、T細胞である。いくつかの態様において、APCは、人工APCである。いくつかの態様において、改変細胞は、キメラ抗原受容体（CAR）または改変されたT細胞受容体（TCR）をさらに含有する。
【００４６】
また、提供される態様のいずれかに係るバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を含む、感染性物質が提供される。いくつかの態様において、コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドは、膜貫通ドメインを含有せず、かつ/または、それを発現する細胞の表面上には発現しない。いくつかの場合では、コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドは、それを発現する細胞から分泌される。いくつかの場合では、コードされているバリアントICOSLポリペプチドは、膜貫通ドメインを含有する。いくつかの態様において、コードされているバリアントICOSLポリペプチドは、それを発現する細胞の表面上に発現する。
【００４７】
任意のそのような態様のいくつかにおいて、感染性物質は、細菌またはウイルスである。いくつかの例では、ウイルスは、腫瘍溶解性ウイルスである。いくつかの局面において

、腫瘍溶解性ウイルスは、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口腔ウイルス（Vesticular Stomatic virus）、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、パルボウイルス、麻疹ウイルス、水疱性口内炎ウイルス（vesticular stomatitis virus）（VSV）、コクサッキーウイルスまたはワクシニアウイルスである。いくつかの態様において、ウイルスは、樹状細胞（DC）を特異的に標的化し、かつ/または、樹状細胞指向性である。いくつかの態様において、ウイルスは、改変されたシンドビスウイルスエンベロープ産物で偽型化されたレンチウイルスベクターである。

【００４８】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、感染性物質は、標的細胞の死をもたらすかまたは免疫応答を増強もしくは強化することができるさらなる遺伝子産物をコードする核酸分子をさらに含む。いくつかの態様において、さらなる遺伝子産物は、抗がん剤、抗転移剤、抗血管新生剤、免疫調節分子、免疫チェックポイント阻害剤、抗体、サイトカイン、成長因子、抗原、細胞傷害性遺伝子産物、アポトーシス促進性遺伝子産物、抗アポトーシス性遺伝子産物、細胞マトリックス分解性遺伝子、組織再生のための遺伝子、またはヒト体細胞の多能性へのリプログラミングのための遺伝子から選択される。

【００４９】

いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチド、提供される態様のいずれか1つに係る免疫調節タンパク質、提供される態様のいずれか1つに係るコンジュゲート、提供される態様のいずれか1つに係る改変細胞、または提供される態様のいずれか1つに係る感染性物質を含む、薬学的組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、薬学的に許容し得る賦形剤をさらに含む。いくつかの態様において、薬学的組成物は、滅菌されている。

【００５０】

いくつかの態様において、提供される薬学的組成物のいずれかをバイアル中に含む製造品が本明細書において提供される。いくつかの態様において、バイアルは密閉されている。いくつかの態様において、また、薬学的組成物のいずれかと使用説明書とを含むキットが提供される。いくつかの局面において、製造品と使用説明書とを含むキットが提供される。

【００５１】

いくつかの態様において、対象における免疫応答を調節する方法であって、提供される態様のいずれか1つに係る薬学的組成物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。いくつかの態様において、該方法は、提供される態様のいずれか1つに係る提供されるとおりの改変細胞を投与する工程を含む。いくつかの態様において、改変細胞は、対象にとって自家である。いくつかの態様において、改変細胞は、対象にとって同種である。いくつかの態様において、免疫応答を調節することは、対象における疾患または病態を治療する。

【００５２】

いくつかの態様において、免疫応答は増強される。いくつかの態様において、腫瘍局在化部分に連結されたバリアントICOSLポリペプチドを含む免疫調節タンパク質またはコンジュゲートが対象に投与される。いくつかの場合では、腫瘍局在化部分は、腫瘍抗原を認識する結合分子であるかまたはそれを含む。いくつかの局面において、結合分子は、抗体もしくはその抗原結合断片を含むか、または野生型IgSFドメインもしくはそのバリアントを含む。

【００５３】

任意のそのような態様のいくつかにおいて、提供される態様のいずれか1つに係る免疫調節タンパク質または提供される態様のいずれか1つに係るコンジュゲートを含む薬学的組成物が対象に投与される。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が対象に投与され、かつ/または、改変細胞は上記の態様のいずれか1つに係る改変細胞である。

【００５４】
いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で感染性物質が腫瘍細胞または免疫細胞に感染しかつ膜貫通型免疫調節タンパク質が感染細胞の表面上に発現する条件下で、対象に投与される。いくつかの局面において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、提供される態様のいずれか1つに係る提供されるいずれかの膜貫通型免疫調節タンパク質である。
【００５５】
いくつかの態様において、疾患または病態は、腫瘍またはがんである。いくつかの態様において、疾患または病態は、黒色腫、肺がん、膀胱がん、血液悪性腫瘍、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、脾臓がん、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん、筋骨格がん、頭頸部がん、消化器がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんから選択される。
【００５６】
いくつかの態様において、免疫応答は、提供される免疫応答を調節する方法によって低減される。いくつかの態様において、可溶性であるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が対象に投与される。いくつかの場合では、可溶性ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質は、Fc融合タンパク質である。いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係るバリアントICOSLポリペプチドまたは提供される態様のいずれか1つに係る免疫調節タンパク質を含む、薬学的組成物が対象に投与される。
【００５７】
任意のそのような態様のいくつかにおいて、分泌性バリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が対象に投与される。いくつかの態様において、提供される態様のいずれか1つに係る改変細胞が対象に投与される。いくつかの態様において、分泌性免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で腫瘍細胞または免疫細胞が感染性物質に感染しかつ分泌性免疫調節タンパク質が感染細胞から分泌される条件下で、対象に投与される。
【００５８】
いくつかの態様において、疾患または病態は、炎症性または自己免疫性の疾患または病態である。いくつかの態様において、疾患または病態は、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植手術（transplantation）、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である。いくつかの態様において、疾患または病態は、炎症性腸疾患、移植（transplant）、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される。
【００５９】
バリアントICOSLポリペプチドの任意のそのような態様のいくつかにおいて、アミノ酸改変は、アミノ酸置換、挿入、または欠失である。
【図面の簡単な説明】
【００６０】
【図１】抗CD19キメラ抗原受容体（CAR）のみを用いて、あるいは例示的な膜貫通型免疫調節TIP（CD80-TIPまたはICOSL-TIP）または対応するCD80もしくはICOSL野生型膜貫通型タンパク質と共に用いて改変された細胞の、標的抗原発現細胞との共培養後の、細胞傷害性殺傷活性を反映するインピーダンス結果を示す。96ウェルマイクロエレクトロニクスプレート（E-プレート）の培養培地中のインピーダンス変化を測定するAcea Real-Time Cell Analyzer（RTCA）を使用してインピーダンスを評価した。
【図２】図2Aは、初代T細胞がCARおよびTIPタンパク質の両方をコードするウイルスで効果的に形質導入されることを示す。初代ヒトT細胞を、抗CD3と抗CD28ビーズで48時間活性化し、次いで、BFPレポーターと共に抗CD19 CARをコードするレンチウイルスと、GFPレポーターと共にICOSL TIPをコードする第二のレンチウイルスで形質導入した。FACプロットは、y軸上にBFP発現およびx軸上にGFP発現を示し、各四分円に

入るT細胞の割合（％）が表示されている。結果は、培養物が、CARだけで形質導入された細胞（左上四分円）、TIPだけで形質導入された細胞（右下四分円）、両ウイルスで形質導入された細胞（右上四分円）およびいずれでも形質導入されなかった細胞（左下）を含むことを示す。図2Bでは、CAR-T細胞上に発現するTIPは、CAR-T細胞への共刺激を提供する。TIPで同時形質導入されたまたは同時形質導入されていないCAR-T細胞を、Cell-Trace Far Redで標識し、$CD19^+$NALM6細胞株とインキュベートして、CARと会合させた。蛍光色素が希釈除去されたCAR発現細胞の割合（％）によって増殖を評価した。変異型TIPで形質導入された細胞は、TIPなしのものまたは野生型ICOSLで形質導入されたものと比較して、CAR^+T細胞の増殖の増加を示した。CAR発現を欠いたモック形質導入細胞は、このアッセイで増殖しなかった。

【図３Ａ】図3A～3Bは、サイトカイン放出を介した、抗CD3と共固定化されたときの野生型（WT)またはバリアントICOSLの共刺激能を実証する。10nMの抗CD3を、96ウェル平底ポリスチレン組織培養プレートのウェルに40nM（矢印）または10nMのWTまたはバリアントICOSLと共にウェットコートした。100,000の精製された$CD4^+$および$CD8^+$（パン）T細胞を加え、72時間後、サイトカイン放出のELISA解析用に上清を採取した。図3Aは、パンT細胞から分泌された、IFN-γを示し、図3Bは、IL-17タンパク質レベルを示す。グラフは、パンT細胞共刺激からの典型的なIFN-γおよびIL-17応答の代表である。

【図３Ｂ】図3Aの説明を参照。

【図４Ａ】図4A～4Bは、増殖を介した、抗CD3と共固定化されたときの野生型（WT）またはバリアントICOSLの共刺激能を実証する。CFSE標識パンT細胞を、先に記載したとおりの抗CD3およびICOSLでコートしたプレート中で72時間インキュベートした。細胞を採取し、洗浄し、蛍光コンジュゲートされた抗CD4または抗CD8抗体で染色し、フローサイトメトリーによって解析した。ゲートおよびサイトメーター電圧を、未刺激対照のCFSE標識T細胞を使用して設定した。対照からのCFSE希釈によって増殖を決定した。図4Aは、40nMのICOSL共刺激後の、合計の増殖性細胞（矢印）、$CD4^+$細胞（実線棒）、および$CD8^+$細胞（斜線棒）のT細胞の割合（％）を示す。図4Bは、10nMのICOSL共刺激後の、合計のパンT細胞増殖の割合（％）を示す。グラフは、パンT細胞共刺激からの典型的な増殖応答の代表である。

【図４Ｂ】図4Aの説明を参照。

【図５】ヒト混合リンパ球反応（MLR）におけるICOSL vIgD候補の機能を示す。ICOSLバリアントおよびそれらの変異を、x軸上に、野生型ICOSL、陰性対照のPDL2-FcおよびヒトIgG、ならびに陽性対照の基準分子CTLA-Igベラタセプトと共に列挙する。グラフを横断する線は、陰性対照培養物の上清中に検出されるIFN-γのベースライン量を表す。ICOSLバリアント候補または対照毎に、3つの異なる濃度を試験し、矢印は、40nMの培養物中のタンパク質の最も高い濃度を表示する。ICOSLバリアント候補の大部分は、これらの培養物中のより低いIFN-γ濃度によって反映されるとおり、ベラタセプトと比較して試験した3つの濃度全てにおいて優れた拮抗活性を示す。

【図６Ａ】図6は、B-T共培養アッセイにおけるBおよびT細胞応答に対する可溶性ICOSL Fc融合タンパク質の阻害を示す。図6Aは、T細胞誘導性B細胞増殖の可溶性ICOSL Fc融合タンパク質の阻害を示す。単一ドナーに由来する精製された$CD4^+$T細胞およびB細胞をCFSEで標識し、1:1比で、表示のマイトジェンの存在下または非存在下、表示のICOSL Fc融合タンパク質と共にまたはそれなしで共インキュベートした。細胞を、100ng/mlのブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）、1mg/mlのヤマゴボウマイトジェン（PWM）、または両方で刺激した。ICOSL Fc融合タンパク質を40nMの終濃度でインキュベートし、培養物を7日間インキュベートし、FACS解析に供した。分化したB細胞の数を、それらのCFSEが希釈された培養物中の細胞の数から決定した。野生型を除く試験したICOSL Fc融合タンパク質の全ては、B細胞増殖を低減した。図6B～Dは、ICOSL Fc融合タンパク質が、B-T共培養物中でサイトカインT細胞のサイトカイン産生を阻害したことを示す。上記の培養物からの上清を7日目に採取し、LEGENDplex Human Th Cyto

kine Panel（Biolegend）を使用してサイトカイン含量について解析した。T細胞のIL-5（図6B）、IL-13（図6C）およびIL-21（図6D）の産生は、ICOSL Fc融合タンパク質の包含によって減弱される。

【図６Ｂ】図6Aの説明を参照。

【図６Ｃ】図6Aの説明を参照。

【図６Ｄ】図6Aの説明を参照。

【図７Ａ】図7A～7Dは、ヒトPBMC細胞が免疫不全NSGマウス宿主に養子移入された移植片対宿主病（GVHD）のマウスモデルにおける種々のエンドポイントを示す。図7Aは、処置された動物の生存曲線を示す。食塩水対照動物において侵攻性疾患の経過およびその後の死亡が観察され、野生型ICOSL-FcおよびN52H/I143T ICOSLバリアントで処置された動物において類似の生存が観察された。バリアントN52H/N57Y/Q100Pは、生存率を臨床標準薬ベラタセプトと同程度に改善した。

【図７Ｂ】図7Bは、体重減少における類似の傾向を示しており、ICOSLバリアントN52H/N57Y/Q100Pは、全ての他の群が急速な体重減少を経験したにもかかわらず、ベラタセプトで処置された動物と類似の体重維持を実証している。

【図７Ｃ】図7Cは、標準化されたGVHD疾患活動指標（DAI）の観察からの臨床スコアを示し、この場合も、ICOSLバリアントN52H/N57Y/Q100Pで処置された動物において臨床標準薬ベラタセプトに匹敵する低めのスコアを示した一方で、その他の動物群は高めのDAIスコアを経験した。

【図７Ｄ】図7Dは、14日目に測定した実験動物に由来する血液中のCD4およびCD8の割合（％）のフローサイトメトリー測定を示す。実験群間のCD8細胞の割合（％）は、ほとんど同じであったが、ICOSLバリアントN52H/N57Y/Q100Pおよびベラタセプトで処置された動物は、その他の実験群と比較してより低いCD4細胞の割合（％）を有する。

【図８】表示のバリアントスタック分子vIgD C-Lによって伝えられた局在化された共刺激活性を示し、ここで、CはICOSL共刺激ドメインを表し、LはNKp30局在化ドメインを表す。このアッセイでは、局在化表面タンパク質B7-H6を発現する標的K562細胞を、抗CD3の存在下でヒトT細胞と共に培養し、培養上清中のIFN-γレベルによってT細胞活性化を評価した。抗CD3単独の包含またはスタックバリアントFc分子なしは、T細胞活性化を誘導しなかった。同様に、Fc融合タンパク質として、野生型局在化NKp30ドメイン単独または野生型共刺激ICOSLドメイン単独とだけ培養した細胞は、T細胞活性化をもたらさなかった。共刺激ドメインおよび局在化ドメインの両方の野生型バージョンを含有するスタックされたドメインは、試験した最も高い濃度で測定可能なIFN-γを誘導したが、バリアント局在化共刺激スタックは、最も高い濃度で2倍を超えるより高いIFN-γレベルを誘導し、濃度が徐々に下がった場合にも依然として観察されたIFN-γレベルを誘導した。

【図９】遅延型過敏症（DTH）の標準モデルからのマウスの耳介厚の変化をまとめる。オボアルブミンで感作した後に同じタンパク質を用いて耳介でチャレンジしたPBS処置動物は、最も高い測定レベルの耳介腫脹を示す。臨床標準薬アバタセプトで処置されたマウスは、耳介チャレンジ後にわずかに低減された耳介腫脹を有する。5匹全てのICOSLバリアント処置群は、アバタセプトと比較して等しいまたは改善された耳介腫脹の低減を実証した。

【図１０Ａ】図10A～Cは、抗体（V-Mab）にコンジュゲートされたバリアントIgSFドメイン（vIgD）の種々の例示的な配置を示す。図10Aは、vIgDが直接的または間接的に抗体の軽鎖のN末端および/またはC末端に連結されている、種々の配置を示す。図10Bは、vIgDが直接的または間接的に抗体の重鎖のN末端および/またはC末端に連結されている、種々の配置を示す。図10Cは、図10Aの軽鎖および図10Bの重鎖が細胞中で共発現するときの、得られたV-Mab配置を示す。

【図１０Ｂ】図10Aの説明を参照。

【図１０Ｃ】図10Aの説明を参照。

【図１１Ａ】図11A～11Bは、同族結合パートナーに対するV-Mab特異性を実証する。結合アッセイを、ヒトHER2、CD28、CTLA-4、またはICOSの哺乳動物表面発現のためのDNAが一過性にトランスフェクトされたExpi293細胞で実施した。200,000のトランスフェクト細胞を、100,000pM～100pMの親抗体（C1）または種々のV-Mab（C2-9）とインキュベートした。未結合抗体を除去し、蛍光コンジュゲートされた抗ヒトIgGで結合抗体を検出し、Fc対照に基づいて陽性のMFIおよび割合（%）についてフローサイトメトリーによって細胞を解析した。図11Aは、親抗体と類似のレベルでのHER2形質転換体へのV-Mabの結合を示す。モックトランスフェクト細胞への結合が全てのV-Mabで観察されるが、Expi293親細胞での内因性HER2発現の低いレベルに起因してWT ICOSLでは観察されない。図11Bは、親IgSFドメイン（N52H/N57Y/Q100P）のその同族パートナーへの結合が、V-Mabによって維持されるかまたは増加する（C2、C3、C4、C5、C6、C8、C9）ことを示す。

【図１１Ｂ】図11Aの説明を参照。

【図１２】抗CD3と共固定化されたときのV-Mabの共刺激および増殖能を実証する。10nMの抗CD3を、96ウェル平底ポリスチレン組織培養プレートのウェルに、30nM～3nMの親抗体、V-Mab、またはFc対照と共にウェットコートした。CFSE標識パンT細胞を72時間加えた。IFN-γ分泌をELISAによって測定し、全T細胞増殖を、CFSE希釈のフローサイトメトリー解析によって測定した。IgSFドメイン（N52H/N57Y/Q100P）のIFN-γ分泌および増殖は、WT ICOSLよりも大きい。V-Mabは、親IgSFに勝る増加したサイトカインおよび増殖共刺激能を実証する。

【図１３Ａ】図13A～13Cは、提供されるバリアントIgSFドメイン分子の種々のフォーマットを示す。図13Aは、以下を含む可溶性分子を示す：（1）Fc鎖に融合されたバリアントIgSFドメイン（vIgD）;（2）第一のバリアントIgSFドメイン（第一のvIgD）および第二のIgSFドメイン、例えば第二のバリアントIgSFドメイン（第二のvIgD）を含有する、スタック分子；（3）第一のバリアントIgSFドメイン（vIgD）および腫瘍抗原を標的化するIgSFドメイン、例えばNkP30 IgSFドメインを含有する、腫瘍標的化IgSF分子；および（4）抗体（V-Mab）に連結されたバリアントIgSFドメイン（vIgD）。

【図１３Ｂ】図13Bは、細胞の表面上に発現する、バリアントIgSFドメイン（vIgD）、例えばバリアントICOSLを含有する、膜貫通型免疫調節タンパク質（TIP）を示す。例示的な態様において、膜貫通結合vIgDの同族結合パートナーは、共刺激受容体、例えばCD28であり、vIgD（例えば、ICOSL vIgD）を含有するTIPは、共刺激受容体を発現する細胞においてTIPが陽性シグナルを誘導するように、共刺激受容体を作動させる。

【図１３Ｃ】図13Cは、バリアントIgSFドメイン（vIgD）、例えばバリアントICOSLが、細胞、例えば第一のT細胞（例えば、CAR T細胞）から分泌される、分泌された免疫調節タンパク質（SIP）を示す。例示的な態様において、分泌されたvIgDの同族結合パートナーは、第一の細胞（例えば、T細胞）および/または第二の細胞（例えば、T細胞；内因性または改変型のいずれか、例えばCAR T細胞）上に発現することができる活性化受容体（例えば、CD28）である。SIPとその同族結合パートナーとの結合によって、活性化受容体を介したシグナル伝達が遮断される。全ての場合で、vIgDは、単にVドメイン（IgV）であることも、細胞外ドメイン（ECD）全体を含むVドメイン（IgV）とCドメイン（IgC）との組み合わせであることも、IgSFスーパーファミリーメンバーのIgドメインの任意の組み合わせであることもできる。

【図１４】vIgDがICOSLのIgSFドメインのバリアントである、Fcに融合されたバリアントIgSFドメイン（vIgD）（vIgD-Fc）の活性の例示的な図式を示す。示すとおり、可溶性のICOSLのvIgDは、その同族結合パートナーと相互作用して、それぞれCD80（B7-1）/CD86（B7-2）またはICOSLとCD28またはICOSとの相互作用を遮断し、それによって、CD28および/またはICOS共刺激受容体による共刺激を遮断する。

【図１５】バリアントIgSFドメイン（vIgD）を腫瘍細胞に局在化するためのスタック分子の例示的な図式を示す。このフォーマットでは、スタック分子は、第一のバリアントIgSFドメイン（第一のvIgD）および第二のIgSFドメイン（例えば、第二のvIgD）を含

有し、ここで、第二のIgSFドメイン（例えば、第二のvIgD）は、腫瘍抗原に結合する腫瘍標的化IgSFドメインである。例示的な腫瘍標的化IgSFドメインは、腫瘍抗原B7-H6に結合する、NkP30のIgSFドメインである。この描写において、vIgDは、ICOSLのIgSFドメインのバリアントである。示すとおり、腫瘍標的化IgSFドメインの腫瘍細胞の表面への結合は、第一のvIgDを腫瘍細胞表面上に局在化し、そこで、vIgDは、隣接する免疫細胞（例えば、T細胞）の表面上に発現するその同族結合パートナー（例えば、CD28またはICOS）の1つまたは複数と相互作用して、共刺激受容体を刺激することができる。

【図１６】第一のバリアントIgSFドメイン（第一のvIgD）、例えばバリアントICOSL、および第二のIgSFドメイン、例えば第二のバリアントIgSFドメイン（第二のvIgD）を含有する、スタック分子の種々の例示的な配置を示す。示すとおり、第一のvIgDおよび第二のIgSFドメインは、独立して、直接的または間接的に、FcサブユニットのN末端またはC末端に連結されている。ホモ二量体Fc分子を生成するために、Fcサブユニットは、細胞中での個々のFcサブユニットの共発現によってFcサブユニットがマッチした、ホモ二量体を形成することができるものである。ヘテロ二量体Fc分子を生成するために、個々のFcサブユニットは、個々のFcサブユニットが細胞中で共発現するホモ二量体と比較してヘテロ二量体の形成が優先されるような、変異（例えば、CH3ドメインにおける「ノブイントゥーホール」変異）を含有する。

【図１７】抗体（例えば、抗HER2抗体）が腫瘍細胞の表面上の抗原に結合する、抗体（V-Mab）にコンジュゲートされたバリアントIgSFドメイン（vIgD）の活性の例示的な図式を示す。この描写において、vIgDは、ICOSLのIgSFドメインのバリアントである。示すとおり、腫瘍細胞の表面への抗体の結合は、vIgDを腫瘍細胞表面上に局在化し、そこで、vIgDは、隣接する免疫細胞（例えば、T細胞）の表面上に発現するその同族結合パートナーのうちの1つまたは複数と相互作用して、受容体シグナル伝達を作動させることができる。示したとおりの例示的な態様において、バリアントIgSFドメイン（vIgD）は、ICOSLのIgSFドメインのバリアントである。CD28またはICOS共刺激受容体へのICOSL vIgDの結合は、アゴニストまたは共刺激シグナルを提供する。

【図１８】10nMの抗CD3を40nMのFc対照タンパク質、野生型ICOSL-Fc、野生型CD80-Fc、これらのタンパク質の両方、または表示のとおりの変異を有するバリアントICOSL Fc融合タンパク質とインキュベートしたときの、初代ヒトT細胞のNanostringの転写シグネチャーを示す。採取した細胞から試料由来のトータルRNAを調製し、RNAをNanostringに転写し、そして、Cancer Immune chipを使用して、各試料中の750の遺伝子の転写産物を定量した。変化した転写産物は、記載の転写産物を含め、そのレベルが対角線より上または下のものを含む。

【図１９】種々の免疫調節タンパク質の存在下での表示の時間の図18に記載のとおりのインキュベーション時の、例示的な転写産物の転写産物レベルを示す。

【図２０Ａ】図20A～Bは、HER2発現標的と共培養したときのVmAb媒介性T細胞増殖を実証する。CFSE標識パンT細胞を、VmAbsまたは対照タンパク質の存在下で細胞表面抗CD3単鎖Fv（OKT3）およびHER2を提示するK562由来の人工標的細胞で活性化させた。増殖を、$CD4^+$（左パネル）または$CD8^+$（右パネル）染色T細胞に対するCFSE希釈のフローサイトメトリー解析によって測定した。図20Aでは、K562細胞を力価測定し、T細胞と共にエフェクター:標的（E:T）比40～1280:1でプレーティングした。VmAb、親IgSFドメイン、またはWT ICOSLを1000pMで加えた。図20Bでは、K562細胞をT細胞にE:T比160:1で加えた。VmAbまたは対照タンパク質を力価測定し、3000～37pMで加えた。

【図２０Ｂ】図20Aの説明を参照。

【発明を実施するための形態】

【００６１】

詳細な説明

少なくとも1つの標的リガンド同族結合パートナー（カウンター構造体タンパク質とも呼ばれる）に結合する活性を示すICOSリガンド（ICOSL）のバリアントもしくは変異体

またはその特異的結合断片であるかまたはそれを含む免疫調節タンパク質が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、未改変または野生型ICOSLポリペプチドと比較して1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、アミノ酸置換、欠失、または付加）を含有する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、アミノ酸置換、欠失、または付加）は、未改変または野生型ICOSLポリペプチドのIgSFドメイン（例えば、IgV）における改変である。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、少なくとも1つの同族結合パートナー（例えば、ICOS、CD28、またはCTLA-4のうちの少なくとも1つ）に対する結合活性または親和性が変化（例えば、向上または低下）している。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は可溶性である。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、細胞の表面上に発現することができる膜貫通型免疫調節タンパク質である。いくつかの態様において、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドおよび1つまたは複数の他の部分またはポリペプチドを含有するコンジュゲートまたは融合体である、1つまたは複数の他の免疫調節タンパク質も本明細書において提供される。

【００６２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドおよび免疫調節タンパク質は、免疫学的免疫応答（例えば増強または低減した免疫応答）を調節する。いくつかの態様において、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドおよび免疫調節タンパク質を、調節不全になった免疫応答と関連する疾患または病態の治療に使用することができる。

【００６３】

いくつかの態様において、提供されるバリアントICOSLポリペプチドは、共刺激シグナル伝達分子との相互作用を介してT細胞活性化を調節する。一般に、抗原特異的T細胞活性化は、2つの別個のシグナルを必要とする。第一のシグナルは、T細胞受容体（TCR）と、抗原提示細胞（APC）上に存在する主要組織適合性複合体（MHC）に結合している抗原との相互作用によって提供される。第二のシグナルは、TCR会合に対して共刺激性であり、かつ、T細胞のアポトーシスまたはアネルギーを回避するのに必要である。

【００６４】

いくつかの態様において、正常な生理学的条件下で、T細胞媒介性免疫応答は、T細胞受容体（TCR）による抗原認識によって開始され、共刺激シグナルおよび抑制シグナル（例えば、免疫チェックポイント受容体）のバランスによって調節される。免疫系は、自己免疫を防止する（すなわち、自己寛容）および免疫応答の間（例えば、病原性感染に対する攻撃の間）の過度の損傷から組織を保護する、免疫チェックポイント受容体に依拠する。しかしながら、いくつかの場合では、これらの免疫調節タンパク質は、免疫系を回避するための機序として、腫瘍を含む疾患および病態において調節不全になる可能性がある。

【００６５】

いくつかの態様において、公知のT細胞共刺激受容体の中にはCD28があり、CD28はAPC上に共に存在するリガンドB7-1（CD80）およびB7-2（CD86）に対するT細胞共刺激受容体である。これらの同じリガンドはまた、CD28に対するよりも高い親和性で阻害性T細胞受容体CTLA4（細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4）に結合することができ；CTLA-4への結合は、免疫応答を下方調節するよう作用する。ICOS（inducible costimulator）は、APC上のICOSリガンド（ICOSL）に結合する別のT細胞共刺激受容体である。いくつかの場合では、CD28およびCTLA-4はまた、ICOSLのT細胞共刺激受容体ICOSへの結合と重複する結合部位で、ICOSLと相互作用することが知られている（Yao et al.（2011）Immunity, 34:729-740）。CD28およびICOSは、関連するCD28ファミリー活性化受容体であり、かつ、いくつかの細胞内シグナル伝達モチーフを共有するが、CD28の共刺激効果とICOSの共刺激効果は異なる。例えば、CD28は、不活性型と活性型の両T細胞上に発現し、そのシグナル伝達は、IL-2産生およびその後のT細胞エフェクター機能にとって重要である。ICOSは、一般に、T細胞活性化後までT細胞の

表面上に発現せず、活性化されたT細胞上のICOSを介したシグナル伝達は、特殊化されたT細胞サブセット分化を支援する。したがって、いくつかの場合では、CD28およびICOSによる共刺激は、重複効果および補完的効果をもたらす。

【００６６】

いくつかの態様において、T細胞共刺激受容体CD28およびICOSは、免疫応答の調節において別様であるが補完的な役割を有する。これらの受容体の活性の増強または抑制は、炎症性および自己免疫性障害、がん、ならびにウイルス感染の治療に対する臨床的有意性を有する。しかしながら、いくつかの場合では、両受容体の共刺激効果に介入してそれを変化させる治療は、免疫シナプスの限局によって課せられる空間定位要件ならびにサイズ制限の制約を受ける。いくつかの局面において、抗体薬を含む既存の治療薬は、これらの相互作用の調節に関与する複数の標的タンパク質と同時に相互作用し得ない。加えて、いくつかの場合では、既存の治療薬は、免疫応答に拮抗（アンタゴナイズ）する能力だけを有し、免疫応答を刺激（アゴナイズ）する能力を有し得ない。追加的に、これらの2つの受容体のうちの一方または他方を独立して標的化する薬物の間の薬物動態の差異は、処置過程を通して、このような薬物の組み合わせの所望の血中濃度を適切に維持することに困難を生じる可能性がある。

【００６７】

いくつかの態様において、提供されるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質は、共刺激受容体CD28またはICOSによって誘導される免疫活性を調節する（例えば、増強または低減する）。したがって、いくつかの態様において、提供されるポリペプチドは、CD28およびICOSの両方に対する結合親和性、ならびに、いくつかの場合では、CTLA-4に対する結合親和性が変化（例えば、向上または低下）しているバリアントICOSL（inducible costimulator ligand）を提供することによってこれらの制約を克服し、それによって、受容体による共刺激の補完的効果を刺激するまたはそれに拮抗する。また、これらのバリアントICOSLを製造する方法および使用する方法も提供される。

【００６８】

本明細書において言及される全ての刊行物（特許、特許出願、科学論文およびデータベースを含む）は、それぞれ個々の刊行物（特許、特許出願、科学論文およびデータベースを含む）が参照によって組み入れられると具体的にかつ個別に示されたかのように同程度に、参照によってその全体が全ての目的において本明細書に組み入れられる。本明細書に示されている定義が参照によって本明細書に組み入れられる特許、出願、公開出願および他の刊行物に示されている定義に反しているかまたは他に矛盾している場合、本明細書に示されている定義が参照によって本明細書に組み入れられる定義より優先される。

【００６９】

本明細書において使用される項目の見出しは、単に構成を目的としたものであって、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。

【００７０】

I．定義

別段の定義のない限り、本明細書において使用される全ての専門用語、注記、ならびに他の技術および科学用語または関連用語は、請求される主題が属する技術分野の当業者によって通常理解されているものと同じ意味を有することを意図する。いくつかの場合では、通常理解されている意味を有する用語は、明確化のためおよび／またはすぐに参照できるように本明細書において定義され、そして、本明細書におけるこのような定義の包含は、必ずしも一般に当技術分野において理解されているものと大きな差異をなすと解釈されるべきではない。

【００７１】

本明細書を通して使用される用語は、特定の事例において別段限定されない限り、以下のとおり定義される。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形の「a」、「an」、および「the」は、その文脈が他のことを明確に指示しない限り

、複数形の指示対象を含む。別段の定義のない限り、本明細書において使用される全ての技術および科学用語、頭字語、ならびに略称は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されているものと同じ意味を有する。別段の指示のない限り、化学名および生化学名の略称および記号は、IUPAC-IUB命名法による。別段の指示のない限り、全ての数値範囲は、その範囲を規定する値だけでなくその間の全ての整数値も含む。

【００７２】

用語「親和性が改変された（親和性改変）」は、免疫グロブリンスーパーファミリードメインの文脈において使用される場合、親の野生型または未改変の（すなわち、親和性が改変されていない）IgSF対照ドメインと比較してその同族結合パートナー（あるいは「カウンター構造体」）のうちの少なくとも1つに対する結合親和性またはアビディティが（対応する野生型の親または未改変IgSFドメインと比べて）向上または低下するように変化したアミノ酸配列を有する哺乳動物免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを意味する。この文脈において、親和性が改変されたICOSL IgSFドメインが含まれる。いくつかの態様において、親和性改変IgSFドメインは、野生型または未改変のIgSFドメイン中に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30またはそれ以上のアミノ酸の差異（例えば、アミノ酸置換）を含有することができる。結合親和性またはアビディティの向上または低下は、フローサイトメトリーなどの周知の結合アッセイを使用して決定することができる。Larsen et al., American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005)。また、Linsley et al., Immunity, 1: 7930801 (1994) も参照されたい。その同族結合パートナーに対するタンパク質の結合親和性またはアビディティの向上は、野生型IgSFドメイン対照よりも少なくとも10％大きい値、いくつかの態様において、野生型IgSFドメイン対照値よりも少なくとも20％、30％、40％、50％、100％、200％、300％、500％、1000％、5000％、または10000％大きい値になる向上である。その同族結合パートナーのうちの少なくとも1つに対するタンパク質の結合親和性またはアビディティの低下は、対照の90％以下であるが野生型IgSFドメイン対照値の10％以上の値、いくつかの態様において、野生型IgSFドメイン対照値の80％、70％、60％、50％、40％、30％、または20％以下であるが10％以上の値になる低下である。親和性が改変されたタンパク質は、アミノ酸残基の置換、付加、または欠失によって一次アミノ酸配列が変化している。用語「親和性改変IgSFドメイン（親和性改変IgSFドメイン）」は、親和性改変IgSFドメインが作製された任意の特定の出発組成物または方法のあらゆる条件を強要するものと解釈されるべきではない。したがって、本発明の親和性改変IgSFドメインについては、任意の特定の親和性改変プロセスによって野生型IgSFドメインが親和性改変IgSFドメインへと変換されるのに限定されない。親和性改変IgSFドメインポリペプチドは、例えば、野生型哺乳動物IgSFドメイン配列情報から開始して生成され、次いで、その同族結合パートナーに対する結合性についてインシリコでモデル化され、そして、最後に組換えまたは化学合成されて、主題の親和性改変IgSFドメイン組成物を生成することができる。別のほんの一例として、親和性改変IgSFドメインは、野生型IgSFドメインの部位特異的変異誘発によって作製することができる。したがって、親和性改変IgSFドメインは、任意の所与のプロセスによって生産されるが必ずしもその必要はない、生成物を表す。組換え法、化学合成、またはその組み合わせを含む様々な技術を用いてもよい。

【００７３】

用語「同種（の）」は、本明細書において使用される場合、ある生物から取り出され、次いで同じ種の遺伝的に異なる生物に注入または養子移入される、細胞または組織を意味する。本発明のいくつかの態様において、種はネズミまたはヒトである。

【００７４】

用語「自家（の）」は、本明細書において使用される場合、同じ生物から取り出され、後に前記生物に注入または養子移入される、細胞または組織を意味する。自家の細胞または組織を、例えば、組換えDNA法によって、生物から取り出される天然の細胞または天

然の組織とはもはや遺伝的に同一ではないように改変することができる。例えば、天然の自家T細胞を、膜貫通型免疫調節タンパク質および／またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現する自家の改変細胞となるように組換えDNA技術によって遺伝的に改変することができ、これは、いくつかの場合では、T細胞またはTIL（腫瘍浸潤性リンパ球）を改変することを包含する。次いで、改変細胞を、天然のT細胞が単離された患者へ注入する。いくつかの態様において、生物は、ヒトまたはマウスである。

【００７５】

用語「結合親和性」および「結合アビディティ」は、本明細書において使用される場合、それぞれ、特異的結合条件下での、あるタンパク質のそのカウンター構造体に対する、特異的結合親和性および特異的結合アビディティを意味する。生化学速度論では、アビディティは、例えばICOSLとそのカウンター構造体であるICOSおよび/またはCD28との間のような、個々の非共有結合相互作用の複数の親和性の累積強度を指す。このように、アビディティは、単一の相互作用の強度を表す親和性とは異なる。親和性が改変されたICOSLのIgSFドメインを含有するバリアントICOSLのそのカウンター構造体に対する結合親和性の向上または低下は、未改変ICOSL（例えば、天然または野生型IgSFドメイン（例えばIgVドメイン）を含有する未改変ICOSL）の結合親和性と比べて決定される。結合親和性またはアビディティを決定するための方法は、当技術分野において公知である。例えば、Larsen et al., American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005) を参照されたい。いくつかの態様において、本発明のバリアントICOSL（すなわち、親和性改変IgSFドメインを含有するICOSLタンパク質）は、フローサイトメトリーによって測定した場合に、例えば実施例6に記載される結合アッセイにおいて、野生型ICOSL対照よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%大きい平均蛍光強度（MFI）値をもたらす結合親和性で、CD28および/またはICOSに特異的に結合する。

【００７６】

用語「生物学的半減期」は、ある物質（例えば、本発明のバリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチド）が、その薬理学的または生理学的活性または濃度の半分を喪失するのに要する時間を指す。生物学的半減期は、物質の排除、排出、分解（例えば、酵素的分解）、または体内の特定の臓器もしくは組織における吸収および濃縮によって影響を受ける可能性がある。いくつかの態様において、生物学的半減期は、物質の血漿中濃度がその定常状態レベルの半分に達するのに要する時間（「血漿半減期」）を決定することによって評価することができる。本発明のポリペプチドを誘導体化してその生物学的半減期を延長するために使用することができるコンジュゲートは、当技術分野において公知であり、限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシエチルデンプン（HES）、XTEN（伸長組換えペプチド；WO 2013130683を参照のこと）、ヒト血清アルブミン（HSA）、ウシ血清アルブミン（BSA）、脂質（アシル化）、およびポリ-Pro-Ala-Ser（PAS）、ポリグルタミン酸（グルタミル化）を含む。

【００７７】

用語「キメラ抗原受容体」または「CAR」は、本明細書において使用される場合、少なくともエクトドメイン、膜貫通ドメイン、およびエンドドメインを含む、哺乳動物細胞上に発現する人工の（すなわち、人造の）膜貫通型タンパク質を指す。任意で、CARタンパク質は、エクトドメインを膜貫通ドメインに共有結合により連結する「スペーサー」を含む。スペーサーは、多くの場合、ペプチド結合を介してエクトドメインを膜貫通ドメインに連結するポリペプチドである。CARは、典型的には、哺乳動物リンパ球上に発現する。いくつかの態様において、CARは、T細胞または腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）などの哺乳動物細胞上に発現する。T細胞上に発現するCARは、本明細書において「CAR T細胞」または「CAR-T」と称される。いくつかの態様において、CAR-Tは、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、またはγδT細胞である。例えば養子細胞移入において臨床的に使用される場合、患者の腫瘍に対する抗原結合特異性を有するCAR-Tは、典型的には、患者から得られる天然T細胞上

に発現するように改変されている。CARを発現する改変されたT細胞は、次いで注入により患者に戻される。したがって、CAR-Tは、多くの場合、自家CAR-Tではあるが、同種CAR-Tも本発明の範囲内に含まれる。CARのエクトドメインは、生理学的条件下で標的抗原（例えば、腫瘍特異的抗原）と特異的に結合する抗原結合領域（例えば、抗体またはその抗原結合断片（例えば、scFv））を含む。特異的結合によって、一連の生化学的事象（すなわち、シグナル伝達）は、CAR-Tの免疫活性の調節をもたらす。したがって、例えば、CAR-Tの抗原結合領域によるその標的抗原への特異的結合によって、細胞傷害性、増殖、またはサイトカイン産生の変化によって反映されるように、T細胞活性の免疫活性の変化を導くことができる。いくつかの態様において、CAR-T活性化によるシグナル伝達は、天然の哺乳動物T細胞におけるシグナル伝達に関与するCD3ζ鎖（「CD3-z」）によって達成される。CAR-Tは、T細胞の免疫調節応答をさらに調節する複数のシグナル伝達ドメイン（例えば、CD28、41BB、またはOX40）をさらに含むことができる。CD3-zは、T細胞受容体シグナル伝達に関与する免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）として知られている保存されたモチーフを含む。

【００７８】

用語「総合して」または「総合的」は、インビトロアッセイにおいて2つ以上の本発明のバリアントICOSLの存在によって誘導されるサイトカイン産生に関して使用されるとき、個々のバリアントICOSLによって誘導されるサイトカイン産生に関係なくサイトカイン発現レベル全体を意味する。いくつかの態様において、アッセイされるサイトカインは、例えば実施例7に記載されるインビトロ初代T細胞アッセイにおけるIFN-γである。

【００７９】

用語「同族結合パートナー」（「カウンター構造体（対抗構造体）」と互換的に使用される）は、ポリペプチド（例えば、バリアントICOSLのIgSFドメイン）に関して、言及されているポリペプチドが特異的結合条件下で特異的に結合する少なくとも1つの分子（典型的には、天然の哺乳動物タンパク質）を指す。いくつかの局面において、親和性改変IgSFドメインを含有するバリアントICOSLは、対応する天然または野生型ICOSLのカウンター構造体に、向上または低下した親和性で特異的に結合する。特異的結合条件下で認識されてその同族受容体に特異的に結合するリガンドの一種は、その受容体のカウンター構造体または同族結合パートナーの一例である。「細胞表面同族結合パートナー」は、哺乳動物細胞表面上に発現する同族結合パートナーである。「細胞表面分子種」は、免疫シナプス(IS）を形成する細胞（例えば、哺乳動物細胞）上に発現するまたは該細胞が発現する、免疫シナプスのリガンドの同族結合パートナーである。

【００８０】

本明細書において使用される場合、「コンジュゲート」、「コンジュゲーション」またはそれらの文法上の変形は、当技術分野において公知の任意の接続または連結法によって、2つ以上の化合物を一緒に接続または連結して、別の化合物の形成をもたらすことを指す。それはまた、2つ以上の化合物を一緒に接続または連結することによって生成される化合物を指すこともできる。例えば、1つまたは複数の化学部分またはポリペプチドに直接的または間接的に連結されたバリアントICOSLポリペプチドが例示的なコンジュゲートである。そのようなコンジュゲートは、融合タンパク質、化学的コンジュゲートによって生産されるもの、および任意の他の方法によって生産されるものを含む。

【００８１】

用語「競合的結合」は、本明細書において使用される場合、あるタンパク質が、少なくとも2種の同族結合パートナーに特異的に結合することができるが、1つの同族結合パートナーの特異的結合が第二の同族結合パートナーの同時結合を阻害する（例えば、妨害するまたは妨げる）ことを意味する。したがって、いくつかの場合では、あるタンパク質が2つの同族結合パートナーに同時に結合することはできない。一般に、競合結合物は、特異的結合のための同じまたは重複した結合部位を含有するが、これは必須要件ではない。いくつかの態様において、競合的結合は、第二の同族結合パートナーの特異的結合に起因して、その同族結合パートナーの1つへのタンパク質の特異的結合の測定可能な（部分的

または完全な）阻害を引き起こす。ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）などの競合的結合を定量する様々な方法が公知である。

【００８２】

用語「保存的アミノ酸置換」は、本明細書において使用される場合、あるアミノ酸残基が類似の化学特性（例えば、電荷または疎水性）を備える側鎖R基を有する別のアミノ酸残基によって置換されている、アミノ酸置換を意味する。類似の化学特性を備える側鎖を有するアミノ酸の群の例は、1）脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン；2）脂肪族-ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン；3）アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；4）芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン；5）塩基性側鎖：リシン、アルギニン、およびヒスチジン；6）酸性側鎖：アスパラギン酸およびグルタミン酸；ならびに7）硫黄含有側鎖：システインおよびメチオニンを含む。保存的アミノ酸置換の群は、バリン-ロイシン-イソロイシン、フェニルアラニン-チロシン、リシン-アルギニン、アラニン-バリン、グルタミン酸-アスパラギン酸、およびアスパラギン-グルタミンである。

【００８３】

タンパク質の位置に関する「対応する」という用語、例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸の位置が（例えば、配列表に示されている）開示されている配列中のヌクレオチドまたはアミノ酸の位置に「対応する」という記述は、構造配列アライメントに基づいてまたは標準的なアライメントアルゴリズム（例えば、GAPアルゴリズム）を使用して、開示されている配列とのアライメントによって同定される、ヌクレオチドまたはアミノ酸の位置を指す。例えば、本明細書に記載の構造アライメント法による、SEQ ID NO：32に示される配列（ECDドメイン）またはSEQ ID NO：196に示される配列（IgVドメイン）を有する参照配列とのアライメントによって、対応する残基を同定することができる。配列をアライメントすることによって、当業者は、例えば保存されているアミノ酸残基および同一のアミノ酸残基を規準として使用して、対応する残基を同定することができる。

【００８４】

用語「低下（減少）させる」または「減弱させる」または「抑制する」は、本明細書において使用される場合、統計的に有意な量の低下（減少）を意味する。低下（減少）は、少なくとも10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、または100％の低下（減少）であることができる。

【００８５】

用語「誘導体」または「誘導体化されている」は、その治療的恩恵を保持または増強させながら、生物学的半減期、バイオアベイラビリティ、免疫原性、溶解性、毒性、効力、または有効性などの特性を変化させるために、タンパク質を直接または間接的に組成物に共有結合させることによる、タンパク質の修飾を指す。本発明の免疫調節ポリペプチドの誘導体は、本発明の範囲内であり、例えば、グリコシル化、ペグ化、脂質化、またはFc融合によって製造することができる。

【００８６】

本明細書において使用される場合、ドメイン（典型的には、3以上、概して5または7またはそれ以上のアミノ酸、例えば10～200のアミノ酸残基の配列）は、分子の他の部分と構造的および／または機能的に異なりかつ同定可能な分子（例えば、タンパク質またはコーディング核酸）の一部分を指す。例えば、ドメインは、1つまたは複数の構造モチーフで構成されているタンパク質内で独立して折り畳まれた構造を形成することができ、かつ／または結合活性などの機能活性によって認識される、ポリペプチド鎖の一部分を含む。タンパク質は、1つまたは複数の別個のドメインを有することができる。例えば、ドメインは、関連ファミリーメンバーに対する一次配列または構造の相同性、例えばモチーフに対する相同性によって、同定、定義、または識別することができる。別の例では、ドメインは、その機能（例えば、同族結合パートナーなどの生体分子と相互作用する能力）によって識別することができる。ドメインが独立してまたは別の分子に融合して、活動（例えば、結合）を遂行することができるように、ドメインは、独立して、生物学的機能ま

たは活性を示すことができる。ドメインは、線形のアミノ酸配列または非線形のアミノ酸配列であることができる。多くのポリペプチドは、複数のドメインを含有する。このようなドメインは、公知であり、かつ、当業者が同定することができる。本明細書における例示のため、定義が提供されるが、名称によって特定のドメインを認識することは十分に当技術分野の技能の範囲内であると理解される。必要であれば、ドメインを同定するために適切なソフトウェアを採用することができる。

【００８７】

用語「エクトドメイン」は、本明細書において使用される場合、膜タンパク質（例えば、膜貫通型タンパク質）の、小胞膜の外側にある領域を指す。エクトドメインは、多くの場合、リガンドまたは細胞表面受容体に、例えば当該リガンドまたは当該細胞表面受容体に特異的に結合する結合ドメインを介して特異的に結合する、結合ドメインを含む。細胞の膜貫通型タンパク質のエクトドメインは、代替的に細胞外ドメインと称される。

【００８８】

用語「有効量」または「治療有効量」は、単独（すなわち、単剤療法として）または追加の治療剤との組み合わせのいずれかでエクスビボ（患者由来の細胞との接触による）またはインビボ（患者への投与による）で投与されたとき、例えば、疾患の症状および／または病因を改善または排除することによって、疾患進行の統計的に有意な低下をもたらす、本発明の治療用組成物（タンパク質組成物または細胞組成物を含む）の量および／または濃度を指す。有効量は、疾患または障害と関連する少なくとも1つの症状または生物学的応答もしくは影響を緩和する、低下させる、または軽減する、疾患または障害の進行を防止する、あるいは患者の身体機能を改善する量であり得る。細胞療法の場合、有効量は、養子細胞療法により患者に投与される細胞の有効用量または有効数である。いくつかの態様において、患者は、哺乳動物の患者、例えば非ヒト霊長類またはヒトの患者である。

【００８９】

用語「エンドドメイン」は、本明細書において使用される場合、いくつかの膜タンパク質（例えば、膜貫通型タンパク質）において見いだされる、細胞表面膜によって画定される内部空間内に延びる領域を指す。哺乳動物細胞では、エンドドメインは、膜タンパク質の細胞質領域である。細胞内において、エンドドメインは、細胞内構成成分と相互作用し、かつ、シグナル伝達においてある役割を果たすことができ、したがって、いくつかの場合では、細胞内シグナル伝達ドメインであることができる。細胞の膜貫通型タンパク質のエンドドメインは、代替的に細胞質ドメインと称され、これは、いくつかの場合では、細胞質シグナル伝達ドメインであることができる。

【００９０】

用語「増強された」または「増加（向上）した」は、本明細書において哺乳動物リンパ球の免疫活性の増強の文脈で使用される場合、リンパ球の1つまたは複数の活性の増強を意味する。活性の増強は、細胞生存、細胞増殖、サイトカイン産生、またはT細胞の細胞傷害性のうちのうちの1つまたは複数の（例えば、統計的に有意な量の）増強であり得る。いくつかの態様において、増強された免疫活性への言及は、インターフェロンγ（IFNγ）産生を（例えば、統計的に有意な量だけ）増加させることを意味する。いくつかの態様において、免疫活性を、混合リンパ球反応（MLR）アッセイにおいて評価することができる。MLRアッセイを実行する方法は、当技術分野において公知である。Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep; 2(9):846-56。リンパ球の活性を評価する他の方法は、本明細書に記載のとおりの任意のアッセイを含め、当技術分野において公知である。いくつかの態様において、増強は、非ゼロ対照値よりも少なくとも10％、20％、30％、40％、50％、75％、100％、200％、300％、400％、または500％大きい増加（向上）であることができる。

【００９１】

用語「改変細胞（改変された細胞）」は、本明細書において使用される場合、ヒトによる介入（例えば、組換えDNA法またはウイルス形質導入法）によって遺伝的に修飾（改変）された哺乳動物細胞を指す。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞、例えばリ

ンパ球（例えば、T細胞、B細胞、NK細胞）または抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）である。細胞は、患者由来の初代細胞であってもよいし、細胞株であってもよい。いくつかの態様において、本発明の改変細胞は、バリアントICOSLが特異的に結合するCD28、ICOS、またはCTLA-4を発現するT細胞の免疫活性を調節するように改変された本発明のバリアントICOSLを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、膜貫通ドメイン（例えば、ICOSL膜貫通ドメイン）に連結されたIgVドメインを含有する細胞外ドメインまたはその一部分を含有し、任意で細胞内シグナル伝達ドメインを含有する、膜貫通型免疫調節タンパク質（本明細書で以降「TIP」と称される）である。いくつかの場合では、TIPは、異種の細胞質シグナル伝達ドメインまたはエンドドメインを含有するキメラ受容体としての形態をとる。いくつかの態様において、改変細胞は、本明細書に記載のとおりの免疫調節タンパク質を発現および分泌することができる。提供される改変細胞の中には、改変されたT細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）をさらに含有する細胞もある。

【００９２】

用語「改変されたT細胞」は、本明細書において使用される場合、ヒトによる介入（例えば、組換えDNA法またはウイルス形質導入法）によって遺伝的に修飾（改変）されたT細胞（例えば、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞（あるいは、細胞傷害性Tリンパ球またはCTL）、ナチュラルキラーT細胞、制御性T細胞、メモリーT細胞、またはγδT細胞）を指す。改変されたT細胞は、該T細胞上に発現している本発明のバリアントICOSL膜貫通型免疫調節タンパク質（TIP）を含み、該TIPは、改変されたT細胞自体の免疫活性を調節するか、または該T細胞上に発現するバリアントICOSLが特異的に結合する哺乳動物細胞の免疫活性を調節するように改変されている。用語「改変（された）T細胞受容体」または「改変（された）TCR」は、選択され、クローニングされ、かつ/またはその後T細胞の集団に導入される（当該T細胞の集団は多くの場合、養子免疫療法に使用される）、主要組織適合複合体（MHC）/ペプチド標的抗原に対して所望の親和性で特異的に結合するように改変されたT細胞受容体（TCR）を指す。改変されたTCRとは対照的に、CARは、MHC依存的に標的抗原に結合するように改変される。

【００９３】

用語「～上に発現する」は、本明細書において使用される場合、細胞（例えば哺乳動物細胞）の表面に発現するタンパク質に関して使用される。したがって、当該タンパク質は膜タンパク質として発現する。いくつかの態様において、発現する当該タンパク質は、膜貫通型タンパク質である。いくつかの態様において、当該タンパク質は、低分子部分（例えば、薬物または検出可能標識）にコンジュゲートされる。細胞の表面に発現するタンパク質は、哺乳動物細胞上に発現する細胞表面タンパク質（例えば細胞表面受容体）を含むことができる。

【００９４】

用語「半減期延長部分」は、ポリペプチド融合体または化学的コンジュゲートの一部分であって、そのように該部分にコンジュゲートされていないタンパク質の半減期と比較して哺乳動物血清中に循環するタンパク質の半減期を延長する部分を指す。いくつかの態様において、半減期は、1.2倍、1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、もしくは6.0倍より大きく、または約1.2倍、約1.5倍、約2.0倍、約3.0倍、約4.0倍、約5.0倍、もしくは約6.0倍より大きく延長される。いくつかの態様において、半減期は、半減期延長部分を有さないタンパク質と比較して、インビボ投与後、6時間超、12時間超、24時間超、48時間超、72時間超、96時間超、または1週間超延長される。半減期は、タンパク質がその濃度、量、または活性の半分を喪失するのに要する時間を指す。半減期を、例えば、ELISAアッセイまたは活性アッセイを使用することによって決定することができる。例示的な半減期延長部分には、Fcドメイン、多量体化ドメイン、ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシエチルデンプン（HES）、XTEN（伸長組換えペプチド；WO 2013130683を参照のこと）、ヒト血清アルブミン（HSA）、ウシ血清アルブミン（BSA）、脂質（アシル化）、およびポリ-Pro-Ala-Ser（PAS）、およびポリグルタミン酸

（グルタミル化）が含まれる。
【００９５】
用語「免疫シナプス」は、本明細書において使用される場合、ＭＨＣ Ｉ（主要組織適合性複合体)またはＭＨＣ ＩＩを発現する哺乳動物細胞（例えば、抗原提示細胞または腫瘍細胞）と、哺乳動物リンパ球（例えば、エフェクターＴ細胞またはナチュラルキラー（ＮＫ）細胞）との間の界面を意味する。
【００９６】
免疫グロブリン分子（Fcポリペプチドとも呼ばれる）のFc（結晶性断片）領域またはドメインは、主に免疫グロブリン重鎖の定常領域に相当し、かつ、抗体のエフェクター機能を含む種々の機能に関与している。Fcドメインは、免疫グロブリン分子のヒンジドメインの一部分または全てとCH2ドメインおよびCH3ドメインとを含有する。Fcドメインは、1つまたは複数のジスルフィド結合によって接続された2つのポリペプチド鎖の二量体を形成することができる。いくつかの態様において、Fcは、エフェクター機能を促進する活性が低減された（例えば、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またそれより大きく低減された）バリアントFcである。いくつかの態様において、Fc領域中のアミノ酸置換への言及は、特定のSEQ ID NOを基準に記載されない限りは、EUナンバリングシステムによる言及である。EUナンバリングは、公知であり、最近更新されたIMGT Scientific Chart（IMGT（登録商標）、すなわちinternational ImMuno GeneTics information system（登録商標） http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html（作成日：２００１年5月17日、最終更新日：２０１３年1月10日）およびKabat, E.A. et al. Sequences of Proteins of Immunological interest. 5th ed. US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242 (1991) に報告されているとおりのEUインデックスに従う。
【００９７】
免疫グロブリンFc融合体（「Fc融合体」）、例えば免疫調節Fc融合タンパク質は、免疫グロブリンのFc領域に機能的に連結された1つまたは複数のポリペプチド（または1つまたは複数の低分子）を含む分子である。Fc融合体は、例えば、抗体のFc領域（エフェクター機能および薬物動態を促進する）およびバリアントICOSLを含み得る。免疫グロブリンFc領域は、1つまたは複数のバリアントICOSLまたは低分子（融合パートナー）に間接的または直接的に連結され得る。種々のリンカーが当技術分野において公知であり、任意でこれを使用して、Fcを融合パートナーに連結させてFc融合体を生成することができる。同一種のFc融合体を、二量体化して、Fc融合ホモ二量体を形成することも、非同一種を使用して、Fc融合ヘテロ二量体を形成することもできる。いくつかの態様において、Fcは、哺乳動物Fc、例えばネズミまたはヒトFcである。
【００９８】
用語「宿主細胞」は、組換え発現ベクターによってコードされているタンパク質を発現させるために使用することができる細胞を指す。宿主細胞は、原核生物、例えば、大腸菌（E. coli）であることができるか、または、宿主細胞は、真核生物、例えば、単細胞真核生物（例えば、酵母または他の真菌）、植物細胞（例えば、タバコまたはトマト植物細胞）、動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞、または昆虫細胞）またはハイブリドーマであることができる。宿主細胞の例には、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはそれらの誘導体、例えば、無血清培地で成長するVeggie CHOおよび関連細胞株またはDHFR欠損であるCHO系統DX-B11が含まれる。いくつかの態様において、宿主細胞は、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞、または昆虫細胞）である。
【００９９】
用語「免疫グロブリン」（「Ig」と略記される）は、本明細書において使用される場合、5種のヒトクラスの抗体：IgA（サブクラスIgA1およびIgA2を含む）、IgD、IgE、IgG（サブクラスIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含む）、およびIgMのいずれか

を含む哺乳動物免疫グロブリンタンパク質を指す。該用語はまた、完全または部分的合成（例えば、組換えまたは化学合成）であるか天然に産生されるかにかかわらず全長未満である免疫グロブリン、例えば、抗原結合断片（Fab）、V_HおよびV_Lを含有する可変断片（Fv）、1つの鎖中で一緒に連結されたV_HおよびV_Lを含有する単鎖可変断片（scFv）、ならびに他の抗体V領域断片（Fab'、$F(ab)_2$、$F(ab')_2$、dsFvダイアボディ、Fc、およびFdポリペプチド断片）を含む。ホモ二重特異性およびヘテロ二重特異性の二重特異性抗体は、該用語の範囲内に含まれる。

【０１００】

用語「免疫グロブリンスーパーファミリー」または「IgSF」は、本明細書において使用される場合、細胞の、認識、結合、または接着プロセスに関与する、細胞表面タンパク質および可溶性タンパク質の群を意味する。分子は、免疫グロブリン（すなわち、抗体）と共通の構造的特徴に基づいて、このスーパーファミリーのメンバーとして類別され；これらは全て、免疫グロブリンドメインまたはフォールドとして公知のドメインを保有する。IgSFのメンバーは、免疫系の、細胞表面抗原受容体、共受容体および共刺激分子、リンパ球への抗原提示に関与する分子、細胞接着分子、特定のサイトカイン受容体ならびに細胞内筋タンパク質を含む。これらは、通常、免疫系における役割と関連する。免疫シナプス中のタンパク質は、IgSFのメンバーであることが多い。IgSFはまた、機能のような共通の特性に基づいて「サブファミリー」に分類することができる。このようなサブファミリーは、典型的には、4～30のIgSFメンバーからなる。

【０１０１】

用語「IgSFドメイン」または「免疫グロブリンドメイン」または「Igドメイン」は、本明細書において使用される場合、IgSFタンパク質の構造ドメインを指す。Igドメインは、免疫グロブリン分子に因んで命名されている。これらは、約70～110アミノ酸を含有し、それらのサイズおよび機能に従って類別される。Igドメインは、逆平行β鎖の2つのシートによって形成されるサンドイッチ様構造を有する、特徴的なIgフォールドを保有する。サンドイッチの内側の疎水性アミノ酸間の相互作用ならびにBおよびF鎖中のシステイン残基間で形成される高度に保存されているジスフィルド結合は、Igフォールドを安定化させる。Igドメインの一端は、抗体のそれらのリガンドに対する特異性に重要な相補性決定領域と呼ばれる部分を有する。Ig様ドメインは、IgV、IgC1、IgC2、またはIgIとして（クラスに）分類することができる。ほとんどのIgドメインは、可変（IgV）ドメインまたは定常（IgC）ドメインのいずれかである。9つのβ鎖を有するIgVドメインは、概して、7つのβ鎖を有するIgCドメインより長い。IgSFのいくつかのメンバーのIgドメインは、アミノ酸配列中のIgVドメインと似ているが、なおIgCドメインとサイズが類似している。これらは、IgC2ドメインと呼ばれ、一方で、標準的なIgCドメインは、IgC1ドメインと呼ばれる。T細胞受容体（TCR）鎖は、細胞外部分における2つのIgドメイン（1つはN末端におけるIgVドメインおよび1つは細胞膜に隣接するIgC1ドメイン）を含有する。ICOSLは、2つのIgドメイン：IgVおよびIgCを含有する。

【０１０２】

用語「IgSF種」は、本明細書において使用される場合、同一のまたは実質的に同一の一次アミノ酸配列を有するIgSFメンバータンパク質の集団を意味する。各哺乳動物免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）メンバーは、そのIgSFメンバーに属する全てのIgSF種にユニークの同一性を規定する。したがって、各IgSFファミリーメンバーは、他のIgSFファミリーメンバーと比べてユニークであり、したがって、特定のIgSFファミリーメンバーの各種は、別のIgSFファミリーメンバー種と比べてユニークである。それにもかかわらず、同じIgSF種の分子間の相違が、グリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、ニトロシル化、メチル化、アセチル化、および脂質化などの翻訳後修飾の差異が原因で生じ得る。さらに、遺伝子多型性が原因の単一のIgSF種内の小さな配列差異は、例えばタンパク質分解的切断が原因のIgSF種の野生型短縮形態と同様、単一のIgSF種内の別の形態の相違も成す。「細胞表面IgSF種」は、細胞（概して哺乳動物細胞）の表面に発現するIgSF種である。

【０１０３】
用語「免疫活性」は、本明細書においてT細胞のような哺乳動物リンパ球の文脈で使用される場合、1つまたは複数の細胞生存、細胞増殖、サイトカイン産生（例えば、インターフェロン-γ）、またはT細胞傷害性活性を指す。いくつかの場合では、免疫活性は、ケモカインまたはインターロイキンのようなサイトカインの細胞における発現を意味することができる。免疫活性の増強または抑制を決定するためのアッセイは、培養上清中のインターフェロン-γサイトカインレベルを測定するMLR（混合リンパ球反応）アッセイ（Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56）、SEB（ブドウ球菌エンテロトキシンB（staphylococcal enterotoxin B））T細胞刺激アッセイ（Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56）、および抗CD3 T細胞刺激アッセイ（Li and Kurlander, J Transl Med. 2010: 8: 104）を含む。T細胞活性化は、IFN-γサイトカインの分泌と関連するので、これらのインビトロヒトT細胞アッセイからの培養上清中のIFN-γレベルの検出は、市販のELISAキットを使用してアッセイすることができる（Wu et al, Immunol Lett 2008 Apr 15; 117(1): 57-62）。免疫応答の誘導は、静止リンパ球と比べて免疫活性の増強をもたらす。本明細書において提供されるとおりの免疫調節タンパク質（例えば、親和性改変IgSFドメインを含有するバリアントICOSLポリペプチド）は、いくつかの態様において、初代T細胞アッセイにおいて、野生型IgSFメンバーまたはIgSFドメイン対照と比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を増加させることができ、または、代替態様において減少させることができる。当業者は、IFN-γ発現の増加を決定するために使用される初代T細胞アッセイのフォーマットが、IFN-γ発現の減少についてアッセイするために採用されるフォーマットと異なることを認識するだろう。初代T細胞アッセイにおいてIFN-γ発現を減少させる本発明の免疫調節タンパク質または親和性改変IgSFドメインの能力についてアッセイする際に、混合リンパ球反応（MLR）アッセイを実施例6に記載されるとおり使用することができる。好都合なことに、本発明の可溶性形態の親和性改変IgSFドメインを採用して、同じく実施例6に記載されるとおり、IFN-γ発現に拮抗することによりその発現を減少させるその能力をMLRにおいて決定することができる。あるいは、初代T細胞アッセイにおいてIFN-γ発現を増加させる本発明の免疫調節タンパク質または親和性改変IgSFドメインの能力についてアッセイする際に、同時固定アッセイを使用することができる。同時固定アッセイでは、T細胞受容体シグナル（いくつかの態様において、抗CD3抗体によって提供される）を同時固定された親和性改変IgSFドメイン、例えばバリアントICOSLと併用して、野生型IgSFドメイン対照と比べてIFN-γ発現を増加させる能力を決定する。バリアントICOSL膜貫通型免疫調節タンパク質の活性を評価することを含め、改変細胞の免疫活性をアッセイする方法は、当技術分野において公知であり、限定されないが、抗原刺激後にT細胞を増殖させる能力、再刺激の非存在下でT細胞の増殖を持続する能力、および適切な動物モデルにおける抗がん活性を含む。アッセイはまた、標準的な^{51}Cr放出アッセイ（例えば、Milone et al., (2009) Molecular Therapy 17: 1453-1464 を参照のこと）もしくはフローベース細胞傷害性アッセイ、またはインピーダンスベース細胞傷害性アッセイ（Peper et al. (2014) Journal of Immunological Methods, 405:192-198）を含む、細胞傷害性を評価するアッセイを含む。

【０１０４】
「免疫調節ポリペプチド」は、免疫活性を調節するポリペプチドである。免疫応答の「調節」とは、免疫活性の増強または抑制のいずれかを意味する。免疫調節ポリペプチドは、単一のポリペプチド鎖であるか、または（例えば、鎖間ジスフィルド結合によって）互いに共有結合された少なくとも2つのポリペプチド鎖の多量体（二量体またはより高次の多量体）であることができる。したがって、単量体、二量体、およびより高次の多量体ポリペプチドは、その定義された用語の範囲内である。多量体ポリペプチドは、（同一のポリペプチド鎖の）ホモ多量体または（異なるポリペプチド鎖の）ヘテロ多量体であることができる。本発明の免疫調節ポリペプチドは、バリアントICOSLを含む。

【０１０５】

用語「増加（向上）させる」は、本明細書において使用される場合、統計的に有意な量だけ増加（向上）させることを意味する。増加（向上）は、非ゼロ対照値よりも少なくとも5％、10％、20％、30％、40％、50％、75％、100％、またはより大きい増加（向上）であることができる。

【０１０６】

ICOSL（inducible costimulator ligand；CD275）の「アイソフォーム」は、アミノ酸配列が異なる、複数の天然に存在するICOSLポリペプチドのうちの1つである。アイソフォームは、単一の遺伝子によって発現されるRNA転写産物のスプライスバリアントの産物であることも、遺伝子重複から生じ得るような機能的に類似のタンパク質を生成する高度に類似するが異なる遺伝子の発現産物であることもできる。本明細書において使用される場合、ICOSLの「アイソフォーム」なる用語は、ICOSL遺伝子の異なるアレルの産物（例えば、ICOSLG）も指す。

【０１０７】

用語「リンパ球」は、本明細書において使用される場合、哺乳動物免疫系の白血球の3つのサブタイプのいずれかを意味する。これらは、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）（細胞媒介性の細胞傷害性自然免疫において機能する)、T細胞（細胞媒介性の細胞傷害性獲得免疫に関する)、およびB細胞（体液性の抗体による獲得免疫に関する）を含む。T細胞は、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、またはγδT細胞を含む。また、自然リンパ球（ILC）もリンパ球の定義の範囲内に含まれる。

【０１０８】

用語「哺乳動物」または「患者」は、具体的には、ヒト、チンパンジー、アカゲザル、カニクイザル、イヌ、ネコ、マウス、またはラットのうちの少なくとも1つへの言及を含む。

【０１０９】

用語「膜タンパク質」は、本明細書において使用される場合、生理的条件下で脂質二重層に直接または間接的に付着（結合）するタンパク質を意味する。膜を形成する脂質二重層は、生体膜、例えば真核生物（例えば、哺乳動物）の細胞膜または人工の（すなわち、人造の）膜、例えばリポソーム上に見いだされる膜であることができる。脂質二重層への膜タンパク質の結合は、共有結合による結合であるか、または非共有相互作用（例えば、疎水性相互作用もしくは静電相互作用）による結合であることができる。膜タンパク質は、内在性膜タンパク質または表在性膜タンパク質であることができる。表在性膜タンパク質である膜タンパク質は、脂質二重層に非共有相互作用により結合されるか、または内在性膜タンパク質に非共有相互作用により結合される。表在性膜タンパク質は、哺乳動物において生理的な範囲の条件下で表在性膜タンパク質が脂質二重層と相互作用するおよび／または脂質二重層から解離することができるように、脂質二重層への一時的な結合を形成する。表在性膜タンパク質とは対照的に、内在性膜タンパク質は、哺乳動物において生理的な範囲の条件下で内在性膜タンパク質が脂質二重層への結合から解離しないように、膜の脂質二重層への実質的に恒久的な結合を形成する。膜タンパク質は、脂質二重層の一層による膜への結合を形成することができる（モノトピック型）か、または膜の両方の層によって結合することができる（ポリトピック型）。1つの脂質二重層とだけ相互作用する内在性膜タンパク質は、「内在性モノトピック型タンパク質」である。脂質二重層の両方と相互作用する内在性膜タンパク質は、「内在性ポリトピック型タンパク質」である。あるいは、本明細書において「膜貫通型タンパク質」と称される。

【０１１０】

用語「調節」または「調節する」は、本明細書において免疫応答（例えば哺乳動物の免疫応答）の文脈で使用される場合、本発明のバリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチドの投与の結果としてまたは本発明の免疫調節タンパク質（例えば、バリアントICOSL膜貫通型免疫調節タンパク質）を発現する改変細胞の投与の結果として起こる、既存のまたは潜在的な免疫応答の任意の変化（例えば、増強または低減）を指す。したがって、

調節は、バリアントICOSLを含む免疫調節タンパク質またはそのような免疫調節ポリペプチドを発現する細胞の投与の非存在下で起こるまたは存在する免疫応答と比較して、免疫応答の変化（例えば、増強または低減）を指す。そのような調節は、免疫細胞の免疫活性のある度合いもしくは程度の任意の誘導、活性化、抑制、または変化を含む。免疫細胞は、B細胞、T細胞、NK（ナチュラルキラー）細胞、NK T細胞、プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）、および非プロフェッショナル抗原提示細胞、ならびに炎症細胞（好中球、マクロファージ、単球、好酸球、および好塩基球）を含む。調節は、既存の免疫応答、発生段階にある免疫応答、潜在的な免疫応答に、または免疫応答を誘導する、調節する、それに影響を及ぼす、もしくは応答する能力に与えられる、任意の変化を含む。調節は、免疫応答の一部としての、免疫細胞における遺伝子、タンパク質および／または他の分子の発現および／または機能の任意の変化を含む。免疫応答の調節または免疫活性の調節は、例えば、以下を含む：免疫細胞の排除、欠失、または隔離；自己反応性リンパ球、抗原提示細胞、または炎症細胞のような他の細胞の機能的能力を調節することができる、免疫細胞の誘導または生成；免疫細胞における無応答状態の誘導（すなわち、アネルギー）；免疫細胞の活性または機能を増強または抑制すること（これらの細胞によって発現されるタンパク質のパターンを変化させることを非限定に含む）。例は、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、転写因子、キナーゼ、共刺激性分子、もしくは他の細胞表面受容体などの特定の分子クラスの産生および/もしくは分泌の変化、またはこれらの調節事象の任意の組み合わせを含む。調節を、例えば、初代T細胞アッセイにおける野生型ICOSL対照と比べたIFN-γ（インターフェロンγ）発現の変化によって評価することができる（Zhao and Ji, Exp Cell Res. 2016 Jan1; 340(1) 132-138 を参照のこと）。調節を、例えば、野生型ICOSL膜貫通型タンパク質で改変された細胞と比べた、改変細胞の免疫活性の変化、例えば改変細胞の細胞傷害性活性の変化または改変細胞のサイトカイン分泌の変化によって、評価することができる。

【０１１１】

用語「分子種」は、本明細書において使用される場合、同一のまたは実質的に同一の一次アミノ酸配列を備えたタンパク質の集団を意味する。各哺乳動物免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）メンバーは、同一のまたは実質的に同一の分子種の集合体を規定する。したがって、例えば、ヒトICOSLはIgSFメンバーであり、各ヒトICOSL分子はICOSの一分子種である。同じ分子種の分子間の相違が、グリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、ニトロシル化、メチル化、アセチル化、および脂質化のような翻訳後修飾の差異が原因で起こり得る。さらに、遺伝子多型性が原因の単一の分子種内の小さな配列差異は、例えばタンパク質分解的切断が原因の単一の分子種の野生型短縮形態と同様、単一の分子種内の別の形態の相違も成す。「細胞表面分子種」は、哺乳動物細胞の表面に発現する分子種である。各々がISを形成する2つの哺乳動物細胞のうちのうちの一方のみ又はもう一方のみに存在する（しかし両方ではない）、2つ以上の異なるタンパク質種は、互いに「シス」または「シス配置」にあると言われる。第一のものがISを形成する2つの哺乳動物細胞のうちの第一の細胞のみに存在し、第二のものがISを形成する2つの哺乳動物細胞のうちの第二の細胞のみに存在する、2つの異なるタンパク質種は、「トランス」または「トランス配置」にあると言われる。各々がISを形成する2つの哺乳動物細胞の両方に存在する、2つの異なるタンパク質種は、これらの細胞上でシス型およびトランス型の両配置にある。

【０１１２】

用語「多量体化ドメイン」は、第一のドメインと安定な多量体を形成する同じまたは異なる多量体化ドメインであることができる相補的多量体化ドメインを各々が含有する、ポリペプチド分子と1つまたは複数の追加のポリペプチド分子との安定な相互作用を促進するアミノ酸配列を指す。概して、ポリペプチドは、多量体化ドメインに直接的または間接的に接続される。例示的な多量体化ドメインは、免疫グロブリン配列またはその部分、ロイシンジッパー、疎水性領域、親水性領域、および適合性のタンパク質-タンパク質相互作用ドメインを含む。多量体化ドメインは、例えば、免疫グロブリン定常領域またはドメ

インン、例えば、IgG（IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4サブタイプを含む）、IgA、IgE、IgDおよびIgMならびにその改変型由来の、Fcドメインまたはその部分であることができる。

【０１１３】

用語「核酸」および「ポリヌクレオチド」は、互換的に使用され、一本鎖または二本鎖のいずれかの形態の核酸残基（例えば、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド）のポリマーを指す。別段の限定されない限り、該用語は、公知の天然ヌクレオチドの類似体を含有する核酸、およびそれと類似の結合特性を有する核酸、および天然に存在するヌクレオチドと同様な様式で代謝される核酸を包含する。他に指定のない限り、特定の核酸配列はまた、明示的に示されている配列（「参照配列」）だけでなく、保存的に改変されたそのバリアント（例えば、縮重コドン置換）および相補的ヌクレオチド配列も暗黙のうちに包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1つまたは複数の選択された（または全ての）コドンの第三の位置が混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって達成してもよい。核酸またはポリヌクレオチドという用語は、遺伝子によってコードされているcDNAまたはmRNAを包含する。

【０１１４】

用語「非競合的結合」は、本明細書において使用される場合、少なくとも2つの同族結合パートナーに同時に特異的に結合するタンパク質の能力を意味する。したがって、タンパク質は、少なくとも2つの異なる同族結合パートナーに同時に結合することができるが、結合相互作用は、同じ期間である必要はないので、いくつかの場合では、タンパク質は、同族結合パートナーの1つにのみ特異的に結合される。いくつかの態様において、結合は、特異的結合条件下で起こる。いくつかの態様において、同時結合は、1つの同族結合パートナーの結合が第二の同族結合パートナーへの同時結合を実質的に阻害しないようなものである。いくつかの態様において、非競合的結合は、タンパク質上のその結合部位への第二の同族結合パートナーの結合が、タンパク質上のその結合部位への第一の同族結合パートナーの結合に置き換わらないことを意味する。非競合的結合を評価する方法は、Perez de La Lastra et al., Immunology, 1999 Apr: 96(4): 663-670 に記載されている方法など、当技術分野において周知である。いくつかの場合では、非競合的相互作用において、第一の同族結合パートナーは、第二の同族結合パートナーの相互作用部位と重複しない相互作用部位で、第二の同族結合パートナーの結合が第一の同族結合パートナーの結合と直接干渉しないように、特異的に結合する。したがって、第二の同族結合パートナーの結合による同族結合パートナーの結合へのあらゆる影響は、第一の同族結合パートナーの結合との直接的な干渉以外の機序を介するものである。例えば、酵素-基質相互作用の状況では、非競合的阻害剤は、酵素の活性部位以外の部位に結合する。非競合的結合は、第二の同族結合パートナーが、第一の同族結合パートナーの結合と重複しない相互作用部位で特異的に結合するが、第一の相互作用部位が第一の同族結合パートナーに占有されているときだけ第二の相互作用部位に結合する、非競合的な結合相互作用を包含する。

【０１１５】

用語「薬学的組成物」は、哺乳動物対象、しばしばヒトにおける、薬学的用途に好適な組成物を指す。薬学的組成物は、典型的には、有効量の活性剤（例えば、バリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチドまたはバリアントICOSL膜貫通型免疫調節タンパク質を発現する改変細胞）と担体、賦形剤、または希釈剤とを含む。担体、賦形剤、または希釈剤は、それぞれ、典型的には、薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤である。

【０１１６】

用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、本明細書において互換的に使用され、かつ、ペプチド結合を介して連結されている2つ以上のアミノ酸の分子鎖を指す。該用語は、その産物の特定の長さを指すわけではない。したがって、「ペプチド」および「オリゴペプチド」は、ポリペプチドの定義の範囲内に含まれる。該用語は、ポリペプチドの翻訳後修飾、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化などを含む。該用語はまた、合

成するかまたは公知のタンパク質改変技術を使用して組換え発現することができるような、1つまたは複数のアミノ酸類似体または非標準なもしくは非天然アミノ酸が含まれる分子も含む。加えて、タンパク質は誘導体化されていてもよい。

【０１１７】

用語「初代T細胞アッセイ」は、本明細書において使用される場合、インターフェロン-γ（「IFN-γ」）発現を測定するためのインビトロアッセイを指す。実施例7に記載されるアッセイのような様々なこのような初代T細胞アッセイが当技術分野において公知である。好ましい態様において、使用されるアッセイは、抗CD3同時固定アッセイである。このアッセイでは、初代T細胞が、追加の組換えタンパク質と共にまたはそれなしで固定された抗CD3によって刺激される。ある時点（通常24～72時間）で培養上清を収集する。別の態様において、使用されるアッセイはMLRである。このアッセイでは、初代T細胞が、同種異系APCで刺激される。ある時点（通常24～72時間）で培養上清を収集する。標準的なELISA技術によって培養上清中のヒトIFN-γレベルを測定する。市販のキットが供給業者から入手可能であり、製造業者の推奨に従ってアッセイを実施する。

【０１１８】

用語「精製されている」は、核酸（例えば、本発明の免疫調節タンパク質をコードする核酸）に適用される場合、一般に、当技術分野において周知の分析技術によって決定したときに他の成分を実質的に含まない核酸またはポリペプチドを表す（例えば、精製されたポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、電気泳動ゲル、クロマトグラフ溶出液、および／または密度勾配遠心分離に供された媒体中で、離散バンドを形成する）。例えば、電気泳動ゲル中で基本的に1つのバンドを生じる核酸またはポリペプチドは、「精製されている」。精製された本発明の核酸またはタンパク質は、少なくとも約50％純粋、通常、少なくとも約75％、80％、85％、90％、95％、96％、99％またはそれ以上純粋（例えば、重量パーセントまたはモルベース）である。

【０１１９】

用語「組換え」は、物質（例えば、核酸またはポリペプチド）がヒトの介入によって人工的に（すなわち、非天然に）変化していることを示す。該変化は、その天然の環境もしくは状態内のまたはそこから取り出された物質に対して実施することができる。例えば、「組換え核酸」は、例えば、クローニング、親和性改変、DNAシャッフリングまたは他の周知の分子生物学的手順の間に、核酸を組換えることによって製造されるものである。「組換えDNA分子」は、このような分子生物学的技術によって一緒に接合されたDNAのセグメントから構成される。用語「組換えタンパク質」または「組換えポリペプチド」は、本明細書において使用される場合、組換えDNA分子を使用して発現されるタンパク質分子を指す。「組換え宿主細胞」は、組換え核酸を含有するおよび／もしくは発現する細胞であるか、またはそうではなく（例えば、組換えタンパク質（例えば、本明細書において提供される膜貫通型免疫調節タンパク質）をコードする核酸分子を細胞に導入することによって）遺伝子工学により改変された細胞である。真核生物における転写制御シグナルは、「プロモーター」および「エンハンサー」エレメントを含む。プロモーターおよびエンハンサーは、転写に関与する細胞タンパク質と特異的に相互作用する短いDNA配列アレイからなる。プロモーターおよびエンハンサーエレメントは、酵母、昆虫および哺乳動物細胞ならびにウイルス中の遺伝子を含め様々な真核生物源から単離されている（類似した制御エレメント、すなわち、プロモーターはまた原核生物中にも見いだされる）。特定のプロモーターおよびエンハンサーの選択は、関心対象のタンパク質を発現させるためにどんな細胞タイプが使用されるべきであるかに依存する。用語「機能的な組み合わせにある」、「機能的な順序にある」および「機能的に連結されている」は、本明細書において使用される場合、所与の遺伝子の転写および／または所望のタンパク質分子の合成を指令することが可能な核酸分子が産生される様式または配向での核酸配列の連結を指す。

【０１２０】

用語「組換え発現ベクター」は、本明細書において使用される場合、所望のコード配列とその機能的に連結されているコード配列の特定の宿主細胞における発現に必要な適切な

核酸配列とを含有するDNA分子を指す。原核生物における発現に必要な核酸配列は、プロモーター、場合によりオペレーター配列、リボソーム結合部位およびおそらく他の配列を含む。真核細胞は、プロモーター、エンハンサー、ならびに終止およびポリアデニル化シグナルを利用することが知られている。所望により、細胞からの融合タンパク質のより簡易な単離のため、発現された融合タンパク質が組換え宿主細胞によって分泌されることができるように、分泌シグナルペプチド配列がまた、場合により、組換えタンパク質（例えば、組換え融合タンパク質）のコード配列に機能的に連結されている組換え発現ベクターによってコードされることができる。この用語は、自己複製する核酸構造としてのベクター、ならびにそれが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。このようなベクターには、ウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターがある。

【０１２１】

用語「選択性」は、1つの基質（例えば1つの同族結合パートナー）に対する対象タンパク質またはポリペプチドの特異的結合の、別の基質（例えば異なる同族結合パートナー）に対する当該対象タンパク質の特異的結合と比較しての優先度を指す。選択性は、対象タンパク質と第一の基質（例えば第一の同族結合パートナー）との結合活性（例えば、結合親和性）（例えば、K_{d1}）と、同じ対象タンパク質と第二の同族結合パートナーとの結合活性（例えば、結合親和性）（例えば、K_{d2}）との比率として反映することができる。

【０１２２】

用語「配列同一性」は、本明細書において使用される場合、遺伝子またはタンパク質間の、それぞれヌクレオチドまたはアミノ酸レベルでの配列同一性を指す。「配列同一性」は、アミノ酸レベルでのタンパク質間の同一性の尺度およびヌクレオチドレベルでの核酸間の同一性の尺度である。タンパク質の配列同一性は、配列を整列したときの各配列中の所与の位置におけるアミノ酸配列を比較することによって決定され得る。同様に、核酸の配列同一性は、配列を整列したときの各配列中の所与の位置におけるヌクレオチド配列を比較することによって決定され得る。比較のための配列の整列（アライメント）のための方法は、当技術分野において周知であり、そのような方法には、GAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、およびTFASTAが含まれる。BLASTアルゴリズムは、配列同一性パーセントを計算し、2つの配列間の類似性の統計分析を実施する。BLAST解析を実施するためのソフトウェアは、国立生物工学情報センター（National Center for Biotechnology Information）（NCBI）のウェブサイトを通じて公的に入手可能である。

【０１２３】

用語「可溶性」は、タンパク質に関して本明細書において使用される場合、タンパク質が膜タンパク質ではないことを意味する。概して、可溶性タンパク質は、IgSFドメインまたはその特異的結合断片を含有するIgSFファミリーメンバー受容体の細胞外ドメインまたはその一部分のみを含有するが、膜貫通ドメインを含有しない。いくつかの場合では、Fcドメインへ直接またはリンカーを介して間接的に連結または結合させることによってタンパク質の溶解性を改善することができ、これは、いくつかの場合では、タンパク質の安定性および/または半減期も改善することができる。いくつかの局面において、可溶性タンパク質は、Fc融合タンパク質である。

【０１２４】

用語「種」は、ポリペプチドまたは核酸に関して本明細書において使用される場合、同一のまたは実質的に同一の配列を有する分子の集団を意味する。同じ種であるポリペプチド間の違いが、グリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、ニトロシル化、メチル化、アセチル化、および脂質化等の翻訳後修飾の差異が原因で起こり得る。完全長種とアミノ末端またはカルボキシ末端がわずか1、2、または3アミノ酸残基だけ異なる（または差異をコードする）わずかに短縮されたポリペプチド配列は、単一種の配列であると見なされる。そのような微小不均一性は、製造されたタンパク質の共通の特徴である。

【０１２５】

用語「特異的結合断片」は、本明細書において完全長野生型哺乳動物ICOSLポリペプチドまたはそのIgVもしくはIgCドメインに関して使用される場合、IgVおよび/またはI

gCドメインの部分配列を有し、かつ、インビトロおよび/またはインビボで哺乳動物ICOSおよび/または哺乳動物CD28（例えば、ヒトまたはネズミICOSまたはCD28）に特異的に結合する、ポリペプチドを意味する。いくつかの態様において、ICOSL IgVまたはICOSL IgCの特異的結合断片は、完全長野生型配列の配列長の少なくとも60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%である。本発明のバリアントICOSLを形成させるために、特異的結合断片の配列を変化させることができる。

【0126】

用語「特異的に結合する」は、本明細書において使用される場合、その親和性またはアビディティが、十分な統計的サイズのランダムペプチドまたはポリペプチドの集合体に対する同じタンパク質の平均親和性またはアビディティの少なくとも5倍大きく、しかし場合により少なくとも10、20、30、40、50、100、250または500倍大きく、またはさらに少なくとも1000倍大きくなるように、特異的結合条件下で、標的タンパク質に結合するタンパク質の能力を意味する。特異的に結合するタンパク質は、単一の標的分子のみに結合する必要はないが、標的と非標的（例えば、パラログまたはオーソログ）との間の立体配置の類似性に起因して非標的分子に特異的に結合し得る。当業者は、異なる動物種における同じ機能を有する分子（すなわち、オーソログ）への特異的結合または標的分子と実質的に類似のエピトープを有する非標的分子（例えば、パラログ）への特異的結合が、可能であり、かつ、固有の非標的（例えば、ランダムポリペプチド）の統計的に有効な集合体に対して決定される結合の特異性を損なわないことを認識するだろう。したがって、本発明のポリペプチドは、交差反応性に起因して、複数の別個の標的分子種に特異的に結合し得る。固相ELISAイムノアッセイまたはビアコア（Biacore）測定を使用して、2つのタンパク質間の特異的結合を決定することができる。概して、2つの結合タンパク質間の相互作用は、1×10^{-5} M未満、しばしば1×10^{-12} Mまでの低さの解離定数（Kd）を有する。本開示の特定の態様において、2つの結合タンパク質間の相互作用は、1×10^{-6} M、1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9} M、1×10^{-10} Mまたは1×10^{-11} Mの解離定数を有する。

【0127】

ポリペプチドを発現する哺乳動物細胞に関して、用語「表面発現する」または「表面発現」は、当該ポリペプチドが膜タンパク質として発現することを意味する。いくつかの態様において、膜タンパク質は、膜貫通型タンパク質である。

【0128】

本明細書において使用される場合、「合成（の）」は、例えば、合成核酸分子または合成遺伝子または合成ペプチドに関して、組換え法および／または化学合成法によって生産される核酸分子またはポリペプチド分子を指す。

【0129】

用語「標的化部分（ターゲティング部分）」は、本明細書において使用される場合、本発明のバリアントICOSLを含むポリペプチドに共有結合もしくは非共有結合により結合されるか、またはそれを物理的にカプセル化する、組成物を指す。標的化部分は、細胞表面受容体（例えば、B7ファミリーメンバーPD-L1）、または腫瘍抗原（例えば、腫瘍特異的抗原（TSA）もしくは腫瘍関連抗原（TAA）、例えばB7-H6）のような所望のカウンター構造体に対して特異的結合親和性を有する。典型的には、所望のカウンター構造体は、特定の組織または細胞タイプ上に局在化される。標的化部分は、抗体、抗原結合断片（Fab）、V_HおよびV_Lを含有する可変断片（Fv）、1つの鎖中で一緒に連結されたV_HおよびV_Lを含有する単鎖可変断片（scFv）、ならびに他の抗体V領域断片、例えばFab'、$F(ab)_2$、$F(ab')_2$、dsFvダイアボディ、ナノボディ、可溶性受容体、受容体リガンド、親和性成熟された受容体もしくはリガンド、ならびに低分子（〈500ダルトン）組成物（例えば、特異的結合受容体組成物）を含む。標的化部分はまた、本発明のポリペプチドをカプセル化するリポソームの脂質膜に共有結合または非共有結合により結合（付着）させることもできる。

【０１３０】
本明細書において使用される場合、用語「膜貫通型タンパク質」は脂質二重層を実質的にまたは完全に貫通する膜タンパク質を意味し、脂質二重層は、例えば、哺乳動物細胞などの生体膜中に、またはリポソームなどの人工構築物中に見いだされる。膜貫通型タンパク質は、脂質二重層に統合されかつその統合が生理的条件下で熱力学的に安定である、膜貫通ドメイン（「膜貫通ドメイン」）を含む。膜貫通ドメインは概して、膜貫通ドメインの疎水性が、タンパク質における水性環境（例えば、細胞質ゾル、細胞外流体）と相互作用する領域と比較して高いことに基づいて、幾つもの市販の生命情報科学ソフトウェアアプリケーションを介して、膜貫通ドメインのアミノ酸配列から予測可能である。膜貫通ドメインは多くの場合、膜を貫通する疎水性αヘリックスである。膜貫通型タンパク質は、脂質二重層の両層を1回または複数回貫通していてもよい。本明細書に記載される提供される膜貫通型免疫調節タンパク質は、膜貫通型タンパク質に含まれる。本発明の膜貫通型免疫調節タンパク質は、膜貫通ドメインに加えて、エクトドメインをさらに含み、いくつかの態様においてはエンドドメインをさらに含む。

【０１３１】
疾患または障害の「治療」または「（治）療法」という用語は、本明細書において使用される場合、本発明の治療用組成物（例えば、免疫調節タンパク質または改変細胞を含有するもの）を、単独、または本明細書に記載されるとおりの別の化合物との組み合わせのいずれかで投与することによる臨床または診断症状のいずれかの低減、停止、または排除によって証明される、疾患または障害の進行を遅延、中断、または反転させることを意味する。「治療する」または「治療」は、急性もしくは慢性疾患もしくは障害における症状の重症度の低下、または再発率の低下（例えば、自己免疫疾患経過を再発するまたは寛解する場合のような）、または自己免疫疾患の炎症的側面の場合の炎症の低減も意味する。がんの文脈において本明細書で使用される場合、がんの「治療」またはがんを「阻害する」またはがんの「阻害」という用語は、限定されないが、Response Evaluation Criteria for Solid Tumors（RECIST）のような標準的な基準によって測定した場合の、腫瘍成長率の統計的に有意な低下、腫瘍成長の停止、または腫瘍の、サイズ、質量、代謝活性もしくは体積の低下、または無増悪生存率（PFS）もしくは全生存率（OS）の統計的に有意な向上のうちの少なくとも1つを指す。疾患もしくは障害を「予防する」または疾患もしくは障害の「予防」は、本発明の文脈において使用される場合、疾患もしくは障害の出現もしくは発症または疾患もしくは障害の症状の一部もしくは全てを予防するか、または疾患もしくは障害の発症の可能性を低下させるための、本発明の免疫調節ポリペプチドまたは改変細胞を単独または別の化合物との組み合わせのいずれかで投与することを指す。

【０１３２】
用語「腫瘍特異的抗原」または「TSA」は、本明細書において使用される場合、哺乳動物対象の腫瘍細胞上に主に存在するが一般に哺乳動物対象の正常細胞上には見いだされないカウンター構造体を指す。腫瘍特異的抗原は、腫瘍細胞のみに存在する必要はないが、抗腫瘍治療薬（例えば、本発明の免疫調節ポリペプチド）で標的化できかつ腫瘍の影響から哺乳動物を予防または治療することを提供できるように、腫瘍特異的抗原を有する特定の哺乳動物の細胞の割合が十分に高いかまたは腫瘍の表面の腫瘍特異的抗原のレベルが十分に高い。いくつかの態様において、腫瘍を有する哺乳動物由来の細胞のランダム統計試料では、TSAを提示する細胞の少なくとも50％ががん性である。他の態様において、TSAを提示する細胞の少なくとも60％、70％、80％、85％、90％、95％、または99％ががん性である。

【０１３３】
用語「バリアント」（また「改変された」または「変異体」）は、バリアントICOSLに関して使用される場合、ヒト介入によって作製されたICOSL、例えば哺乳動物（例えば、ヒトまたはネズミ）ICOSLを意味する。バリアントICOSLは、未改変または野生型ICOSLと比べて変化したアミノ酸配列を有するポリペプチドである。バリアントICOSLは

、野生型ICOSLアイソフォーム配列と1つまたは複数のアミノ酸置換、欠失、付加、またはそれらの組み合わせだけ異なるポリペプチドである。本明細書における目的のために、バリアントICOSLは少なくとも1つの親和性が改変されたドメインを含有し、それによってアミノ酸差異の1つまたは複数がIgSFドメイン（例えば、IgVドメイン）において生じる。バリアントICOSLは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30またはそれより多いアミノ酸差異、例えばアミノ酸置換を含有することができる。バリアントICOSLポリペプチドは、概して、対応する野生型または未改変ICOSL、例えばSEQ ID NO:5の配列、その成熟配列または細胞外ドメインもしくはそのIgSFドメインを含有する部分に対して、少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を示す。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32またはSEQ ID NO:196に示される配列を含む対応する野生型または未改変ICOSLに対して、少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を示す。天然には存在しないアミノ酸も天然に存在するアミノ酸も許容される置換または付加の範囲内に含まれる。バリアントICOSLは、任意の特定の製造方法に限定されることはなく、例えば、デノボ化学合成、デノボ組換えDNA技術、またはそれらの組み合わせを含む。本発明のバリアントICOSLは、哺乳動物種のCD28、ICOS、またはCTLA-4のうちの少なくとも1つまたは複数に特異的に結合する。いくつかの態様において、変化したアミノ酸配列は、野生型ICOSLタンパク質と比較して、ICOSおよび/またはCD28に対する結合親和性またはアビディティの変化（すなわち、向上または低下）をもたらす。結合親和性またはアビディティの向上または低下を、フローサイトメトリーなどの周知の結合アッセイを使用して決定することができる。Larsen et al., American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005)。また、Linsley et al., Immunity, 1: 7930801 (1994)も参照のこと。ICOSおよび/またはCD28へのバリアントICOSLの結合親和性またはアビディティの向上は、野生型ICOSLの値よりも少なくとも5%大きい値までの向上であり、いくつかの態様においては、野生型ICOSL対照値の値よりも少なくとも10%、15%、20%、30%、40%、50%、100%大きい値までの向上である。ICOSおよび/またはCD28に対するICOSLの結合親和性またはアビディティの低下は、野生型対照値の95%以下の値までの低下であり、いくつかの態様においては、野生型ICOSおよび/またはCD28対照値の結合親和性またはアビディティの80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%以下または、検出不可能の値までの低下である。バリアントICOSLは、アミノ酸残基の置換、付加、または欠失によって一次アミノ酸配列が変化している。バリアントICOSLの文脈における用語「バリアント」は、バリアントICOSLが作製される任意の特定の出発組成物または方法のあらゆる条件を強要するものと解釈されるべきではない。バリアントICOSLは、例えば、野生型哺乳動物ICOSL配列情報から開始して生成され、次いで、ICOSおよび/またはCD28への結合についてインシリコでモデル化され、最後に組換え合成または化学合成されて、本発明のバリアントICOSLが生成されることができる。別のほんの一例として、バリアントICOSLは、野生型ICOSLの部位特異的変異誘発によって作製することができる。したがって、バリアントICOSLは、組成物を表すが、必ずしも任意の所与のプロセスによって生産される生成物である必要はない。組換え法、化学合成、またはそれらの組み合わせを含む多種多様な技術を採用してよい。

【０１３４】

用語「野生型」または「自然（natural）」または「天然（native）」は、本明細書において使用される場合、核酸分子、タンパク質（例えば、ICOSL）、IgSFメンバー、宿主細胞などの生物学的材料と共に用いられ、天然に見いだされかつヒトの介入によって改変されていないものを指す。

【０１３５】

II．バリアントICOSLポリペプチド

1つまたは複数のICOSL同族結合パートナーに対する結合活性または親和性が変化（向上または低下）しているバリアントICOSLポリペプチドが本明細書において提供される。いくつかの態様において、ICOSL同族結合パートナーは、CD28、ICOS、またはCTLA-4である。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメイン（IgD）において、野生型もしくは未改変ICOSLポリペプチド、または野生型もしくは未改変ICOSLの免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを含有する部分、またはその特異的結合断片と比べて、1つまたは複数のアミノ酸改変、例えば1つまたは複数の置換（あるいは、「変異」または「交換」）、欠失、または付加を含有する。したがって、提供されるバリアントICOSLポリペプチドは、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）がIgDにある、バリアントIgD（本明細書で以降「vIgD」と呼ばれる）であるかまたはそれを含む。

【０１３６】

いくつかの態様において、IgDは、IgVドメインもしくはIgC（例えば、IgC2）ドメイン、またはIgVドメインもしくはIgC（例えば、IgC2）ドメインの特異的結合断片、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの態様において、IgDは、単にIgVであることも、細胞外ドメイン（ECD）全体を含むIgVおよびIgCの組み合わせであることも、ICOSLのIgドメインの任意の組み合わせであることもできる。表2は、ICOSLのIgVまたはIgC領域に対応する例示的な残基を提供する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、アミノ酸改変（例えば、置換）の少なくとも1つがIgVドメインもしくはIgCドメインまたはその特異的結合断片にある、IgVドメインもしくはIgCドメインまたはその特異的結合断片を含有する。いくつかの態様において、結合活性または親和性が変化しているため、IgVドメインまたはIgCドメインは、親和性改変IgSFドメインである。

【０１３７】

いくつかの態様において、バリアントは、未改変ICOSL配列と比べて、別のIgSFドメインが改変されている。いくつかの態様において、未改変ICOSL配列は、野生型ICOSLである。いくつかの態様において、未改変または野生型ICOSLは、天然ICOSLまたはそのオーソログの配列を有する。いくつかの態様において、未改変ICOSLは、1つまたは複数のIgSFドメインを含有するICOSLの細胞外ドメイン（ECD）またはその一部分であるかまたはそれを含む（表2を参照のこと）。いくつかの態様において、未改変または野生型ICOSLポリペプチドの細胞外ドメインは、IgVドメインおよびIgCドメインを含む。しかしながら、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインおよびIgCドメインの両方を含む必要はない。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインまたはその特異的結合断片を含むかまたはそれから本質的になる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgCドメインまたはその特異的結合断片を含むかまたはそれから本質的になる。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、可溶性であり、かつ、膜貫通ドメインを欠く。いくつかの態様において、バリアントICOSLはさらに、膜貫通ドメインを含み、いくつかの場合では、細胞質ドメインも含む。

【０１３８】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSL配列は、哺乳動物ICOSL配列である。いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSL配列は、ヒト、マウス、カニクイザル、またはラットを非限定的に含む哺乳動物ICOSLであることができる。いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSL配列は、ヒトのものである。

【０１３９】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSL配列は、（i）SEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列またはシグナル配列を欠くその成熟形態、(ii）SEQ ID NO:5に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を示すアミノ酸配列またはその成熟形態を有するか、あるいは（iii）（i）または（ii）の、IgVドメイ

ンもしくはIgCドメインまたはその特異的結合断片を含有する部分である。

【０１４０】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSL配列は、ICOSLの細胞外ドメインまたはその一部分であるかまたはそれを含む。いくつかの態様において、未改変または野生型ICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32に示されるアミノ酸配列、またはそのオーソログを含む。いくつかの場合では、未改変または野生型ICOSLポリペプチドは、（i）SEQ ID NO:32に示されるアミノ酸配列を含むことができるか、(ii) SEQ ID NO:32に対して少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができるか、または（iii）IgVドメインもしくはIgCドメインを含む（i）もしくは（ii）の配列の特異的結合断片である。

【０１４１】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドは、IgVドメインもしくはIgCドメイン、またはその特異的結合断片を含む。いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドのIgVドメインは、SEQ ID NO:196に示されるアミノ酸配列（SEQ ID NO:5の19～129番目のアミノ酸残基に対応する）、またはそのオーソログを含む。例えば、未改変または野生型ICOSLポリペプチドのIgVドメインは、（i）SEQ ID NO:196に示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO:196に対して少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列、または（iii）SEQ ID NO:196に示されるアミノ酸配列の特異的結合断片または（i）もしくは（ii）の配列の特異的結合断片を含有することができる。いくつかの態様において、野生型または未改変IgVドメインは、1つまたは複数のICOSL同族結合タンパク質、例えばCD28、ICOS、またはCTLA-4のうちの1つまたは複数と結合することができる。

【０１４２】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドのIgCドメインは、SEQ ID NO:5の141～227番目の残基として示されるアミノ酸配列、またはそのオーソログを含む。例えば、未改変または野生型ICOSLポリペプチドのIgCドメインは、（i）SEQ ID NO:5の141～227番目の残基として示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO:5の141～227番目の残基に対して少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列、または（iii）（i）もしくは（ii）を含有することができる。いくつかの態様において、野生型または未改変IgVドメインは、1つまたは複数のICOSL同族結合タンパク質と結合することができる。

【０１４３】

いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドは、ICOSLの特異的結合断片、例えばIgVドメインまたはIgCドメインの特異的結合断片を含有する。いくつかの態様において、特異的結合断片は、CD28、ICOS、および/またはCTLA 4と結合することができる。特異的結合断片のアミノ酸長は、少なくとも50アミノ酸、例えば少なくとも60、70、80、90、100、または110アミノ酸であることができる。いくつかの態様において、IgVドメインの特異的結合断片は、SEQ ID NO:5の19～129番目のアミノ酸として示されるIgVドメインの長さの少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の長さのアミノ酸配列を含有する。いくつかの態様において、IgCドメインの特異的結合断片は、SEQ ID NO:5の141～227番目のアミノ酸として示されるIgCドメインの長さの少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の長さのアミノ酸配列を含む。

【０１４４】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、1つまたは複数の親和性改変IgSFドメインを含むECDドメインまたはその一部分を含む。いくつかの態様におい

て、バリアントICOSLポリペプチドは、IgSFドメイン（IgVまたはIgC）またはIgVドメインの特異的結合断片またはIgCドメインの特異的結合断片のうちの1つまたは複数が1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する、IgVドメインまたはIgCドメインを含むことができる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインおよびIgCドメイン、またはIgVドメインの特異的結合断片およびIgCドメインの特異的結合断片を含むことができる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、完全長IgVドメインを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、完全長IgCドメインを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインの特異的結合断片を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgCドメインの特異的結合断片を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、完全長IgVドメインおよび完全長IgCドメインを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、完全長IgVドメインおよびIgCドメインの特異的結合断片を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインの特異的結合断片および完全長IgCドメインを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、IgVドメインの特異的結合断片およびIgCドメインの特異的結合断片を含む。

【０１４５】

そのような態様のいずれかにおいて、バリアントICOSLポリペプチドの1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、ICOSLポリペプチドドメインのいずれか1つまたは複数に位置することができる。例えば、いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、バリアントICOSLポリペプチドの細胞外ドメインに位置する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、IgVドメインまたはIgVドメインの特異的結合断片に位置する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、IgCドメインまたはIgCドメインの特異的結合断片に位置する。

【０１４６】

概して、ポリペプチドの種々の属性のうちの各々（例えば、可溶性、分泌性、および膜結合型ポリペプチド、CD28、ICOS、およびCTLA-4に対するICOSLの親和性、1ポリペプチド鎖当たりの違いの数、連結されたポリペプチド鎖の数、1バリアントICOSL当たりのアミノ酸改変の数および性質、など）は、以下に別々に開示される。しかしながら、当業者に明らかであるとおり、任意の特定のポリペプチドは、これらの独立した属性の組み合わせを含むことができる。IgSFドメインのドメイン構成を説明するために使用されるSEQ ID NOとして示される特定の配列への言及を含めたアミノ酸についての言及は、例示を目的としており、提供される態様の範囲を限定することを意味していないことが理解されよう。ポリペプチドおよびそのドメインの説明は、類似の分子との相同性分析およびアライメントに基づいて理論的に導出されることが理解されよう。したがって、正確な遺伝子座にはばらつきがあり得、必ずしもタンパク質毎に同じとは限らない。よって、特定のIgSFドメイン（例えば、特定のIgVドメインまたはIgCドメイン）は、数個（例えば、1、2、3、または4個）のアミノ酸だけ長いかまたは短い場合がある。

【０１４７】

さらに、以下に考察するとおりの本発明の種々の態様は、上に開示したとおりの定義済みの用語の意味の範囲内で頻繁に提供される。それゆえ、特定の定義において記載される態様は、定義済みの用語が本明細書に記載の種々の局面および属性の考察において利用されるとき、参照によって組み入れられると解釈されるべきである。したがって、見出し、種々の局面および態様の提示の順序、ならびに各々独立した属性の別々の開示は、本開示の範囲に限定されることを意味するものではない。

【０１４８】

例示的な改変

野生型または未改変ICOSLポリペプチドに含有されるIgSFドメインに少なくとも1つの親和性改変IgSFドメイン（例えば、IgVまたはIgC）またはその特異的結合断片を含有するバリアントICOSLポリペプチドであって、野生型または未改変ICOSLポリペプチド

と比較して1つまたは複数のリガンドICOS、CD28、またはCTLA-4に対する結合活性または親和性が変化（向上または低下）しているバリアントICOSLポリペプチドが本明細書において提供される。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、例えば固相ELISA免疫測定法、フローサイトメトリーまたはBiacoreアッセイによって決定した場合に、野生型または未改変ICOSLポリペプチド対照配列の場合とは異なる、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4に対する結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。CD28、ICOSおよび/またはCTLA-4は、哺乳動物タンパク質、例えばヒトタンパク質またはネズミタンパク質であることができる。

【０１４９】

同族結合パートナーの各々に対する結合親和性は、独立している；すなわち、いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4の1、2または3つに対して向上した結合親和性、ならびにCD28、ICOS、およびCTLA-4の1、2または3つに対して低下した結合親和性を有する。

【０１５０】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、ICOSに対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、ICOSに対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。

【０１５１】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびICOSに対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して向上した結合親和性およびICOSに対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびICOSに対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して低下した結合親和性およびICOSに対して向上した結合親和性を有する。

【０１５２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して向上した結合親和性およびCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して低下した結合

親和性およびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。

【０１５３】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSポリペプチドと比べて、ICOSおよびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、ICOSに対して向上した結合親和性およびCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、ICOSおよびCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、ICOSに対して低下した結合親和性およびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。

【０１５４】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28、ICOS、およびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびICOSに対して向上した結合親和性、ならびにCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびCTLA-4に対して向上した結合親和性、ならびにICOSに対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28およびICOSに対して低下した結合親和性、ならびにCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して低下した結合親和性、ならびにICOSおよびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して向上した結合親和性、ならびにICOSおよびCTLA-4に対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28、CTLA-4、およびICOSに対して低下した結合親和性を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて、CD28に対して低下した結合親和性、ならびにICOSおよびCTLA-4に対して向上した結合親和性を有する。

【０１５５】

いくつかの態様において、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4への増加したまたはより大きい結合親和性を有するバリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチド対照と比べて、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4に対して少なくとも約5%、例えば少なくとも約10%、15%、20%、25%、35%、または50%の結合親和性の増加を有するだろう。いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて結合親和性の増加は、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍または50倍より多い。そのような例では、野生型または未改変ICOSLポリペプチドは、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を含有しないこと以外は、バリアントICOSLポリペプチドと同じ配列を有する。

【０１５６】

いくつかの態様において、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4への低減したまたは低下した結合親和性を有するバリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチド対照と比べて、CD28、ICOSL、および/またはCTLA-4に対して少なくとも5%、例えば少なくとも約10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれより多い結合親和性の減少を有するだろう。いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比べて結合親和性の減少は、1.2倍

、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍または50倍より多い。そのような例では、野生型または未改変ICOSLポリペプチドは、1つまたは複数のアミノ酸改変、例えば置換を含有しないこと以外は、バリアントICOSLポリペプチドと同じ配列を有する。

【０１５７】

いくつかの態様において、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4への前述の態様のいずれかの平衡解離定数（K_d）は、1×10^{-5} M、1×10^{-6} M、1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9} M、1×10^{-10} Mまたは1×10^{-11} M、または1×10^{-12} M未満であることができる。

【０１５８】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、CD28への増加したまたはより大きい結合親和性を有する。いくつかの態様において、CD28への増加したまたはより大きい結合親和性を有するバリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチド対照と比べて、CD28に対して少なくとも約25%、例えば少なくとも約30%、40%、50%、または60%の結合親和性の増加を有するだろう。いくつかの態様において、CD28への増加したまたはより大きい結合親和性を有するバリアントICOSLポリペプチドは、CD28に対して200pM、300pM、400pM、500pM、または600pM未満の平衡解離定数（K_d）を有する。いくつかの態様において、バリアントポリペプチドは、未改変ICOSLと比較して向上した選択性で、ICOS、CD28、またはCTLA4の1つのエクトドメインに特異的に結合する。いくつかの態様において、選択性の向上は、CD28に対するものである。いくつかの態様において、選択性の向上は、ICOS、CD28、およびCTLA4の中から選択される1つの同族結合パートナーに対するバリアントICOSLポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの別のものに対するバリアントICOSLポリペプチドの結合性との比率が、該1つの同族結合パートナーに対する未改変ICOSLポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの該別のものに対する未改変ICOSLポリペプチドの結合性との比率と比較して大きいことを含む。いくつかの態様において、当該比率は、少なくともまたは少なくとも約1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、またはそれ以上大きい。

【０１５９】

野生型または未改変ICOSL配列は、本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチドを生成するために、必ずしも出発組成物として使用される必要はない。それゆえ、用語「改変」、例えば「置換」の使用は、本態様がバリアントICOSLポリペプチドの特定の製造法に限定されることを暗示するものではない。バリアントICOSLポリペプチドは、例えば、デノボペプチド合成によって製造されることができ、したがって、改変、例えば置換をコードするようコドンを変えるという意味で、必ずしも改変、例えば「置換」を必要とするわけではない。この原則はまた、アミノ酸残基の用語「付加」および「欠失」まで拡張され、これも同じく特定の製造法を暗示するものではない。バリアントICOSLポリペプチドが設計または作製される手段は、任意の特定の方法に限定されない。しかしながら、いくつかの態様において、野生型または未改変ICOSLをコードする核酸は、野生型または未改変ICOSL遺伝物質から変異誘発され、所望の特異的結合親和性および/またはIFN-γ発現もしくは他の機能的活性の誘導についてスクリーニングされる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、いくつもの公的に利用可能なデータベースで利用可能なタンパク質または核酸配列を利用してデノボ合成され、次いで、その後スクリーニングされる。National Center for Biotechnology Information は、そのような情報を提供し、そのウェブサイトは、先に考察したとおりのUniProtKBデータベースと同じくインターネットを介して公的にアクセス可能である。

【０１６０】

他に規定のない限り、本開示を通して示すとおり、アミノ酸置換は、以下のとおり、SEQ ID NO:32に示される未改変ECD配列、または該当する場合、SEQ ID NO:196に示される未改変IgV配列（SEQ ID NO:32の19～129番目の残基を含有する）の位置の

ナンバリングに対応するアミノ酸位置番号によって指定される。
DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLEN
VDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTL
HVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
LNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVS
TGEKNAAT (SEQ ID NO:32)

DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLEN
VDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVE
(SEQ ID NO:196)

【０１６１】
ＩＣＯＳＬポリペプチド（そのＩｇＳＦドメイン（例えば、ＩｇＶ）を含有するその一部分を含む）における改変（例えば、アミノ酸置換）の対応する位置を、例えば、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２またはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１９６を有する参照配列とのアライメントによって同定することは、当業者のレベルの範囲内である。本開示にわたる改変の記載において、アミノ酸位置が中央に示され、対応する未改変（例えば、野生型）アミノ酸が番号の前に記載され、同定されたバリアントのアミノ酸置換が番号の後に記載される。改変が該位置の欠失である場合は「ｄｅｌ」と表示され、改変が該位置における挿入である場合は「ｉｎｓ」と表示される。
【０１６２】
いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、野生型または未改変ＩＣＯＳＬ配列に１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、野生型または未改変ＩＣＯＳＬ配列のエクトドメイン（細胞外ドメイン）にあることができる。いくつかの態様において、１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、ＩｇＶドメインまたはその特異的結合断片にある。いくつかの態様において、１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、ＩｇＣドメインまたはその特異的結合断片にある。バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドのいくつかの態様において、１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）のいくつかは、ＩｇＶドメインまたはその特異的結合断片にあり、１つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）のいくつかは、ＩｇＣドメインまたはその特異的結合断片にある。
【０１６３】
いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、最大１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。改変（例えば、置換）は、ＩｇＶドメインまたはＩｇＣドメインにあることができる。いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、ＩｇＶドメインまたはその特異的結合断片に最大１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸置換を有する。いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、ＩｇＣドメインまたはその特異的結合断片に最大１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸置換を有する。いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、野生型または未改変ＩＣＯＳＬポリペプチドまたはその特異的結合断片（例えば、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２または１９６のアミノ酸配列）と少なくとも約８５％、８６％、８６％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する。
【０１６４】
いくつかの態様において、バリアントＩＣＯＳＬポリペプチドは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２のナンバリングを基準にした位置１０、１１、１３、１６、１８、２０、２５、２７、３０、３３、３７、４２

、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、77、78、75、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、111、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、151、152、153、154、155、156、158、161、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、そのようなバリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4の1つまたは複数に対する結合親和性が変化している。例えば、いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して向上した、CD28、ICOS、および/またはCTLA-4に対する結合親和性を示す。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して低下した、CD28、ICOS、またはCTLA-4に対する結合親和性を示す。

【０１６５】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、

M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V,

S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, Y47H, T43A, N52H, N52D, N52Q, N52S,

N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q,

R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A,

L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D,

V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S,

S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S,

C140D, C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R,

I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S,

M175T, T190S, T190A, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q,

L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K

またはその保存的アミノ酸改変（例えば、置換）から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。保存的アミノ酸改変（例えば、置換）は、野生型または未改変アミノ酸以外の、置換アミノ酸と同じクラスのアミノ酸に属する任意のアミノ酸である。アミノ酸のクラスは、脂肪族（グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン）、ヒドロキシルまたは硫黄含有（セリン、システイン、トレオニン、およびメチオニン）、環状（プロリン）、芳香族（フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン）、塩基性（ヒスチジン、リジン、およびアルギニン）、および酸性/アミド（アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、およびグルタミン）である。

【０１６６】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、

M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R, A20V,
S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52Q, N52S,
N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R, L74Q,
R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A,
L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, G103E, L102R, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D,
V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S,
S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S,
C140D, C140del, S142F, I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R,
I154F, N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S,
M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q,
L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１６７】

いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、
N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R,
N52H/C140D/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P,
N52S/G103E, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C,
N52Y/N57Y/ H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P,
N52S/Y152H, N52D/V151A, N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S,
N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R,
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/Q100P,
N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S, N52H/N57Y/Q100R/V122A,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S, N52S/V97A, N52S/G72R,
N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,

E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K,
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R,
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R,
N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, Q100R, F138L/L203P,
N57Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L, L203P,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,

N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115Q/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R /F172S/C198R, N52Q/N207Q,
N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q , N119Q/N207Q,
N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q,
N155Q/N168Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q,
N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q,
N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/ N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q,
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q または , N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q

である。

【０１６８】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されている変異のうちのいずれかを含む。表1はまた、野生型ICOSLまたは例示的なバリアントICOSLポリペプチドの細胞外ドメイン（ECD）またはIgVドメインについて、SEQ ID NOを参照することにより例示的な配列を提供する。表示のとおり、所与のドメインに対応する正確な遺伝子座または残基は、例えばドメインを同定または分類するために使用される方法に応じて異なり得る。また、いくつかの場合では、所与のドメイン（例えば、IgV）に隣接するN末端側および/またはC末端側の隣接アミノ酸も、例えば発現されたときにドメインの適切なフォールディングを確実にするために、バリアントIgSFポリペプチドの配列に含めることができる。したがって、表1におけるSEQ ID NOの例示は、限定されるものと解釈されるべきではないことが理解されよう。例えば、バリアントICOSLポリペプチドの特定のドメイン（例えば、ECDドメイン）は、それぞれのSEQ ID NOに示されるアミノ酸配列よりも数アミノ酸長いかまたは短く、例えば1～10アミノ酸、例えば、1、2、3、4、5、6、または7アミノ酸長いかまたは短くあることができる。

【０１６９】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されている変異のうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されている細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、

435～470のうちのいずれか1つ）を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されている細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれか1つ）に対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されている細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれか1つ）の特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されているIgV配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のいずれか1つ）を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されているIgV配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のいずれか1つ）に対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、表1に列挙されているIgV配列のうちのいずれか（すなわち、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のいずれか1つ）の特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸置換を含有する。「X」で指定されている変異は、指定された位置が、SEQ ID NO:32の対応する位置に示されるQまたは野生型残基を含有することを示す。

【０１７０】

（表１）例示的なバリアントICOSLポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
野生型	32	196
N52S	109	197
N52H	110	198
N52D	111	199
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	
N52H/N57Y/Q100P	113	201
N52S/Y146C/Y152C	114	
N52H/C198R	115	
N52H/C140D/T225A	116	
N52H/C198R/T225A	117	
N52H/K92R	118	202
N52H/S99G	119	203
N52Y	120	204
N57Y	121	205
N57Y/Q100P	122	206
N52S/S130G/Y152C	123	
N52S/Y152C	124	
N52S/C198R	125	
N52Y/N57Y/Y152C	126	
N52Y/N57Y/H129P/C198R	127	
N52H/L161P/C198R	128	
N52S/T113E	129	
S54A	130	207
N52D/S54P	131	208
N52K/L208P	132	
N52S/Y152H	133	
N52D/V151A	134	
N52H/I143T	135	
N52S/L80P	136	210
F120S/Y152H/N201S	137	
N52S/R75Q/L203P	138	
N52S/D158G	139	
N52D/Q133H	140	
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R	141	212
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	142	
N52S/G103E	239	240
N52H/F78L/Q100R	280	326
N52H/N57Y/Q100R/V110D	281	327
N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D	282	328

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52H/N57Y/Q100R	283	329
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D	284	330
N52H/Q100R	285	331
N52H/S121G	286	
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G	287	332
N52H/N57Y/Q100P	288	333
N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S	289	
N52H/N57Y/Q100R/V122A	290	
N52H/N57Y/Q100R/F172S	291	
N52H/N57Y	292	334
N52S/F120S	293	
N52S/V97A	294	335
N52S/G72R	295	336
N52S/A71T/A117T	296	
N52S/E220G	297	
Y47H/N52S/V107A/F120S	298	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	299	
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R	300	
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G	301	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R	302	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R	303	
F27S/N52H/N57Y/V110N	304	337
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q	305	
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G	306	
A20T/N52D/Y146C/Q164L	307	
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T	308	
N52S/H94E/L96I/V122M	309	
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N	310	
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F	311	
S25G/N30D/N52S/F120S/N227K	312	
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S	313	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R	314	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R	315	
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R	316	
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I	317	
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R	318	
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R	319	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	320	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R	321	

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52S/H94E/L98F/Q100R	322	338
N52S/E90A	323	339
N30D/K42E/N52S	324	340
N52S/F120S/I143V/I224V	325	
N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G	364	
N52H/N57Y/Q100R/C198R	365	
N52S/N194D	366	
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R	367	
N52S/S54P	368	382
T38P/N52S/N57D	369	383
E111del	370	384
Y33del	371	385
N52H/C140del/T225A	372	
N52H/F78L/Q100R/C198R	373	
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D	374	386
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G	375	
N52H/S121G/C198R	376	
N52S/F120S/N227K	377	
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R	378	
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S	379	
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T	380	
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G	381	
N84Q	387	425
N119Q	388	
N168Q	389	
N207Q	390	
N52Q/N207X	391	
N168X/N207X	392	
N52Q/N168Q	393	
N84Q/N207Q	394	
N155Q/N207Q	395	
N119Q/N168Q	396	
N119Q/N207Q	397	
N119Q/N155X	398	
N52Q/N84Q	399	426
N52Q/N119Q	400	
N84Q/N119Q	401	
N52Q/N84Q/N168Q	402	
N52Q/N84Q/N207Q	403	

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N84Q/N155Q/N168Q	404	
N84Q/N168Q/N207Q	405	
N84Q/N155H/N207Q	406	
N155Q/N168Q/N207Q	407	
N119Q N155Q/N168Q	408	
N119Q/N168Q/N207Q	409	
N84Q/N119Q/N207Q	410	
N119Q/N155H/N207Q	411	
N84Q/N119Q/N155Q	412	
N52Q/N119Q/N155Q	413	
N52H/N84Q/N119Q	414	
N52H/N84Q/N168X/N207X	415	
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416	
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417	
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418	
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419	
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420	
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421	
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422	
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423	
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424	
Q100R	427	434
F138L/L203P	428	
N52Y/F138L/L203P	429	
N57Y/Q100R/C198R	430	
N57Y/F138L/L203P	431	
Q100R/F138L	432	
L203P	433	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435	
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438	
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439	
N52H/V122A/F172S/C198R	440	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441	
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443	
N52H/N57Y/H115R	444	
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445	

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446	
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447	
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448	
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449	
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450	
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451	
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452	
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453	
N52S/E90A/H115R	454	
N30D/K42E N52S/H115R	455	
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456	
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457	
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458	
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459	
N52S/H115R/F172S/C198R	460	
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461	
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R	462	
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463	
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464	
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465	
N52H/Q100R/C198R	466	
N52H/Q100R/H115R/F172S	467	
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468	
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469	
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	470	

【０１７１】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、例えばSEQ ID NO:32または196に示される配列を含む野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して、CD28のエクトドメインに対する向上した親和性を示す。いくつかの態様において、ICOSLポリペプチドは、例えばSEQ ID NO:32または196に示される配列を含む野生型または未改変ICOSLと比較して、ICOSのエクトドメインに対する向上した親和性を示す。いくつかの態様において、ICOSLポリペプチドは、例えばSEQ ID NO:32または196に示される配列を含む野生型または未改変ICOSLと比較して、CD28のエクトドメインおよびICOSのエクトドメインに対する向上した親和性を示す。

【０１７２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、位置52、54、または57に対応する1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、N52H、N52D、N52Q、N52S、N52Y、N52K、S54A、S54P、もしくはN57Y、またはその保存的アミノ酸改変（例えば、置換）から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、N52H、N52D、N52S、N52K、もしくはN57Y、またはその保存的アミノ酸改変（例えば、置換）から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１７３】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、位置52、54、または57に対応する位置におけるアミノ酸改変（例えば、置換）に加えて、1つまたは複数のさらなるアミノ酸改変（例えば、置換）を含有することができる。いくつかの態様において、1つまたは複数のさらなるアミノ酸改変（例えば、置換）は、10、11、13、16、18、20、25、27、30、37、42、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、75、77、78、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、151、152、153、154、155、156、158、161、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227に対応する位置にある。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、
M10V, M10I, V11E, S13G,

E16V, S18R, A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H,

N52D, N52S, N52Y, N52K, N52Q, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P,

A71T, G72R, L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, D89G, E90A, K92R, F93L, H94E,

H94D, L96F, L96I, V97A, L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A,

V107I, S109G, S109N, V110D, V110N, V110A, E111del, T113E, H115R, H115Q, V116A,

A117T, N119Q, F120I, F120S,S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F,

Q133H, E135K, F138L, T139S, , C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A,

Y152C, Y152H,W153R, I154F, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S,

L173S, M175T, T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F,

N207Q, L208P, V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A,

N227K

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のさらなるアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。

【０１７４】

上記のバリアントICOSLポリペプチドのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32の位置140に対応する1つまたは複数のアミノ酸欠失をさらに含む。

【０１７５】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、

N52Y/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P,
N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A,
N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R,
N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52H/I143T,
N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R,
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R,
N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q,
N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q,
N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q,
N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P,
N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,

N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, または N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１７６】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
N52H/N57Y/Q100R/C198R,

N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52Y/N57Y/F138L/L203P,

V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52H/N57Y/Q100R/L102R

/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R,

N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,

N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,

E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S,

N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,

N52H/N57Y/Q100P, またはN52S/N194D

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１７７】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、N52H/N57Y/Q100R/F172S、N52H/Q100R、N52H/N57Y/Q100R/C198Rから選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R, および

N52H/N57Y/Q100P

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１７８】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
N52H/N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100P,

N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P,

N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208P またはN52H/I143T

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。

【０１７９】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、例えばSEQ ID NO:32または196に示される配列を含む野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して、CD28またはICOSのエクトドメインのうちの一方への結合について向上した結合親和性を示し、かつ、CD28またはICOSのエクトドメインの他方への結合について低下した結合親和性を示す。

【０１８０】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、ICOSに対して向上した結合親和性を示し、かつ、CD28に対して低下した結合親和性を示す。いくつかの態様において、1つまたは複数のさらなるアミノ酸置換は、52、57、80、100、130、152、161、または198に対応する位置にある。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、

N52S, N52H, N52Y, N52H, N57Y, L80P, Q100P Q100R, Q100K,

V110D, S130G, Y152C, L161P, L161M, C198R, R221G

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C, N52S/Y152C,

N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/L80P,

A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,

N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,

Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,

N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,

S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,

N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,

N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,

S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,

M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R

から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を有する。

【０１８１】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、CD28に対して向上した結合親和性を示し、かつ、ICOSに対して低下した結合親和性を示す。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸置換は、52、75、または203に対応する位置にある。いくつかの態様において、バリアントICOSLは、N52S、R75Q、L203F、またはL203Pから選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、アミノ酸置換N52S/R75Q/L203Pを有する。

【０１８２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32のナンバリングを基準にした位置16、30、42、52、57、90、100、102、110、115、120、122、138、143、152、156、172、194、198、203、221、または224に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、
E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R,

Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S,

N194D, C198R, L203P, R221I,またはI224V

から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32のナンバリングを基準にした位置115、172、または198に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、H115R、F172S、またはC198Rから選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、

N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/F172S/C198R, N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R
またはN52H/N57Y/Q100R /F172S/C198R

である。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して、潜在的に増強されたタンパク質溶解性または増強されたタンパク質発現（「溶解性変異」）を示す。

【０１８３】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）のうちのいずれかに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかの特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。

【０１８４】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32のナンバリングを基準にした位置52、57、100、138、198、または203に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、N52H、N52Y、N57Y、Q100R、Q100P、F138L、C198R、またはL203Pから選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、

Q100R, F138L/L203P, N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R,
N57Y/F138L/L203P, N52H, N57Y, N57Y/Q100P, Q100R/F138L,またはL203P

である。

【０１８５】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:427～433に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:427～433に示される細胞外ドメイン（ECD）のうちのいずれかに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:427～433に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかの特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:434に示されるIgV配列を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:434に示されるIgV配列に対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:434に示されるIgV配列の特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸置換を含有する。

【０１８６】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:32のナンバリングを基準にした位置52、84、91、119、155、168、207に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、A91S、N52H、N52Q、N84Q、N119Q、N155H、N155Q、N168Q、N207Qから選択される1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を有する。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）は、

N84Q, N119Q, N168Q, N207Q, N52Q, N52Q/N207Q, N168Q/N207Q,
N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q , N119Q/N207Q, N119Q/N155Q,
N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q,
N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q, N155Q/N168Q/N207Q,
N119Q N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q, N119Q/N155H/N207Q,
N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q,
N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q,
N52Q/N84Q/ N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q,
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Qまたは
A91S/N119Q/N168Q/N207Q

である。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、野生型または未改変ICOSLポリペプチドと比較して、潜在的に低減したグリコシル化を示す。

【０１８７】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:387～424、427～433、435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:387～424、427～433、435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）のうちのいずれかに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:387～424、427～433、435～470に示される細胞外ドメイン（ECD）配列のうちのいずれかの特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:425～426に示されるIgV配列のうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:425～426に示されるIgV配列のうちのいずれかに対して少なくとも90%の同一性、少なくとも91%の同一性、少なくとも92%の同一性、少なくとも93%の同一性、少なくとも94%の同一性、少なくとも95%の同一性、例えば少なくとも96%の同一性、97%の同一性、98%の同一性、または99%の同一性を示すポリペプチド配列を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、SEQ ID NO:425～426に示されるIgV配列のうちのいずれかの特異的結合断片を含み、かつ、野生型または未改変ICOSLには存在しないアミノ酸置換を含有する。

【０１８８】

III. バリアントポリペプチドのフォーマット

vIgDを含有する本明細書において提供されるバリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチドは、例えば、可溶性タンパク質、膜結合型タンパク質、分泌タンパク質、コンジュゲートもしくは融合体として、または感染性物質による発現のため、多種多様な方法でフォーマットされることができる。いくつかの態様において、特定のフォーマットを所望の治療用途向けに選択することができる。いくつかの場合では、バリアントICOSLポリペ

プチドを含む免疫調節ポリペプチドは、その同族結合パートナー（例えば、CD28）の活性に拮抗するかまたはそれを遮断するフォーマットで提供される。いくつかの態様において、CD28に対する拮抗作用は、炎症または自己免疫を治療するのに有用であり得る。いくつかの場合では、バリアントICOSLポリペプチドを含む免疫調節ポリペプチドは、その同族結合パートナー（例えば、CD28）の活性を作動させるまたは刺激するフォーマットで提供される。いくつかの態様において、CD28に対する作動作用は、腫瘍適応症を治療するのに有用であり得る。当業者は、例えば1つまたは複数の特異的同族結合パートナーに拮抗するかまたはそれを作動させるための特定のフォーマットの活性を容易に決定することができる。そのような活性を評価するための例示的な方法は、実施例を含め、本明細書において提供される。

【０１８９】

いくつかの局面において、ICOSLのvIgDを含む免疫調節タンパク質であって、可溶性である、例えば、Fc鎖に融合されている該タンパク質が提供される。いくつかの局面において、1つまたは複数の追加のIgSFドメイン（例えば、1つまたは複数の追加のvIgD）は、本明細書において提供されるとおりのICOSLのvIgDに連結され得る（本明細書で以降「スタック」または「スタックされた」免疫調節タンパク質と呼ばれる）。いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質のモジュールフォーマットは、複数のカウンター構造体（複数の同族結合パートナー）の活性を調節するための、免疫調節タンパク質を改変または生成するためのフレキシビリティを提供する。いくつかの態様において、そのような「スタック」分子を、可溶性フォーマットで提供することができ、いくつかの場合では、膜結合または分泌タンパク質として提供してもよい。いくつかの態様において、バリアントICOSL免疫調節タンパク質は、例えば対象に投与されたときに、例えばvIgDを特定の環境または細胞に標的化または局在化するために、リガンド（例えば、抗原）に特異的に結合する標的化物質または部分（例えば、抗体または他の結合分子）に直接的または間接的に連結されたICOSLのvIgDを含有するコンジュゲートとして提供される。いくつかの態様において、標的化物質、例えば、抗体または他の結合分子は、腫瘍抗原に結合し、それによってvIgDを含有するバリアントICOSLを腫瘍微小環境に局在化し、例えば、腫瘍微小環境に特異的な腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）の活性を調節する。

【０１９０】

いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質は、細胞において発現され、かつ、改変細胞治療（ECT）の一部として提供される。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、細胞、例えば免疫細胞（例えば、T細胞または抗原提示細胞）において、膜結合形態で発現し、それによって、膜貫通型免疫調節タンパク質（本明細書で以降「TIP」とも呼ばれる）を提供する。いくつかの態様において、TIPによって認識される同族結合パートナーに応じて、TIPを発現する改変細胞は、他の改変細胞および/または内因性T細胞に陽性または陰性のいずれかの共刺激シグナルを提供することによって、同族結合パートナーを作動させることができる。いくつかの局面において、バリアントICOSLポリペプチドは、細胞、例えば免疫細胞（例えば、T細胞または抗原提示細胞）において分泌形態で発現し、それによって、例えば細胞が対象に投与されたときに、分泌または可溶性形態のバリアントICOSLポリペプチド（本明細書で以降「SIP」とも呼ばれる）を産生する。いくつかの局面において、SIPは、それが分泌される環境（例えば、腫瘍微小環境）において、同族結合パートナーに拮抗することができる。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、バリアントポリペプチドのTIPまたはSIPとしての細胞中への送達または発現のために、対象への投与によって、細胞、例えば免疫細胞（例えば、T細胞または抗原提示細胞）または腫瘍にインビボで感染することができる感染性物質（例えば、ウイルス性または細菌性物質）中で発現される。

【０１９１】

いくつかの態様において、可溶性免疫調節ポリペプチド、例えばvIgDを含有するバリアントICOSLは、提供されるコンジュゲートのいずれか1つまたは任意の組み合わせ（例えば、標的化部分）にそれ自体コンジュゲートされることができるリポソーム内にカプセ

ル化されることができる。いくつかの態様において、本発明の可溶性または膜結合型免疫調節ポリペプチドは、脱グリコシル化されている。より具体的な態様において、バリアントICOSL配列が脱グリコシル化されている。さらにより具体的な態様において、バリアントICOSLのIgVおよび/またはIgC（例えば、IgC2）ドメインが脱グリコシル化されている。

【０１９２】

提供されるフォーマットの非限定的な例を図13A～13Cに記載し、以下にさらに記載する。

【０１９３】

A．可溶性タンパク質

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドを含有する免疫調節タンパク質は、可溶性タンパク質である。当業者であれば、細胞表面タンパク質が、典型的には、細胞内ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞外ドメイン（ECD）を有すること、ならびに、細胞外ドメインまたはその免疫学的に活性な配列を使用してそのようなタンパク質の可溶性形態を製造することができることを認識するだろう。したがって、いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドを含有する免疫調節タンパク質は、膜貫通ドメインまたは膜貫通ドメインの一部分を欠いている。いくつかの態様において、バリアントICOSLを含有する免疫調節タンパク質は、細胞内（細胞質）ドメインを欠いているか、または細胞内ドメインの一部分を欠いている。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドを含有する免疫調節タンパク質は、アミノ酸改変を含有するIgVドメインおよび/もしくはIgC（例えば、IgC2）ドメインまたはその特異的結合断片を含有するECDドメインまたはその一部分を含有するvIgD部分のみ含有する。

【０１９４】

いくつかの態様において、バリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチドは、本発明の1つまたは複数のバリアントICOSLポリペプチドを含むことができる。いくつかの態様において、本発明のポリペプチドは、正確に1、2、3、4、5つのバリアントICOSL配列を含む。いくつかの態様において、バリアントICOSL配列のうちの少なくとも2つは、同一のバリアントICOSL配列である。

【０１９５】

いくつかの態様において、提供される免疫調節ポリペプチドは、ICOSLの2つ以上のvIgD配列を含む。ポリペプチド鎖内の複数のバリアントICOSLポリペプチドは、互いに同一（すなわち、同種）または非同一（すなわち、異種）のバリアントICOSL配列であることができる。単一のポリペプチド鎖の態様に加えて、いくつかの態様において、本発明のポリペプチドの2つ、3つ、4つ、またはより多くは、共有結合または非共有結合により互いに結合していてもよい。したがって、単量体、二量体、およびより高次の（例えば、3、4、5、またはより高次の）多量体タンパク質が本明細書において提供される。いくつかの態様において、例えば正確に2つの本発明のポリペプチドが、共有結合または非共有結合により互いに結合して二量体を形成することができる。いくつかの態様において、結合は、鎖間システインジスルフィド結合を介してなされる。本発明の2つ以上のポリペプチドを含む組成物は、同一種もしくは実質的に同一種のポリペプチド（例えば、ホモ二量体）または非同一種のポリペプチド（例えば、ヘテロ二量体）の組成物であることができる。本発明の複数の連結されたポリペプチドを有する組成物は、上に述べたとおり、各ポリペプチド鎖に1つまたは複数の同一のまたは同一ではない本発明のバリアントICOSLポリペプチドを有することができる。

【０１９６】

いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、免疫グロブリンFcに結合されたバリアントICOSLポリペプチドを含む（「免疫調節Fc融合体」、例えば、ICOSL vIgD-Fc融合体とも称される「ICOSL-Fcバリアント融合体」をもたらす）。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドの結合は、FcのN末端における結合である。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドの結合は、FcのC末端における

結合である。いくつかの態様において、2つ以上の（同じまたは異なる）ICOSLバリアントポリペプチドが独立してN末端およびC末端に結合される。

【０１９７】

いくつかの態様において、Fcは、ネズミFcまたはヒトFcである。いくつかの態様において、Fcは、哺乳動物またはヒトのIgGl、IgG2、IgG3、またはIgG4 Fc領域である。いくつかの態様において、Fcは、IgG1、例えばヒトIgG1に由来する。いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:226に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:226に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

【０１９８】

いくつかの態様において、Fc領域は、その正常な機能の1つまたは複数を変える（例えば、低減させる）別の改変を含有する。概して、Fc領域は、免疫グロブリンの主な機能である抗原結合能に加えてエフェクター機能、例えば補体依存性細胞傷害性（CDC）および抗体依存性細胞傷害性（ADCC）に関与する。追加的に、Fc領域に存在するFcRn配列は、インビボFcRn受容体へのコンジュゲーションによってインビボ半減期を延長させることによって、血清中のIgGレベルを調節する役割を果たす。いくつかの態様において、そのような機能は、提供されるFc融合タンパク質と使用するために、Fcにおいて低減または改変されることができる。

【０１９９】

いくつかの態様において、本明細書において提供されるICOSL-Fcバリアント融合体のFc領域に1つまたは複数のアミノ酸改変を導入し、それによってFc領域バリアントを生成し得る。いくつかの態様において、Fc領域バリアントは、エフェクター機能が低下している。エフェクター機能を変えることができるFc配列に対する変化または変異の多くの例がある。例えば、WO 00/42072、WO 2006019447、WO 2012125850、WO 2015/107026、US 2016/0017041およびShields et al. J Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001) は、FcRに対する結合性が改善されたまたは低下した例示的なFcバリアントを記載している。それらの刊行物の内容は、参照によって具体的に本明細書に組み入れられる。

【０２００】

いくつかの態様において、提供されるバリアントICOSL-Fc融合体は、ICOSL-Fcバリアント融合体のインビボ半減期が重要であるが一定のエフェクター機能（例えば、CDCおよびADCC）が不要であるかまたは有害である用途のための望ましい候補となる、低下したエフェクター機能を示すFc領域を含む。インビトロおよび/またはインビボ細胞傷害性アッセイを実行して、CDCおよび/またはADCC活性の低減/枯渇を確認することができる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイを実行して、ICOSL-Fcバリアント融合体がFcγR結合を欠いている（よっておそらくADCC活性を欠いている）がFcRn結合能を保持していることを確かめることができる。ADCCを媒介するための初代細胞であるNK細胞は、FcγRIIIのみを発現するが、一方で、単球は、FcγRI、FcγRIIおよびFcγRIII発現する。造血細胞上のFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991) の464ページの表3にまとめられている。関心対象の分子のADCC活性を評価するインビトロアッセイの非限定例は、米国特許第5,500,362号（例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986) を参照のこと）およびHellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 米国特許第5,821,337号（Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987) を参照のこと）に記載されている。あるいは、非放射アッセイ法を採用してもよい（例えば、フローサイトメトリー用のACTI（商標）非放射細胞傷害性アッセイ（CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.; および CytoTox 96（商標）非放射細胞毒性アッセイ（Promega, Madison, Wis.）を参照のこと）。そのようなアッセイのための有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞（PBMC）

およびナチュラルキラー（NK）細胞を含む。代替的に、または追加的に、関心対象の分子のADCC活性は、インビボで、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998) に開示されているものなどの動物モデルで評価してもよい。また、C1q結合アッセイを行って、ICOSL-Fcバリアント融合体がC1qに結合できないこと、よってCDC活性を欠いていることを確認してもよい。例えば、WO 2006/029879およびWO 2005/100402におけるC1qおよびC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイを実施してよい（例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M. S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); および Cragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004) を参照のこと）。また、当技術分野において公知の方法を使用してFcRn結合およびインビボクリアランス/半減期の決定を実施することもできる（例えば、Petkova, S. B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006) を参照のこと）。

【０２０１】

エフェクター機能が低下しているICOSL-Fcバリアント融合体には、EUナンバリングによるFc領域の残基238、265、269、270、297、327、および329のうちの1つまたは複数の置換を有するもの（米国特許第6,737,056号）が含まれる。 そのようなFc変異体には、残基265および297がアラニンに置換されたいわゆる「DANA」Fc変異体（米国特許第7,332,581号）を含む、EUナンバリングによるアミノ酸位置265、269、270、297、および327のうちの2つ以上に置換を有するFc変異体が含まれる。

【０２０２】

いくつかの態様において、ICOSL-Fcバリアント融合体のFc領域は、位置234、235、236、237、238、239、270、297、298、325、および329（EUナンバリングによって表示される）におけるアミノ酸のうちのいずれか1つまたは複数が天然Fc領域と比較して異なるアミノ酸で置換されている、Fc領域を有する。そのようなFc領域の改変は、上記の改変に限定されず、例えば、Current Opinion in Biotechnology (2009) 20 (6), 685-691に記載されている脱グリコシル化されている鎖
(N297AおよびN297Q), IgG1-N297G, IgG1-L234A/L235A, IgG1-L234A/L235E/G237A, IgG1-A325A/A330S/P331S, IgG1-C226S/C229S, IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, IgG1-E233P/L234V/L235A/G236del/ S267K, IgG1-L234F/L235E/P331S, IgG1-S267E/L328F, IgG2-V234A/G237A, IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S, IgG4-L235A/G237A/E318A, ならびに IgG4-L236E

等の改変；WO 2008/092117に記載されているG236R/L328R、L235G/G236R、N325A/L328R、およびN325LL328Rのような改変；位置233、234、235、および237（EUナンバリングによって表示される）におけるアミノ酸挿入；ならびにWO 2000/042072に記載されている部位における改変を含む。

【０２０３】

FcRに対する結合性が改善されたまたは低下したある特定のFcバリアントが記載されている（例えば、米国特許第6,737,056号；WO 2004/056312、WO 2006019447およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001) を参照のこと）。

【０２０４】

いくつかの態様において、半減期を延長させるおよび/または新生児Fc受容体（FcRn）への結合を改善する1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリアントFc領域を含む、ICOSL-Fcバリアント融合体が提供される。半減期が延長されたおよびFcRnに対する結合性が改善された抗体は、US2005/0014934A1（Hinton et al.）またはWO 2015107026に記載されている。これらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する1つまたは複数の置換をその中に有するFc領域を含む。そのようなFcバリアントは、EUナンバリ

ングによるFc領域残基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、または434の1つまたは複数に置換、例えば、Fc領域の残基434の置換を有するもの（米国特許第7,371,826号）を含む。

【０２０５】

いくつかの態様において、ICOSL-Fcバリアント融合体のFc領域は、1つまたは複数のアミノ酸置換E356DおよびM358Lを含む。いくつかの態様において、ICOSL-Fcバリアント融合体のFc領域は、1つまたは複数のアミノ酸置換C220S、C226S、C229Sを含む。いくつかの態様において、ICOSLバリアント融合体のFc領域は、1つまたは複数のアミノ酸置換R292CおよびV302Cを含む。また、Fc領域バリアントの他の例に関して、Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)；米国特許第5,648,260号；米国特許第5,624,821号；およびWO 94/29351も参照されたい。

【０２０６】

いくつかの態様において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO 99/51642、およびIdusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000) に記載されているとおり、低下したC1q結合および/または補体依存性細胞傷害性（CDC）をもたらす改変がFc領域でなされる。

【０２０７】

いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変を含むバリアントFc領域を含むICOSL-Fcバリアント融合体であって、バリアントFc領域がIgG1、例えばヒトIgG1に由来する、ICOSL-Fcバリアント融合体が提供される。いくつかの態様において、バリアントFc領域は、SEQ ID NO:226に示されるアミノ酸配列に由来する。いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:226のナンバリングによるN82G（EUナンバリングによるN297Gに対応する）である少なくとも1つのアミノ酸置換を含有する。いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:226のナンバリングによるR77CまたはV87C（EUナンバリングによるR292CまたはV302Cに対応する）である少なくとも1つのアミノ酸置換をさらに含有する。いくつかの態様において、バリアントFc領域は、SEQ ID NO:226のナンバリングによるC5S（EUナンバリングによるC220Sに対応する）アミノ酸改変をさらに含む。例えば、いくつかの態様において、バリアントFc領域は、以下のアミノ酸改変を含む：SEQ ID NO:226を基準にN82Gおよびアミノ酸改変C5S、R77C、またはV87Cのうちの1つまたは複数。

【０２０８】

いくつかの態様において、バリアントFc領域を含むICOSL-Fcバリアント融合体であって、バリアントFcが、SEQ ID NO:474、476、477、478もしくは507のいずれかに示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:474、476、477、478もしくは507のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、ICOSL-Fcバリアント融合体が提供される。

【０２０９】

いくつかの態様において、Fcは、IgG2、例えばヒトIgG2に由来する。いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:227に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:227に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

【０２１０】

いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:505に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:505に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、IgG4 Fcは、ヒトIgG4のCH3ドメインがヒトIgG1のCH3ドメインで置換されておりかつ阻害された凝集体形成を

示す安定化されたFc、ヒトIgG4のCH3およびCH2ドメインがそれぞれヒトIgG1のCH3およびCH2ドメインで置換されている抗体、またはヒトIgG4のKabatらによって提唱されているEUインデックスで示される位置409におけるアルギニンがリジンで置換されておりかつ阻害された凝集体形成を示す抗体である（例えば、米国特許第8,911,726号を参照のこと）。いくつかの態様において、Fcは、Fabアーム交換によって治療用抗体と内因性IgG4との間の組換えを防止すると示されている、S228P変異を含有するIgG4である（例えば、Labrijin et al. (2009) Nat. Biotechnol., 27 (8) 767-71を参照のこと）。いくつかの態様において、Fcは、SEQ ID NO:506に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:506に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。

【０２１１】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、Fc配列に直接連結されている。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、例えばリンカーを介して、Fc配列に間接的に連結されている。いくつかの態様において、1つまたは複数の「ペプチドリンカー」がバリアントICOSLポリペプチドとFcドメインを連結する。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、単一アミノ酸残基またはそれより大きい長さであることができる。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、少なくとも1つのアミノ酸残基を有するが、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1アミノ酸残基長より長くはない。いくつかの態様において、リンカーは、（一文字アミノ酸コードで）GGGGS（「4GS」）または4GSリンカーの多量体、例えば2つ、3つ、4つ、または5つの4GSリンカーの繰り返しである。

【０２１２】

いくつかの態様において、バリアントICOSL-Fc融合タンパク質は、Fcドメインに連結された2つのバリアントICOSL Fcポリペプチドによって形成される二量体である。いくつかの具体的な態様において、同一または実質的に同一種（3またはより少ないN末端またはC末端アミノ酸配列差異を許す）のICOSL-Fcバリアント融合ポリペプチドは、二量体化されて、ホモ二量体を生み出す。いくつかの態様において、二量体は、2つのバリアントICOSL Fcポリペプチドが同じであるホモ二量体である。あるいは、異なる種のICOSL-Fc バリアント融合ポリペプチドは、二量体化されて、ヘテロ二量体を生成することができる。したがって、いくつかの態様において、二量体は、2つのバリアントICOSL Fcポリペプチドが異なるヘテロ二量体である。

【０２１３】

また、バリアントICOSL-Fc融合タンパク質をコードする核酸分子が提供される。いくつかの態様において、Fc融合タンパク質の産生のために、バリアントICOSL-Fc融合タンパク質をコードする核酸分子が適切な発現ベクター内に挿入される。得られたバリアントICOSL-Fc融合タンパク質を、発現で形質転換された宿主細胞中で発現させることができ、そこで、Fc部分間で形成された鎖間ジスルフィド結合によってFcドメイン間のアセンブリが起こって、二価のバリアントICOSL-Fc融合タンパク質のような二量体が生成する。

【０２１４】

得られたFc融合タンパク質を、プロテインAまたはプロテインGカラム上での親和性クロマトグラフィーによって容易に精製することができる。ヘテロ二量体の生成のために、精製のための追加の工程が必要である可能性がある。例えば、異なるバリアントICOSLポリペプチドをコードする2つの核酸で細胞を形質転換する場合、Fcドメインを担持するバリアントICOSL分子が同じくジスルフィド連結されたホモ二量体として発現するので、ヘテロ二量体の形成は、生化学的に達成されなければならない。したがって、ホモ二量体は、鎖間ジスルフィドの破壊が有利に働く条件下で低減されることができるが、鎖間ジスルフィドには影響を及ぼさない。いくつかの場合では、異なるバリアントICOSL Fc単量体を、当モル量で混合しかつ酸化して、ホモ二量体とヘテロ二量体の混合物を形成する

。この混合物の成分は、クロマトグラフ技術によって分離される。あるいは、このタイプのヘテロ二量体の形成は、下記のノブイントゥーホール（knob-into-hole）法を使用してバリアントICOSLポリペプチドを含有するFc融合分子を遺伝子改変および発現させることによって、バイアスを掛けることができる。

【０２１５】

B．追加のIgSFドメインを有するスタック分子

いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、1つまたは複数の他の免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインに直接的または間接的に連結された本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドのいずれかを含有することができる（「スタックされた」免疫調節タンパク質構築物、また「II型」免疫調節タンパク質とも呼ばれる）。いくつかの局面において、これは、2つ以上、例えば3つ以上の同族結合パートナーと結合することによって免疫シナプスの多標的化調節を提供する、固有のマルチドメイン免疫調節タンパク質を作製することができる。

【０２１６】

いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、バリアントICOSLドメインと野生型IgSFファミリーメンバーに見いだされない別のIgSFファミリーメンバー（例えば、哺乳動物IgSFファミリーメンバー）の、1つまたは複数の他の親和性が改変されたおよび/または親和性が改変されていないIgSFドメイン配列との組み合わせ（「非野生型組み合わせ」）および/または配置（「非野生型配置」または「非野生型順列（permutation）」）を含む。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つの免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを含有し、そこで、IgSFドメインの少なくとも1つは、提供される説明に係るバリアントICOSL IgSFドメイン（ICOSLのvIgD）である。

【０２１７】

いくつかの態様において、追加のIgSFドメインの配列は、野生型または未改変IgSFドメインと比較して1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する、改変されたIgSFドメインであることができる。いくつかの態様において、IgSFドメインは、親和性が改変されていなくてもよいし（例えば、野生型）、親和性が改変されていてもよい。いくつかの態様において、未改変または野生型IgSFドメインは、マウス、ラット、カニクイザル、もしくはヒト起源、またはそれらの組み合わせ由来であることができる。いくつかの態様において、追加のIgSFドメインは、表2に示されるIgSFファミリーメンバーのIgSFドメインであることができる。いくつかの態様において、追加のIgSFドメインは、表2に示されるIgSFファミリーメンバーに含有されるIgSFドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換）を含有する親和性改変IgSFドメインであることができる。

【０２１８】

いくつかの態様において、追加のIgSFドメインは、以下から選択されるファミリーのIgSFファミリーメンバーに含有される、親和性が改変されたまたは改変されていないIgSFドメインである：シグナル制御タンパク質（SIRP）ファミリー、骨髄細胞に発現するトリガー受容体様（TREML）ファミリー、がん胎児性抗原関連細胞接着分子（CEACAM）ファミリー、シアル酸結合Ig様レクチン（SIGLEC）ファミリー、ブチロフィリンファミリー、B7ファミリー、CD28ファミリー、Vセットおよび免疫グロブリンドメイン含有（VSIG）ファミリー、Vセット膜貫通ドメイン（VSTM）ファミリー、主要組織適合複合体（MHC）ファミリー、シグナル伝達リンパ球活性化分子（SLAM）ファミリー、白血球免疫グロブリン様受容体（LIR）、ネクチン（Nec）ファミリー、ネクチン様（NECL）ファミリー、ポリオウイルス受容体関連（PVR）ファミリー、天然細胞傷害誘発受容体（NCR）ファミリー、T細胞免疫グロブリンおよびムチン（TIM）ファミリー、またはキラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）ファミリー。いくつかの態様において、追加のIgSFドメインは独立して、CD80（B7-1）、CD86（B7-2）、CD274（PD-L1、B7-H1）、PDCD1LG2（PD-L2、CD273）、ICOSLG（B7RP1、CD275、ICOSL

、B7-H2）、CD276（B7-H3）、VTCN1（B7-H4）、CD28、CTLA4、PDCD1（PD-1）、ICOS、BTLA（CD272）、CD4、CD8A（CD8α）、CD8B（CD8β）、LAG3、HAVCR2（TIM-3）、CEACAM1、TIGIT、PVR（CD155）、PVRL2（CD112）、CD226、CD2、CD160、CD200、CD200R1（CD200R）、およびNC R3（NKp30）からなる群より選択されるIgSFタンパク質に由来する。

【０２１９】

表2の1列目は、その特定のIgSFメンバーについての名称および場合によりいくつかの可能な別名を提供する。2列目は、uniprot.orgでインターネットを介してアクセス可能な公表されているデータベースである、UniProtKBデータベースのタンパク質識別子を提供し、場合によってはGenBank番号を提供する。Universal Protein Resource（UniProt）は、タンパク質配列および注釈データ用の包括的リソースである。UniProtデータベースは、UniProt Knowledgebase（UniProtKB）を含む。UniProtは、欧州バイオインフォマティクス研究所（European Bioinformatics Institute）（EMBL-EBI）、SIBスイスバイオインフォマティクス研究所（SIB Swiss Institute of Bioinformatics）とタンパク質情報リソース（Protein Information Resource）（PIR）の間の共同組織であり、米国国立保健研究所（U.S. National Institutes of Health（NIH））の助成金によって主に支援されている。GenBankは、NIHの遺伝子配列データベースであり、全ての公に入手可能なDNA配列が注釈付きで集められている（Nucleic Acids Research, 2013 Jan;41(D1):D36-42）。3列目は、表示のIgSFドメインが位置している領域を提供する。該領域は、ドメインが範囲を規定している残基を包含する範囲として特定される。3列目はまた、特定されたIgSF領域のIgSFドメインクラスを示す。4列目は、表示の追加のドメインが位置している領域を提供する（シグナルペプチド、S；細胞外ドメイン、E；膜貫通ドメイン、T；細胞質ドメイン、C）。ドメインの記載は、当該ドメインの同定または分類に用いた方法に応じて異なりうること、および異なる源から別々に同定されうることを理解されたい。表2のドメインに対応する残基の記載は、例示的なものにすぎず、アミノ酸数個（例えば、1個、2個、3個、または4個）分長いまたは短い場合がある。5列目は、列挙されたIgSFメンバーのうちのいくつか（すなわち、その細胞表面同族結合パートナーのうちのいくつか）を示す。

【０２２０】

（表２）本開示のIgSFメンバー

IgSF メンバー (別名)	UniProtKB タンパク質 識別子	IgSF 領域 &ドメイン クラス	他の ドメイン	細胞表面 同族結合 パートナー	IgSFメンバーアミノ酸配列 (SEQ ID NO)		
					前駆体 (成熟残基)	成熟	ECD
CD80 (B7-1)	NP_005182.1 P33681	35-135, 35-138 または 37-138 IgV, 145-230または 154-232 IgC	S: 1-34, E: 35-242, T: 243-263, C: 264-288	CD28, CTLA4, PD-L1	SEQ ID NO: 1 (35-288)	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 28
CD86 (B7-2)	P42081.2	33-131 IgV, 150-225 IgC2	S: 1-23, E: 24-247, T: 248-268, C: 269-329	CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 2 (24-329)	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 29
CD274 (PD-L1, B7-H1)	Q9NZQ7.1	24-130 IgV, 133-225 IgC2	S: 1-18, E: 19-238, T: 239-259, C: 260-290	PD-1, B7-1	SEQ ID NO: 3 (19-290)	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 30
PDCD1LG2 (PD-L2, CD273)	Q9BQ51.2	21-118 IgV, 122-203 IgC2	S: 1-19, E: 20-220, T: 221-241, C: 242-273	PD-1, RGMb	SEQ ID NO: 4 (20-273)	SEQ ID NO: 256	SEQ ID NO: 31
ICOSLG (B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)	O75144.2	19-129 IgV, 141-227 IgC2	S: 1-18, E: 19-256, T: 257-277, C: 278-302	ICOS, CD28, CTLA4	SEQ ID NO: 5 (19-302)	SEQ ID NO: 257	SEQ ID NO: 32

IgSF メンバー (別名)	UniProtKB タンパク質 識別子	IgSF 領域 &ドメイン クラス	他の ドメイン	細胞表面 同族結合 パートナー	IgSFメンバーアミノ酸配列 (SEQ ID NO)		
					前駆体 (成熟残基)	成熟	ECD
CD276 (B7-H3)	Q5ZPR3.1	29-139 IgV, 145-238 IgC2, 243-357 IgV, 367-453 IgC	S: 1-28, E: 29-466, T: 467-487, C: 488-534		SEQ ID NO: 6 (29-534)	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 33
VTCN1 (B7-H4)	Q7Z7D3.1	35-146 IgV, 153-241 IgV	S: 1-24, E: 25-259, T: 260-280, C: 281-282		SEQ ID NO: 7 (25-282)	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 34
CD28	P10747.1	28-137 IgV	S: 1-18, E: 19-152, T: 153-179, C: 180-220	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 8 (19-220)	SEQ ID NO: 260	SEQ ID NO: 35
CTLA4	P16410.3	39-140 IgV	S: 1-35, E: 36-161, T: 162-182, C: 183-223	B7-1, B7-2, B7RP1	SEQ ID NO: 9 (36-223)	SEQ ID NO: 261	SEQ ID NO: 36
PDCD1 (PD-1)	Q15116.3	35-145 IgV	S: 1-20, E: 21-170, T: 171-191, C: 192-288	PD-L1, PD-L2	SEQ ID NO: 10 (21-288)	SEQ ID NO: 262	SEQ ID NO: 37
ICOS	Q9Y6W8.1	30-132 IgV	S: 1-20, E: 21-140, T: 141-161, C: 162-199	B7RP1	SEQ ID NO: 11 (21-199)	SEQ ID NO: 263	SEQ ID NO: 38

IgSF メンバー (別名)	UniProtKB タンパク質識別子	IgSF領域 &ドメイン クラス	他の ドメイン	細胞表面 同族結合 パートナー	IgSFメンバーアミノ酸配列 (SEQ ID NO)		
					前駆体 (成熟残基)	成熟	ECD
BTLA (CD272)	Q7Z6A9.3	31-132 IgV	S: 1-30, E: 31-157, T: 158-178, C: 179-289	HVEM	SEQ ID NO: 12 (31-289)	SEQ ID NO: 264	SEQ ID NO: 39
CD4	P01730.1	26-125 IgV, 126-203 IgC2, 204-317 IgC2, 317-389 IgC2	S: 1-25, E: 26-396, T: 397-418, C: 419-458	MHCクラスII	SEQ ID NO: 13 (26-458)	SEQ ID NO: 265	SEQ ID NO: 40
CD8A (CD8-α)	P01732.1	22-135 IgV	S: 1-21, E: 22-182, T: 183-203, C: 204-235	MHCクラスI	SEQ ID NO: 14 (22-235)	SEQ ID NO: 266	SEQ ID NO: 41
CD8B (CD8-β)	P10966.1	22-132 IgV	S: 1-21, E: 22-170, T: 171-191, C: 192-210	MHCクラスI	SEQ ID NO: 15 (22-210)	SEQ ID NO: 267	SEQ ID NO: 42
LAG3	P18627.5	37-167 IgV, 168-252 IgC2, 265-343 IgC2, 349-419 IgC2	S: 1-28, E: 29-450, T: 451-471, C: 472-525	MHCクラスII	SEQ ID NO: 16 (29-525)	SEQ ID NO: 268	SEQ ID NO: 43
HAVCR2 (TIM-3)	Q8TDQ0.3	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22-202, T: 203-223, C: 224-301	CEACAM-1, ホスファチジルセリン, ガレクチン-9, HMGB1	SEQ ID NO: 17 (22-301)	SEQ ID NO: 269	SEQ ID NO: 44

IgSF メンバー (別名)	UniProtKB タンパク質 識別子	IgSF領域 &ドメイン クラス	他の ドメイン	細胞表面 同族結合 パートナー	IgSFメンバーアミノ酸配列 (SEQ ID NO)		
					前駆体 (成熟残基)	成熟	ECD
CEACAM 1	P13688.2	35-142 IgV, 145-232 IgC2, 237-317 IgC2, 323-413 IgC	S: 1-34, E: 35-428, T: 429-452, C: 453-526	TIM-3	SEQ ID NO: 18 (35-526)	SEQ ID NO: 270	SEQ ID NO: 45
TIGIT	Q495A1.1	22-124 IgV	S: 1-21, E: 22-141, T: 142-162, C: 163-244	CD155, CD112	SEQ ID NO: 19 (22-244)	SEQ ID NO: 271	SEQ ID NO: 46
PVR (CD155)	P15151.2	24-139 IgV, 145-237 IgC2, 244-328 IgC2	S: 1-20, E: 21-343, T: 344-367, C: 368-417	TIGIT, CD226, CD96, ポリオウイルス	SEQ ID NO: 20 (21-417)	SEQ ID NO: 272	SEQ ID NO: 47
PVRL2 (CD112)	Q92692.1	32-156 IgV, 162-256 IgC2, 261-345 IgC2	S: 1-31, E: 32-360, T: 361-381, C: 382-538	TIGIT, CD226, CD112R	SEQ ID NO: 21 (32-538)	SEQ ID NO: 273	SEQ ID NO: 48
CD226	Q15762.2	19-126 IgC2, 135-239 IgC2	S: 1-18, E: 19-254, T: 255-275, C: 276-336	CD155, CD112	SEQ ID NO: 22 (19-336)	SEQ ID NO: 274	SEQ ID NO: 49
CD2	P06729.2	25-128 IgV, 129-209 IgC2	S: 1-24, E: 25-209, T: 210-235, C: 236-351	CD58	SEQ ID NO: 23 (25-351)	SEQ ID NO: 275	SEQ ID NO: 50
CD160	O95971.1	27-122 IgV	S: 1-26 E: 27-122	HVEM, MHC ファミリーの タンパク質	SEQ ID NO: 24 (27-159)	SEQ ID NO: 276	SEQ ID NO: 51

IgSF メンバー (別名)	UniProtKB タンパク質 識別子	IgSF領域 &ドメイン クラス	他の ドメイン	細胞表面 同族結合 パートナー	IgSFメンバーアミノ酸配列 (SEQ ID NO)		
					前駆体 (成熟残基)	成熟	ECD
CD200	P41217.4	31-141 IgV, 142-232 IgC2	S: 1-30, E: 31-232, T: 233-259, C: 260-278	CD200R	SEQ ID NO: 25 (31-278)	SEQ ID NO: 277	SEQ ID NO: 52
CD200R1 (CD200R)	Q8TD46.2	53-139 IgV, 140-228 IgC2	S: 1-28, E: 29-243, T: 244-264, C: 265-325	CD200	SEQ ID NO: 26 (29-325)	SEQ ID NO: 278	SEQ ID NO: 53
NCR3 (NKp30)	O14931.1	19-126 IgC 様	S: 1-18, E: 19-135, T: 136-156, C: 157-201	B7-H6	SEQ ID NO:27 (19-201)	SEQ ID NO: 279	SEQ ID NO: 54
VSIG8	Q5VU13	22-141 IgV 1 146-257 IgV 2	S: 1-21 E: 22-263 T: 264-284 C: 285-414	VISTA	SEQ ID NO: 341 (22-414)	SEQ ID NO: 342	SEQ ID NO: 343

【０２２１】

いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質は、バリアントICOSLポリペプチドを含有することに加えて、また、少なくとも2つ、3つ、4つ、5つまたは6つの追加の免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメイン、例えば表2に示されるIgSFファミリーメンバーのIgDドメインを含有する。いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質は、少なくとも1つの追加のIgSFドメイン（例えば、第二のIgSFドメイン）を含有し、その中で、少なくとも1つの追加のまたは第二のIgSFドメインは、SEQ ID NO:1～27および341のいずれかに示されるアミノ酸配列に含有される野生型または未改変IgSFドメインまたはその特異的結合断片に示されるIgSFドメインである。いくつかの態様において、野生型または未改変IgSFドメインは、IgVドメインまたはIgCドメイン、例えばIgC1またはIgC2ドメインである。

【０２２２】

いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質は、バリアントICOSLポリペプチドを含有することに加えて、また、野生型または未改変IgSFドメイン内のIgSFドメイン、例えば表2に示されるIgSFファミリーメンバー内のIgSFドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換、欠失または変異）を含有するvIgDである少なくとも1つの追加のIgSFドメイン（例えば、第二のIgSFドメイン）を含有する。いくつかの態様において、追加のまたは第二の親和性改変IgSFドメインは、SEQ ID NO:1～27および341のいずれかに示されるアミノ酸配列に含有される野生型または未改変IgSFドメインまたはその特異的結合断片に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、

またはそれより高い配列同一性を含む。いくつかの態様において、野生型または未改変IgSFドメインは、IgVドメインまたはIgCドメイン、例えばIgC1またはIgC2ドメインである。いくつかの態様において、追加のまたは第二のIgSFドメインは、親和性が改変されたIgVドメインまたはIgCドメインである。

【０２２３】

いくつかの態様において、提供される免疫調節タンパク質は、ICOSL以外の野生型または未改変IgSFドメインのIgSFドメイン（例えば、IgV）と比較して、1つまたは複数のアミノ酸置換を含有するvIgDである少なくとも1つの追加のまたは第二のIgSFドメインを含有する。

【０２２４】

いくつかの態様において、追加のまたは第二のIgSFドメインは、野生型または未改変IgSFドメイン内のIgSFドメイン、例えば表2に示されるIgSFファミリーメンバー内のIgSFドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する。いくつかの態様において、追加のまたは第二の親和性改変IgSFドメインは、SEQ ID NO:1～27のいずれかに示されるアミノ酸配列に含有される野生型または未改変IgSFドメインまたはその特異的結合断片に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を含む。いくつかの態様において、野生型または未改変IgSFドメインは、IgVドメインまたはIgCドメイン、例えばIgC1またはIgC2ドメインである。いくつかの態様において、追加のまたは第二のIgSFドメインは、親和性が改変されたIgVドメインまたはIgCドメインである。表3～5は、本明細書において提供されるスタック構築物において使用することができる1つまたは複数の親和性改変IgSFドメインを含有する例示的なポリペプチドを提供する。

【０２２５】

いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のIgSFドメイン（例えば、第二のIgSFドメイン）は、腫瘍抗原と結合するかまたは腫瘍抗原を認識する別のIgSFファミリーメンバーのIgSFドメイン（例えば、IgV）である。そのような態様において、IgSFファミリーメンバーは、腫瘍局在化部分として役立ち、それによってICOSLのvIgDを腫瘍微小環境内で免疫細胞に極めて接近させる。いくつかの態様において、追加のIgSFドメイン（例えば、第二のIgSFドメイン）は、腫瘍細胞上に発現するB7-H6と結合するかまたはB7-H6を認識するNkP30のIgSFドメインである。いくつかの態様において、少なくとも1つの追加の（例えば、第二の）IgSFドメイン（例えば、NkP30）は、1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、置換、欠失、または付加）を含有するvIgDである。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸改変は、B7-H6に対する結合親和性および/または選択性を、未改変IgSFドメイン（例えば、NkP30）と比較して、例えば少なくともまたは少なくとも約1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、または50倍向上させる。

【０２２６】

（表３）例示的なバリアントCD80ポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
野生型	28	152
L70Q/A91G	55	153
L70Q/A91G/T130A	56	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A	57	
V4M/L70Q/A91G/T120S/T130A	58	154
L70Q/A91G/T120S/T130A	59	
V20L/L70Q/A91S/T120S/T130A	60	155
S44P/L70Q/A91G/T130A	61	156
L70Q/A91G/E117G/T120S/T130A	62	
A91G/T120S/T130A	63	157
L70R/A91G/T120S/T130A	64	158
L70Q/E81A/A91G/T120S/I127T/T130A	65	159
L70Q/Y87N/A91G/T130A	66	160
T28S/L70Q/A91G/E95K/T120S/T130A	67	161
N63S/L70Q/A91G/T120S/T130A	68	162
K36E/I67T/L70Q/A91G/T120S/T130A/N152T	69	163
E52G/L70Q/A91G/T120S/T130A	70	164
K37E/F59S/L70Q/A91G/T120S/T130A	71	165
A91G/S103P	72	

K89E/T130A	73	166
A91G	74	
D60V/A91G/T120S/T130A	75	167
K54M/A91G/T120S	76	168
M38T/L70Q/E77G/A91G/T120S/T130A/N152T	77	169
R29H/E52G/L70R/E88G/A91G/T130A	78	170
Y31H/T41G/L70Q/A91G/T120S/T130A	79	171
V68A/T110A	80	172
S66H/D90G/T110A/F116L	81	173
R29H/E52G/T120S/T130A	82	174
A91G/L102S	83	
I67T/L70Q/A91G/T120S	84	175
L70Q/A91G/T110A/T120S/T130A	85	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/T120S/T130A	86	176
V22A/L70Q/S121P	87	177
A12V/S15F/Y31H/T41G/T130A/P137L/N152T	88	178
I67F/L70R/E88G/A91G/T120S/T130A	89	179
E24G/L25P/L70Q/T120S	90	180
A91G/F92L/F108L/T120S	91	181
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/I118T/N149S	92	182
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N144S/N149S	93	
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M42T/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/L148S/N149S	94	183
E24G/R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/H96R/N149S/C182S	95	184
R29D/Y31L/Q33H/K36G/M38I/T41A/M43R/M47T/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/N149S	96	
R29V/M43Q/E81R/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	97	185
T41I/A91G	98	186
K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	99	187

K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	100	
K36G/K37Q/M38I/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	101	188
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	102	189, 543
K36G/K37Q/M38I/L40M	103	190
K36G	104	191
R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	105	192
A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	106	193
R29V/Y31F/K36G/M38L/M43Q/E81R/V83I/L85I/K89R/D90L/A91E/F92N/K93Q/R94G	107	194
V68M/L70P/L72P/K86E	108	195
L70Q/A91G/N144D	508	
L70Q/A91G/I118A/T120S/T130A/K169E	509	
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	511	
L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A	512	
V20L/L70Q/A91S/I118V/T120S/T130A	513	
L70Q/A91G/E117G/I118V/T120S/T130A	514	
A91G/I118V/T120S/T130A	515	
L70R/A91G/I118V/T120S/T130A/T199S	516	
L70Q/E81A/A91G/I118V/T120S/I127T/T130A	517	
T28S/L70Q/A91G/E95K/I118V/T120S/I126V/T130A/K169E	518	
N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V/T120S/T130A	519	
K36E/I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	520	
E52G/L70Q/A91G/D107N/I118V/T120S/T130A/K169E	521	
K37E/F59S/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K185E	522	
D60V/A91G/I118V/T120S/T130AK169E	523	
K54M/L70Q/A91G/Y164H/T120S	524	
M38T/L70Q/E77G/A91G/I118V/T120S/T130A/N152T	525	
Y31H/T41G/M43L/L70Q/A91G/I118V/T120S/I126V/T130A	526	
LS656H/D90G/T110A/F116L	527	
R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	528	

R29H/E52G/D90N/I118V/T120S/T130A	529	
I67T/L70Q/A91G/I118V/T120S	530	
L70Q/A91G/T110A/I118V/T120S/T130A	531	
M38V/T41D/M43I/W50G/D76G/V83A/K89E/I118V/T120S/I126V/T130A	532	
A12V/S15F/Y31H/M38L/T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/N149D/N152T	533	
I67F/L70R/E88G/A91G/I118V/T120S/T130A	534	
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118VT120S/N152T	535	
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	
E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R/N122S/N177S	537	
K36G/K37Q/M38I/L40M/F59L/E81V/L85R/K89N/A91T/F92P/K93V/R94L/E99G/T130A/N149S	539	
K36G/L40M	540	542, 544

【０２２７】

（表４）例示的なバリアントNKp30ポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO	IgC様ドメイン SEQ ID NO
野生型	54	214
L30V/A60V/S64P/S86G	143	215
L30V	144	216
A60V	145	217
S64P	146	218
S86G	147	219

【０２２８】

（表５）例示的なバリアントCD86ポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO	IgV SEQ ID NO
野生型	29	220
Q35H/H90L/Q102H	148	221
Q35H	149	222
H90L	150	223
Q102H	151	224

【０２２９】
「スタックされた」免疫調節タンパク質構築物に存在するそのような親和性が改変されていないまたは親和性が改変されたIgSFドメイン（非野生型組み合わせまたは非野生型配置にかかわらず）の数は、少なくとも2つ、3つ、4つ、または5つ、そして、いくつかの態様において、正確に2つ、3つ、4つ、または5つのIgSFドメインである（それによって、親和性改変IgSFドメインの数の決定は、あらゆるその非特異的結合分割配列および/または実質的に免疫学的に不活性なその分割配列を無視する）。
【０２３０】
本明細書において提供されるスタックされた免疫調節タンパク質のいくつかの態様において、IgSFドメインの数は、少なくとも2つであり、ここで、親和性改変IgSFドメインの数および親和性が改変されていないIgSFドメインの数は、各々独立して、少なくとも0、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つである。したがって、親和性改変IgSFドメインの数および親和性が改変されていないIgSFドメインの数はそれぞれ（親和性改変IgSFドメイン：親和性が改変されていないIgSFドメイン）、正確にまたは少なくとも2:0（親和性改変された：野生型）、0:2、2:1、1:2、2:2、2:3、3:2、2:4、4:2、1:1、1:3、3:1、1:4、4:1、1:5、または5:1であることができる。
【０２３１】
スタックされた免疫調節タンパク質のいくつかの態様において、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインの少なくとも2つは、同一のIgSFドメインである。
【０２３２】
いくつかの態様において、本明細書において提供されるスタックされた免疫調節タンパク質は、単一のIgSFメンバー由来であるが非野生型配置（あるいは、「順列」）の、少なくとも2つの親和性が改変されたおよび/または親和性が改変されていないIgSFドメインを含む。非野生型配置または順列の1つの実例は、IgSFドメイン配列が本明細書において提供されるとおりのバリアントIgSFドメインの供給源として役立つ野生型ICOSLに見いだされるものと比べて、非野生型系列の親和性が改変されたおよび/または親和性が改変されていないIgSFドメイン配列を含む本発明の免疫調節タンパク質である。したがって、一例では、免疫調節タンパク質は、親和性が改変されていない形態および/または親和性が改変されている形態にかかわらず、膜貫通ドメインの近位にあるIgVおよび膜貫通ドメインの遠位にあるIgCを含むことができる。また、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインの非野生型組み合わせおよび非野生型配置の両方が本明細書において提供される免疫調節タンパク質に存在することも、提供される主題の範囲内である。
【０２３３】
スタックされた免疫調節タンパク質のいくつかの態様において、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインは、同一ではない（すなわち、異なる）IgSFドメインである。同一ではない親和性改変IgSFドメインは、特異的結合条件下で、異なる同族結合パートナーと特異的に結合し、かつ、これらが改変される野生型または未改変IgSFドメインが同じあったか否かに関係なく「非同一」である。したがって、例えば、免疫調節タンパク質における少なくとも2つの同一ではないIgSFドメインの非野生型組み合わせは、起源が1つのICOSLに由来しかつ固有である少なくとも1つのIgSFドメイン配列、および、起源がICOSLではない別のIgSFファミリーメンバーに由来しかつ固有である第二のIgSFドメイン配列の少なくとも1つを含むことができ、ここで、免疫調節タンパク質のIgSFドメインは、親和性が改変されていない形態および/または親和性が改変されている形態である。しかしながら、代替態様において、2つの同一ではないIgSFドメインは、同じIgSFドメイン配列を起源とするが、少なくとも1つは、これらが異なる同族結合パートナーに特異的に結合するように親和性が改変されている。
【０２３４】
スタックされた免疫調節タンパク質ポリペプチド鎖内の複数の親和性が改変されていな

いおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインは、互いに直接共有結合により連結されている必要はない。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸残基の介在範囲は、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインを互いに間接的に共有結合させる。連結は、N末端からC末端の残基を介した連結であることができる。

【０２３５】

いくつかの態様において、連結は、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのN末端またはC末端に位置していないアミノ酸残基の側鎖を介してなされることができる。したがって、連結は、末端もしくは内部アミノ酸残基またはその組み合わせを介してなされることができる。

【０２３６】

いくつかの態様において、ICOSLのvIgDおよび別のIgSFファミリーメンバー由来の1つまたは複数の追加のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）を含む、2つ以上のIgSFドメインは、共有結合または非共有結合により連結されている。いくつかの態様において、2つ以上のIgSFドメインは、直接的に、または、例えばリンカーを介して間接的に連結されている。いくつかの態様において、1つまたは複数のアミノ酸残基の介在範囲は、IgSFドメインを互いに間接的に共有結合させる。連結は、N末端からC末端の残基を介することができる。いくつかの態様において、連結は、IgSFドメインのN末端またはC末端に位置していないアミノ酸残基の側鎖を介してなされることができる。したがって、連結は、末端もしくは内部アミノ酸残基またはその組み合わせを介してなされることができる。

【０２３７】

いくつかの態様において、1つまたは複数の「ペプチドリンカー」が、ICOSLのvIgDと追加のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）とを連結させる。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、単一アミノ酸残基またはそれより大きい長さであることができる。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、少なくとも1つのアミノ酸残基を有するが、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1アミノ酸残基長以下である。いくつかの態様において、リンカーは（一文字アミノ酸コードで）：GGGGS（「4GS」）または4GSリンカーの多量体、例えば2、3、4、または5つの4GSリンカーの繰り返しである。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、$(GGGGS)_2$または$(GGGGS)_3$である。いくつかの態様において、リンカーはまた、一連のアラニン残基を、単独でまたは別のペプチドリンカー（例えば、4GSリンカーまたはその多量体）に加えて含むことができる。いくつかの態様において、一連の各々のアラニン残基の数は、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのアラニンである。

【０２３８】

いくつかの態様において、親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインは、第一および/または第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのN末端および/またはC末端に挿入された「野生型ペプチドリンカー」によって連結されている。いくつかの態様において、第一のIgSFドメインのN末端に挿入されたリーディングペプチドリンカー、ならびに/または、第一の親和性が改変されていないおよび/もしくは親和性が改変されているIgSFドメインのC末端に挿入された第一のトレーリング配列が存在する。いくつかの態様において、第二のIgSFドメインのN末端に挿入された第二のリーディングペプチドリンカー、ならびに/または、第二の親和性が改変されていないおよび/もしくは親和性が改変されているIgSFドメインのC末端に挿入された第二のトレーリング配列が存在する。第一および第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが同じ親タンパク質に由来しかつ同じ配向で接続されるとき、第一および第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメイン間の野生型ペプチドリンカーは重複しない。例えば、第一のトレーリング野生型ペプチドリンカーおよび第二のリ

ーディング野生型ペプチドリンカーが同じであるとき、II型免疫調節タンパク質は、第一のトレーリング野生型ペプチドリンカーも第二のリーディング野生型ペプチドリンカーも含まない。

【０２３９】

いくつかの態様において、II型免疫調節タンパク質は、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのN末端に挿入された第一のリーディング野生型ペプチドリンカーを含み、ここで、第一のリーディング野生型ペプチドリンカーは、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列由来の少なくとも5つ（例えば、少なくともおよそ6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれ以上のいずれか）の連続アミノ酸を親IgSFドメインと直前のドメイン（例えば、シグナルペプチドまたはIgSFドメイン）との間に含む。いくつかの態様において、第一のリーディング野生型ペプチドリンカーは、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列全体を親IgSFドメインと直前のドメイン（例えば、シグナルペプチドまたはIgSFドメイン）との間に含む。

【０２４０】

いくつかの態様において、II型免疫調節タンパク質は、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのC末端に挿入された第一のトレーリング野生型ペプチドリンカーをさらに含み、ここで、第一のトレーリング野生型ペプチドリンカーは、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列由来の少なくとも5つ（例えば、少なくともおよそ6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれ以上のいずれか）の連続アミノ酸を親IgSFドメインと直後のドメイン（例えば、IgSFドメインまたは膜貫通ドメイン）との間に含む。いくつかの態様において、第一のトレーリング野生型ペプチドリンカーは、第一の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列全体を親IgSFドメインと直後のドメイン（例えば、IgSFドメインまたは膜貫通ドメイン）との間に含む。

【０２４１】

いくつかの態様において、II型免疫調節タンパク質は、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのN末端に挿入された第二のリーディング野生型ペプチドリンカーをさらに含み、ここで、第二のリーディング野生型ペプチドリンカーは、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列由来の少なくとも5つ（例えば、少なくともおよそ6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれ以上のいずれか）の連続アミノ酸を親IgSFドメインと直前のドメイン（例えば、シグナルペプチドまたはIgSFドメイン）との間に含む。いくつかの態様において、第二のリーディング野生型ペプチドリンカーは、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列全体を親IgSFドメインと直前のドメイン（例えば、シグナルペプチドまたはIgSFドメイン）との間に含む。

【０２４２】

いくつかの態様において、II型免疫調節タンパク質は、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインのC末端に挿入された第二のトレーリング野生型ペプチドリンカーをさらに含み、ここで、第二のトレーリング野生型ペプチドリンカーは、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列由来の少なくとも5つ（例えば、少なくともおよそ6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれ以上のいずれか）の連続アミノ酸を親IgSFドメインと直後のドメイン（例えば、IgSFドメインまたは膜貫通ドメイン）との間に含む。いくつかの態様において、第二のトレーリング野生型ペプチドリンカーは、第二の親和性が改変されていないおよび/または親和性が改変されているIgSFドメインが由来する野生型タンパク質中の介在配列全体を親IgSFドメイン

と直後のドメイン（例えば、IgSFドメインまたは膜貫通ドメイン）との間に含む。
【０２４３】
CD80 IgSFドメインを含有するII型タンパク質についての例示的なリーディング配列およびトレーリング配列は、SEQ ID NO:231およびSEQ ID NO:232に示される。ICOSL IgSFドメインを含有するII型タンパク質についての例示的なリーディング配列およびトレーリング配列は、SEQ ID NO:233および234に示される。CD86 IgSFドメインを含有するII型タンパク質についての例示的なリーディング配列およびトレーリング配列は、SEQ ID NO:236～238のうちのいずれかに示される。NKp30 IgSFドメインを含有するII型タンパク質についての例示的な野生型リンカー配列は、SEQ ID NO:235に示される。
【０２４４】
いくつかの態様において、ICOSLのvIgDおよび別のIgSFファミリーメンバー由来の1つまたは複数の追加のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）を含む、2つ以上のIgSFドメインは、Fcに連結または結合されて、二量体マルチドメインスタック免疫調節タンパク質を形成する。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドおよび第二のIgSFドメインは、独立して、直接的または間接的に、FcサブユニットのN末端またはC末端に連結されている。いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドおよび第二のIgSFドメインが直接的または間接的に連結されており、かつ、バリアントICOSLまたは第二のIgSFドメインのうちの1つもまた直接的または間接的にFcサブユニットのN末端またはC末端に連結されている。いくつかの態様において、Fcへの連結は、ペプチドリンカー（例えば、上記のようなペプチドリンカー）を介した連結である。いくつかの態様において、バリアントICOSLと第二のIgSFドメインとの間の連結は、ペプチドリンカー（例えば、上記のようなペプチドリンカー）を介した連結である。いくつかの態様において、ICOSLのvIgD、1つまたは複数の追加のIgSFドメイン、およびFcドメインは、図16に示されるとおりの多数の配置のいずれかで一緒に連結されていることができる。例示的な配置が実施例に記載されている。
【０２４５】
いくつかの態様において、スタックされた免疫調節タンパク質は、2つのスタックされた免疫調節Fc融合ポリペプチドによって形成される二量体である。また、スタックされた免疫調節タンパク質のいずれかをコードする核酸分子も提供される。いくつかの態様において、二量体マルチドメインスタック免疫調節タンパク質を、二量体Fc融合タンパク質の生成に従って、例えば上記のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドの、発現によって、またはいくつかの場合では、共発現によって、細胞で産生させることができる。
【０２４６】
いくつかの態様において、二量体マルチドメインスタック免疫調節タンパク質は、各Fcサブユニットが二価、各サブユニットが一価、または一方のサブユニットが二価および他方が四価である。
【０２４７】
いくつかの態様において、二量体マルチドメインスタック免疫調節タンパク質は、ホモ二量体マルチドメインスタックFcタンパク質である。いくつかの態様において、二量体マルチドメインスタック免疫調節タンパク質は、第一のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドおよび第二のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチド（該第一および第二のポリペプチドは同じである）を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドのFc部分は、上記のような任意のFcであることができる。
【０２４８】
いくつかの態様において、マルチドメインスタック分子は、2つの異なるFcポリペプチドを含むヘテロ二量体であって、少なくとも1つが、少なくとも1つのバリアントICOSLポリペプチドおよび/または少なくとも1つの第二のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）を含有するFcポリペプチドである、ヘテロ二量体である。いくつかの態様において、マルチドメインスタック分子は、バリアントICOSLおよび第二のIgS

Fドメインを含有する第一のFcポリペプチドならびにバリアントICOSLおよび第二のIgSFドメインを含有する第二のFcポリペプチドを含有する。いくつかの態様において、マルチドメインスタック分子は、バリアントICOSLポリペプチドおよび第二のIgSFドメインを含有する第一のFcポリペプチドならびにバリアントICOSLポリペプチドまたは第二のIgSFドメインのいずれにも連結されていない第二のFcポリペプチドを含有する。

【０２４９】

いくつかの態様において、マルチドメインスタック分子は、1、2、3、4、もしくはより多くのバリアントICOSLポリペプチドおよび/または1、2、3、4、もしくはそれより多くの第二のIgSFドメインを含有する第一のFcポリペプチドを含有し、第一のスタックFcポリペプチドにおけるIgSFドメインの総数が2、3、4、5、6、もしくはそれより多い。そのような態様の一例では、第二のスタックFcポリペプチドは、1、2、3、4、もしくはそれより多くのバリアントICOSLポリペプチドおよび/または1、2、3、4、もしくはそれより多くの第二のIgSFドメインを含有し、第二のスタックFcポリペプチドにおけるIgSFドメインの総数が2、3、4、5、6、もしくはそれより多い。そのような態様の別の例では、第二のFcポリペプチドは、バリアントICOSLポリペプチドまたは第二のIgSFドメインのいずれにも連結されていない。

【０２５０】

いくつかの態様において、ヘテロ二量体スタック分子は、第一のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドおよび第二のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドを含有し、該第一および該第二のポリペプチドが異なる。いくつかの態様において、ヘテロ二量体スタック分子は、第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび/または第二のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）を含有する第一のFcサブユニット、ならびに第一のバリアントICOSLポリペプチドまたは第二のIgSFドメインのその他のものを含有する第二のFcサブユニットを含有する。いくつかの態様において、ヘテロ二量体スタック分子は、第一のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドおよび第二のスタック免疫調節Fc融合ポリペプチドを含有し、該第一および該第二のポリペプチドが異なる。いくつかの態様において、ヘテロ二量体スタック分子は、第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび/または第二のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）を含有する第一のFcサブユニットと、第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび第二のIgSFドメイン（例えば、第二のバリアントIgSFドメイン）の両方を含有するが第一のFcサブユニットとは異なる配向または配置の第二のFcサブユニットとを含有する。

【０２５１】

いくつかの態様において、第一および第二のスタックされた免疫調節Fc融合ポリペプチドのうちの一方または両方のFcドメインは、Fc分子の界面がヘテロ二量体化を容易にしかつ/または促進するよう改変されるような、改変（例えば、置換）を含む。いくつかの態様において、改変は、第一のFcポリペプチドへの突起（ノブ）および第二のFcポリペプチドへの空洞（ホール）の導入を含み、これにより、突起が空洞内に位置付け可能となることで第一のFc含有ポリペプチドと第二のFc含有ポリペプチドの複合体化を促進する。ポリペプチド内に突起または空洞を作り出すための交換および/または改変のために標的化されたアミノ酸は、典型的には、第二のポリペプチドの界面にある1つまたは複数のアミノ酸と相互作用または接触する界面アミノ酸である。

【０２５２】

いくつかの態様において、突起（ホール）アミノ酸を含有するよう改変される第一のポリペプチドは、天然または元来のアミノ酸を、第一のポリペプチドの界面から突出しておりそれゆえ第二のポリペプチドの隣接界面にある補償的空洞（ホール）に位置付け可能な少なくとも1つの側鎖を有するアミノ酸で、交換したものを含む。ほとんどの場合、交換アミノ酸は、元来のアミノ酸残基よりも大きな側鎖体積を有するものである。当業者であれば、突起を作り出す理想的な交換アミノ酸であるものを特定するために、アミノ酸残基の特性をどのように決定および/または評価すればよいかを知っている。いくつかの態様において、突起の形成のための交換残基は、天然に存在するアミノ酸残基であり、例えば

、アルギニン（R）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む。いくつかの例では、交換のために特定される元来の残基は、小さな側鎖を有するアミノ酸残基、例えば、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グリシン、セリン、トレオニン、またはバリンである。

【０２５３】

いくつかの態様において、空洞（ホール）を含有するよう改変される第二のポリペプチドは、天然または元来のアミノ酸を、第二のポリペプチドの界面から凹設されしたがって第一のポリペプチドの界面からの対応する突起を収容できる少なくとも1つの側鎖を有するアミノ酸で、交換したものを含むものである。ほとんどの場合、交換アミノ酸は、元来のアミノ酸残基よりも小さい側鎖体積を有するものである。当業者であれば、空洞の形成のための理想的な交換残基であるものを特定するために、アミノ酸残基の特性をどのように決定および/または評価すればよいかを知っている。概して、空洞の形成のための交換残基は、天然に存在するアミノ酸であり、例えば、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）およびバリン（V）を含む。いくつかの例では、交換のために特定される元来のアミノ酸は、大きな側鎖を有するアミノ酸、例えば、チロシン、アルギニン、フェニルアラニン、またはトリプトファンである。

【０２５４】

ヒトIgG1のCH3界面は、例えば、各表面から1090 Å2埋没した、4つの逆平行のβ鎖上に位置する各ドメイン上の16の残基に関わる（例えば、Deisenhofer et al. (1981) Biochemistry, 20:2361-2370; Miller et al., (1990) J Mol. Biol., 216, 965-973; Ridgway et al., (1996) Prot. Engin., 9: 617-621; 米国特許第5,731,168号を参照のこと）。突起または空洞を作り出すためのCH3ドメインの改変は、例えば、米国特許第5,731,168号；国際特許出願WO 98/50431およびWO 2005/063816；ならびにRidgway et al., (1996) Prot. Engin., 9: 617-621に記載されている。いくつかの例では、突起または空洞を作り出すためのCH3ドメインの改変は、典型的には、2つの中央の逆平行のβ鎖上に位置する残基に標的化される。その目的は、作製された突起が、パートナーCH3ドメイン内の補償的空洞によって収容されるのではなく、周囲の溶媒に突出することによって収容される可能性があるリスクを最小限に抑えることである。

【０２５５】

いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、「ノブ鎖」のCH3ドメインにT366W変異を、「ホール鎖」のCH3ドメインにT366S、L368A、Y407V変異を含有する。いくつかの場合では、CH3ドメイン間の追加の鎖間ジスルフィド架橋（Merchant, A. M., et al., Nature Biotech. 16 (1998) 677-681）を、例えば、Y349C変異を「ノブ」または「ホール」鎖のCH3ドメインに、E356C変異またはS354C変異をその他の鎖のCH3ドメインに導入することによって使用することもできる。いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、2つのCH3ドメインのうちの一方にS354C、T366W変異を、2つのCH3ドメインの他方にY349C、T366S、L368A、Y407V変異を含有する。いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、2つのCH3ドメインのうちの一方にE356C、T366W変異を、2つのCH3ドメインの他方にY349C、T366S、L368A、Y407V変異を含む。いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、2つのCH3ドメインのうちの一方にY349C、T366W変異を、2つのCH3ドメインの他方にE356C、T366S、L368A、Y407V変異を含む。いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、2つのCH3ドメインのうちの一方にY349C、T366W変異を、2つのCH3ドメインの他方にS354C、T366S、L368A、Y407V変異を含む。他のノブインホール技術の例は、例えば、EP 1 870 459 A1に記載のとおり、当技術分野において公知である。

【０２５６】

いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子のFcサブユニットは、追加的には、1つまたは複数の他のFc変異、例えば上記のいずれかを含有することができる。いくつかの態様において、ヘテロ二量体分子は、エフェクター機能を低減する変異を有するFcサブユ

ニットを含有する。

【０２５７】

いくつかの態様において、CH3突起/空洞改変を含有するFcバリアントを、スタックされた免疫調節ポリペプチドのどこかに、しかし典型的には、そのN末端またはC末端を介して、第一のおよび/または第二のスタックされた免疫調節ポリペプチドのN末端またはC末端に接続して、例えば融合ポリペプチドを形成することができる。連結は、直接的であることも、リンカーを介した間接的であることもできる。典型的には、ノブ分子およびホール分子は、CH3突起改変を含有するFcバリアントに連結された第一のスタックされた免疫調節ポリペプチドと、CH3空洞改変を含有するFcバリアントに連結された第二のスタックされた免疫調節ポリペプチドとの共発現によって生成される。

【０２５８】

C. バリアントポリペプチドおよび免疫調節タンパク質のコンジュゲートおよび融合体

いくつかの態様において、IgSFファミリーのIgドメイン（vIgD）のバリアントを含む免疫調節タンパク質である本明細書において提供されるバリアントポリペプチドを、部分、例えばエフェクター部分、例えば別のタンパク質と、直接的または間接的に、コンジュゲートまたは融合して、コンジュゲート（「IgSFコンジュゲート」）を形成することができる。いくつかの態様において、結合は、共有結合または非共有結合（例えば、ビオチン-ストレプトアビジン非共有相互作用を介したもの）であることができる。ICOSL-Fcバリアント融合体のいくつかの態様において、任意の2つ以上の前述のコンジュゲートのいずれか1つまたは組み合わせを、FcまたはバリアントCD80ポリペプチドまたは両方に結合させることができる。

【０２５９】

いくつかの態様において、部分は、標的化部分、低分子薬（500ダルトンモル質量未満の非ポリペプチド薬）、毒素、細胞増殖抑制剤、細胞傷害剤、免疫抑制剤、診断目的に好適な放射性物質、治療目的の放射性金属イオン、プロドラッグ活性化酵素、生物学的半減期を延長させる物質、または診断用もしくは検出可能物質であることができる。

【０２６０】

いくつかの態様において、エフェクター部分は、細胞傷害性、細胞増殖抑制またはさもなければいくらかの治療的恩恵を提供する治療用物質、例えばがん治療用物質である。いくつかの態様において、エフェクター部分は、標的化部分または作用物質、例えば、細胞表面抗原、例えば腫瘍細胞の表面上の抗原を標的化する作用物質である。いくつかの態様において、エフェクター部分は、検出可能シグナルを直接的または間接的のいずれかで生成することができる標識である。いくつかの態様において、エフェクター部分は、毒素である。いくつかの態様において、エフェクター部分は、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子またはナノ粒子である。

【０２６１】

いくつかの態様において、同じであっても異なっていてもよい1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれより多いエフェクター部分は、バリアントポリペプチドまたはタンパク質にコンジュゲートされ、連結されまたは融合されて、IgSFコンジュゲートを形成する。いくつかの態様において、そのようなエフェクター部分を、当技術分野において公知でかつ後述される種々の分子生物学的または化学的コンジュゲーションおよび連結法を使用して、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質に結合させることができる。いくつかの態様において、リンカー、例えばペプチドリンカー、切断可能リンカー、非切断可能リンカー、またはコンジュゲーション反応を助けるリンカーを使用して、エフェクター部分をバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質に連結するまたはコンジュゲートすることができる。

【０２６２】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは、以下の成分：（タンパク質またはポリペプチド）、$(L)_q$および（エフェクター部分）$_m$を含み、ここで、タンパク質またはポリペプチドは、記載のとおりの1つまたは複数の同族カウンター構造体リガンドと結

合することができる記載のバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質のいずれかであり；Lは、タンパク質またはポリペプチドを部分に連結するためのリンカーであり；mは、少なくとも1であり；qは、0以上であり；得られたIgSFコンジュゲートは、1つまたは複数のカウンター構造体リガンドに結合する。特定の態様において、mは、1～4であり、そして、qは、0～8である。

【０２６３】

いくつかの態様において、細胞表面分子に結合する標的化物質とコンジュゲートされた本明細書において提供されるバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を含むIgSFコンジュゲートであって、例えば、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を特定の細胞へ標的化送達するための、IgSFコンジュゲートが提供される。いくつかの態様において、標的化物質は、対象における正常な細胞/組織および/または腫瘍細胞/腫瘍上に存在する分子を局在化してそれに結合する能力を有する分子である。言い換えれば、標的化物質を含むIgSFコンジュゲートは、細胞、例えば腫瘍細胞上に存在するリガンドに結合（直接的または間接的に）することができる。使用が企図される本発明の標的化物質は、標的細胞または分子の成分と結合することができる、抗体、ポリペプチド、ペプチド、アプタマー、他のリガンド、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【０２６４】

いくつかの態様において、標的化物質は、対象への投与後に、腫瘍細胞と結合するか、または腫瘍細胞の近く（例えば、腫瘍血管系または腫瘍微小環境）に結合することができる。標的化物質は、がん細胞の表面上の受容体またはリガンドに結合し得る。本発明の別の局面において、非がん性細胞または組織に特異的である標的化物質が選択される。例えば、標的化物質は、特定の細胞または組織上に通常存在する分子に特異的であることができる。さらに、いくつかの態様において、同じ分子が正常細胞およびがん細胞上に存在することができる。種々の細胞成分および分子が公知である。例えば、標的化物質がEGFRに特異的である場合、得られたIgSFコンジュゲートは、EGFRを発現するがん細胞もEGFRを発現する正常な皮膚上皮細胞も標的化することができる。それゆえ、いくつかの態様において、本発明のIgSFコンジュゲートは、2つの別々の機序（がん細胞および非がん細胞を標的化する）によって働くことができる。

【０２６５】

本明細書に開示される本発明の種々の局面において、本発明のIgSFコンジュゲートは、細胞成分、例えば腫瘍抗原、細菌抗原、ウイルス抗原、マイコプラズマ抗原、真菌抗原、プリオン抗原、寄生生物由来の抗原と結合する/標的化することができる、標的化物質を含む。いくつかの局面において、細胞成分、抗原または分子は各々、標的化物質の所望の標的を意味するために使用することができる。例えば、種々の態様において、標的化物質は、上皮成長因子受容体（EGFR、ErbB-1、HERl）、ErbB-2（HER2/neu）、ErbB-3/HER3、ErbB-4/HER4、EGFRリガンドファミリー；インスリン様成長因子受容体（IGFR）ファミリー、IGF結合タンパク質（IGFBP）、IGFRリガンドファミリー；血小板由来成長因子受容体（PDGFR）ファミリー、PDGFRリガンドファミリー；線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）ファミリー、FGFRリガンドファミリー、血管内皮成長因子受容体（VEGFR）ファミリー、VEGFファミリー；HGF受容体ファミリー；TRK受容体ファミリー；エフリン（EPH）受容体ファミリー；AXL受容体ファミリー；白血球チロシンキナーゼ（LTK）受容体ファミリー；TIE受容体ファミリー、アンジオポエチン1,2；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体（ROR）受容体ファミリー、例えば、ROR1；CD171（L1CAM）；B7-H6（NCR3LG1）；PD-L1、腫瘍グリコシル化抗原、例えば、sTnまたはTn、例えばMUC1のsTn Ag；LHR（LHCGR）；ホスファチジルセリン、ジスコイジンドメイン受容体（DDR）ファミリー；RET受容体ファミリー；KLG受容体ファミリー；RYK受容体ファミリー；MuSK受容体ファミリー；トランスフォーミング成長因子-α（TGF-α）受容体、TGF-β；サイトカイン受容体、クラスI（ヘマトポエチンファミリー）およびクラスII（インターフェロン/IL-10ファミリー）受容体、腫瘍壊死因子（TNF）受容体スーパーファミリー（TNFRSF）、死受容体ファミリー；が

ん-精巣（CT）抗原、系列特異的抗原、分化抗原、アルファ-アクチニン-4、ARTCl、切断点クラスタ領域-アベルソン（Abelson）（Bcr-abl）融合産物、B-RAF、カスパーゼ-5（CASP-5）、カスパーゼ-8（CASP-8）、β-カテニン（CTNNBl）、細胞分裂周期27（CDC27）、サイクリン依存性キナーゼ4（CDK4）、CDKN2A、COA-I、dek-can融合タンパク質、EFTUD-2、伸長因子2（ELF2）、Etsバリアント遺伝子6/急性骨髄性白血病1遺伝子ETS（ETC6-AML1）融合タンパク質、フィブロネクチン（FN）、例えば、フィブロネクチンの外部ドメインA（EDA）、GPNMB、低密度脂質受容体/GDP-Lフコース：β-Dガラクトース2-α-Lフコシルトランスフェラーゼ（LDLR/FUT）融合タンパク質、HLA-A2遺伝子におけるα2ドメインのαヘリックスの残基170におけるHLA-A2.アルギニン-イソロイシン交換（HLA-A*201-R170I）、HLA-Al 1、熱ショックタンパク質70-2変異型（HSP70-2M）、K1AA0205、MART2、黒色腫遍在性変異型1、2、3（MUM-I、2、3）、前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）、ネオ-PAP、ミオシンクラスI、NFYC、OGT、OS-9、pml-RARアルファ融合タンパク質、PRDX5、PTPRK、K-ras（KRAS2）、N-ras（NRAS）、HRAS、RBAF600、SIRT2、SNRPDl、SYT-SSXlまたは-SSX2融合タンパク質、トリオースリン酸イソメラーゼ、BAGE、BAGK-1、BAGE-2,3,4,5、GAGE-1,2,3,4,5,6,7,8、GnT-V（異常なN-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼV、MGAT5）、HERV-K-MEL、KK-LC、KM-HN-I、LAGE、LAGE-I、黒色腫上のCTL認識抗原（CAMEL）、MAGE-Al（MAGE-I）、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-AlO、MAGE-AI l、MAGE-A12、MAGE-3、MAGE-Bl、MAGE-B2、MAGE-B5、MAGE-B6、MAGE-Cl、MAGE-C2、ムチン1（MUCl）、MART-1/Melan-A（MLANA）、gplOO、gplOO/Pmell7（SILV）、チロシナーゼ（TYR）、TRP-I、HAGE、NA-88、NY-ESO-I、NY-ESO-l/LAGE-2、SAGE、Spl7、SSX-1,2,3,4、TRP2-INT2、がん胎児性抗原（CEA）、カリクレイン4、マンマグロビン-A、OAl、前立腺特異抗原（PSA）、TRP-1/gp75、TRP-2、アディポフィリン、黒色腫には存在しないインターフェロン誘導性タンパク質2（AIM-2）、BING-4、CPSF、サイクリンDl、上皮細胞接着分子（Ep-CAM）、EphA3、線維芽細胞成長因子-5（FGF-5）、糖タンパク質250（gp250）、EGFR（ERBBl）、HER-2/neu（ERBB2）、インターロイキン13受容体α2鎖（IL13Rα2）、IL-6受容体、腸カルボキシルエステラーゼ（iCE）、アルファ-フェトタンパク質（AFP）、M-CSF、mdm-2、MUCl、p53（TP53）、PBF、PRAME、PSMA、RAGE-I、RNF43、RU2AS、SOXlO、STEAPl、サバイビン（BIRC5）、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）、テロメラーゼ、ウィルムス腫瘍遺伝子（WTl）、SYCPl、BRDT、SPANX、XAGE、ADAM2、PAGE-5、LIPl、CTAGE-I、CSAGE、MMAl、CAGE、BORIS、HOM-TES-85、AF15ql4、HCA661、LDHC、MORC、SGY-I、SPOl 1、TPXl、NY-SAR-35、FTHL17、NXF2、TDRDl、TEX15、FATE、TPTE、免疫グロブリンイディオタイプ、ベンスジョーンズ（Bence-Jones）タンパク質、エストロゲン受容体（ER）、アンドロゲン受容体（AR）、CD40、CD30、CD20、CD19、CD33、がん抗原72-4（CA 72-4）、がん抗原15-3（CA 15-3）、がん抗原27-29（CA 27-29）、がん抗原125（CA 125）、がん抗原19-9（CA 19-9）、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン、β-2ミクログロブリン、扁平上皮がん抗原、神経特異的エノラーゼ、熱ショックタンパク質gp96、GM2、サルグラモスチム、CTLA-4、707アラニンプロリン（707-AP）、T細胞によって認識される腺がん抗原4（ART-4）、がん胎児性抗原ペプチド-1（CAP-I）、カルシウム活性化クロライドチャネル-2（CLCA2）、シクロフィリンB（Cyp-B）、ヒト印環腫瘍-2（HST-2）、ヒトパピローマウイルス（HPV）タンパク質（HPV-E6、HPV-E7、メジャーまたはマイナーカプシド抗原、他）、エプスタイン-バールウイルス（EBV）タンパク質（EBV潜伏膜タンパク質-LMPl、LMP2；他）、BまたはC型肝炎ウイルスタンパク質、ならびにHIVタンパク質を非限定的に含む成分に特異的であるかまたはそれに結合する。

【０２６６】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは、その標的化物質により、腫瘍細胞

、腫瘍血管系または腫瘍微小環境の細胞成分と結合し、それによって、免疫応答の調節（例えば、共刺激分子の活性化または免疫細胞活性化の負の調節分子の阻害による）、生存シグナル（例えば、成長因子またはサイトカインまたはホルモン受容体アンタゴニスト）の阻害、死シグナルの活性化、および/または免疫媒介性細胞傷害性（例えば、抗体依存性細胞傷害性による）を介して、標的化された細胞の殺傷を促進する。そのようなIgSFコンジュゲートは、いくつかの機序によって、腫瘍細胞を抑制、低減または排除するよう、例えば、コンジュゲートされたエフェクター部分の腫瘍標的への送達を、例えばIgSFコンジュゲートの受容体媒介性エンドサイトーシスによって容易にするよう機能することができ；または、そのようなコンジュゲートは、免疫細胞（例えば、NK細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、T細胞、B細胞）を動員、それと結合、および/またはそれを活性化することができる。さらに、いくつかの場合で、前述の経路の1つまたは複数が、本発明の1つまたは複数のIgSFコンジュゲートの投与によって作用し得る。

【０２６７】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは、その標的化物質により、腫瘍細胞、腫瘍血管系または腫瘍微小環境の細胞成分に局在化し、例えば結合し、それによって、腫瘍の近くで免疫応答の細胞を調節する。いくつかの態様において、標的化物質は、コンジュゲートされたIgSF（例えば、vIgD）の腫瘍標的への送達を容易にすることで、例えばその同族結合パートナーと相互作用して、同族結合パートナーを保有する免疫細胞（例えば、NK細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、T細胞、B細胞）のシグナル伝達を変化させる。いくつかの態様において、局在化送達は、共刺激受容体を作動させるまたは刺激する。

【０２６８】

いくつかの態様において、標的化物質は、免疫グロブリンである。本明細書において使用される場合、用語「免疫グロブリン」は、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、単鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、Fab発現ライブラリーによって産生される断片、単鎖Fv（scFv)；抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、本発明の抗体に対する抗Id抗体を含む）、および上のいずれかのエピトープ結合断片を非限定的に含む、天然または人工の一価または多価抗体を含む。用語「抗体」は、本明細書において使用される場合、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、抗原と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を指す。本発明の免疫グロブリン分子は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY）、クラス（例えば、IgGl、IgG2、IgG3、IgG4、IgAl、およびIgA2）またはサブクラスの免疫グロブリン分子であることができる。

【０２６９】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは、その抗体標的化部分により、腫瘍細胞、腫瘍血管系または腫瘍微小環境の細胞成分と結合し、それによって、免疫応答の調節（例えば、共刺激分子の活性化または免疫細胞活性化の負の調節分子の阻害による）、生存シグナル（例えば、成長因子またはサイトカインまたはホルモン受容体アンタゴニスト）の阻害、死シグナルの活性化、および/または免疫媒介性細胞傷害性（例えば、抗体依存性細胞傷害性による）を介して、標的化された細胞のアポトーシスを促進する。そのようなIgSFコンジュゲートは、いくつかの機序を通して、腫瘍細胞を抑制する、低減するまたは排除する、例えば、コンジュゲートされたエフェクター部分の腫瘍標的への送達を、例えばIgSFコンジュゲートの受容体媒介性エンドサイトーシスを通して容易にするよう機能することができ；または、そのようなコンジュゲートは、免疫細胞（例えば、NK細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、T細胞、B細胞）を動員し、それと結合し、および/またはそれを活性化することができる。

【０２７０】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは、その抗体標的化部分により、腫瘍細胞、腫瘍血管系または腫瘍微小環境の細胞成分と結合し、それによって、免疫応答を調節する（例えば、共刺激分子の活性化または免疫細胞活性化の負の調節分子の阻害による

）。いくつかの態様において、そのようなコンジュゲートは、免疫細胞（例えば、NK細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞、T細胞、B細胞）を認識し、それと結合し、および/またそれを調節（例えば、阻害または活性化）することができる。

【０２７１】

本発明の抗体標的化部分は、Fab、Fab'およびF(ab')2、Fd、単鎖Fv（scFv）、単鎖抗体、ジスルフィド連結されたFv（sdFv）ならびにVLまたはVHドメインのいずれかを含む断片を非限定的に含む、抗体断片を含む。単鎖抗体を含む抗原結合抗体断片は、可変領域を、単独でまたは以下の全体もしくは一部分と組み合わせて含み得る：ヒンジ領域、CH1、CH2、およびCH3ドメイン。また、可変領域とヒンジ領域、CH1、CH2、およびCH3ドメインの任意の組み合わせをまた含む抗原結合断片も本発明に含まれる。また、Fc断片、抗原-Fc融合タンパク質、およびFc-標的化部分コンジュゲートまたは融合産物（Fc-ペプチド、Fc-アプタマー）も本発明に含まれる。本発明の抗体標的化部分は、トリおよび哺乳動物を含む任意の動物起源由来であり得る。一局面において、抗体標的化部分は、ヒト、ネズミ（例えば、マウスおよびラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである。さらに、そのような抗体は、動物抗体のヒト化バージョンであってもよい。本発明の抗体標的化部分は、単一特異性、二重特異性、三重特異性であっても、より高次の多重特異性のものであってもよい。

【０２７２】

種々の態様において、抗体/標的化部分は、免疫細胞（例えば、NK細胞、単球/マクロファージ、樹状細胞）を、Fc（抗体内）とFc受容体（免疫細胞上）との間の相互作用を介しておよび本明細書において提供されるコンジュゲートされたバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を介して、動員、結合、および/または活性化する。いくつかの態様において、抗体/標的化部分は、本明細書において提供されるコンジュゲートされたバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を介して、腫瘍物質を認識するまたはそれと結合して、腫瘍細胞に局在化し、腫瘍の近くで免疫細胞の調節を容易にする。

【０２７３】

IgSFコンジュゲートに組み込むことができる抗体の例は、限定されないが、抗体、例えばセツキシマブ（IMC-C225; Erbitux（登録商標））、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標）; MabThera（登録商標））、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標）; Campath-1H（登録商標）; Mabcampath（登録商標））、パニツムマブ（ABX-EGF; Vectibix（登録商標））、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン（Zevalin（登録商標））、トシツモマブ、ヨウ素I 131トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、カツマキソマブ（Removab（登録商標））、ゲムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン（Mylotarg（登録商標））、アバタセプト（CTLA4-Ig; Orencia（登録商標））、ベラタセプト（L104EA29YIg; LEA29Y; LEA）、イピリムマブ（MDX-010; MDX-101）、トレメリムマブ（チシリムマブ; CP-675,206）、PRS-010、PRS-050、アフリベルセプト（VEGF Trap、AVE005）、ボロシキシマブ（M200）、F200、MORAb-009、SS1P（CAT-5001）、シクスツムマブ（IMC-A12）、マツズマブ（EMD72000）、ニモツズマブ（h-R3）、ザルツムマブ（HuMax-EGFR）、ネシツムマブIMC-11F8、mAb806/ch806、Sym004、mAb-425、Panorex@（17-1A）(ネズミモノクローナル抗体)；Panorex@（17-1A）(キメラネズミモノクローナル抗体)；IDEC-Y2B8（ネズミ、抗CD2O MAb）；BEC2（抗イディオタイプMAb、GDエピトープを模倣する）(BCGを含む)；オンコリム（Oncolym）（Lym-1モノクローナル抗体)；SMART MI95 Ab、ヒト化13'I LYM-I（オンコリム）、オバレックス（Ovarex）（B43.13、抗イディオタイプマウスMAb)；MDX-210（ヒト化抗HER-2二重特異性抗体)；腺がん上のEGP40（17-1A）パンカルシノーマ（pancarcinoma）抗原に結合する3622W94 Mab；抗VEGF、ゾナパックス（Zenapax）（SMART抗Tac（IL-2受容体)；SMART MI95 Ab、ヒト化Ab、ヒト化)；MDX-210（ヒト化抗HER-2二重特異性抗体)；MDX-447（ヒト化抗EGF受容体二重特異性

抗体）；NovoMAb-G2（パンカルシノーマ特異的Ab）；TNT（ヒストン抗原に対するキメラMAb）；TNT（ヒストン抗原に対するキメラMAb）；グリオマブ（Gliomab）-H（Monoclon s-ヒト化Ab）；GNI-250 Mab；EMD-72000（キメラ-EGFアンタゴニスト）；リンホシド（ヒト化LL2抗体）；およびMDX-260二重特異性、標的GD-2、ANA Ab、SMART IDlO Ab、SMART ABL 364 AbまたはImmuRAIT-CEAを含む。前述のリストに例示されるとおり、特定の標的エピトープに対する抗体を製造することは慣用的である。

【０２７４】

いくつかの態様において、抗体標的化部分は、Fcドメインを含有する、完全長抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質は、例えば抗体のFc部分のN末端へのコンジュゲーションによって、抗体標的化部分のFc部分にコンジュゲートされる。

【０２７５】

いくつかの態様において、vIgDは、直接的または間接的に、抗体の軽鎖および/または重鎖のN末端またはC末端に連結されている。いくつかの態様において、連結は、ペプチドリンカー、例えば上記のいずれかを介した連結であることができる。種々の配置を構築することができる。図10A～10Cは、例示的な配置を示す。いくつかの態様において、抗体コンジュゲートを、細胞において抗体の重鎖および軽鎖の共発現によって産生することができる。

【０２７６】

本発明の一局面において、標的化物質は、アプタマー分子である。例えば、いくつかの態様において、アプタマーは、標的化物質として機能する核酸からなる。種々の態様において、本発明のIgSFコンジュゲートは、腫瘍細胞、腫瘍血管系、および/または腫瘍微小環境上の分子に特異的なアプタマーを含む。いくつかの態様において、アプタマーはそれ自体、標的化モジュール（配列）に加えて、生物学的に活性な配列を含むことができ、ここで、生物学的に活性な配列は、標的細胞に対する免疫応答を誘導することができる。言い換えれば、そのようなアプタマー分子は、二重使用物質である。いくつかの態様において、本発明のIgSFコンジュゲートは、アプタマーの抗体へのコンジュゲーションを含み、ここで、アプタマーおよび抗体は、腫瘍細胞、腫瘍血管系、腫瘍微小環境、および/または免疫細胞上の別々の分子への結合に特異的である。

【０２７７】

用語「アプタマー」は、特定の分子への特異的結合特性に基づいて選択された、DNA、RNAまたはペプチドを含む。例えば、本明細書に開示されるとおりの腫瘍細胞、腫瘍血管系、腫瘍微小環境、および/または免疫細胞内の特定の遺伝子または遺伝子産物と結合するように、アプタマーを選択することができ、ここで、選択は、当技術分野において公知および当業者によく知られている方法によってなされる。

【０２７８】

本発明のいくつかの局面において、標的化物質は、ペプチドである。例えば、本明細書において提供されるバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、がんまたは腫瘍細胞の成分と結合することができるペプチドにコンジュゲートすることができる。それゆえ、本発明のそのようなIgSFコンジュゲートは、腫瘍細胞の、腫瘍血管系の細胞成分、および/または腫瘍微小環境の成分に結合するペプチド標的化物質を含む。いくつかの態様において、標的化物質ペプチドは、インテグリンのアンタゴニストまたはアゴニストであることができる。アルファおよびベータサブユニットを含むインテグリンは、当業者に周知の多数のタイプを含む。

【０２７９】

一態様において、標的化物質は、Vvβ3である。インテグリンVvβ3は、多種多様な細胞上に発現され、骨マトリックスへの破骨細胞の接着、血管平滑筋細胞の遊走、および血管新生を含むいくつかの生物学的に関連するプロセスを媒介することが示されている。インテグリンに対する好適な標的化分子は、他のインテグリン、例えばV4.βi（VLA-4

）、V4-P7（例えば、米国特許第6,365,619号; Chang et al, Bioorganic & Medicinal Chem Lett, 12:159-163 (2002); Lin et al., Bioorganic & Medicinal Chem Lett, 12:133-136 (2002) を参照のこと）などに対する、RGDペプチドまたはペプチドミメティックならびに非RGDペプチドまたはペプチドミメティック（例えば、米国特許第5,767,071号および第5,780,426号を参照のこと）を含む。

【０２８０】

いくつかの態様において、治療用物質とコンジュゲートされた本明細書において提供される、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を含むIgSFコンジュゲートが提供される。いくつかの態様において、治療用物質は、例えば、ダウノマイシン、ドキソルビシン、メトトレキサート、およびビンデシンを含む（Rowland et al., Cancer Immunol. Immunother. 21:183-187, 1986）。いくつかの態様において、治療用物質は、細胞内活性を有する。いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートは内在化され、治療用物質は細胞毒素であり、細胞毒素が細胞のタンパク質合成を遮断し、その中で細胞死を導く。いくつかの態様において、治療用物質は、例えば、ゲロニン、ボウガニン、サポリン、リシン、リシンA鎖、ブリオジン、ジフテリア毒素、レストリクトシン（restrictocin）、緑膿菌（Pseudomonas）外毒素Aおよびそのバリアントを含む、リボソーム不活性化活性を有するポリペプチドを含む細胞毒素である。いくつかの態様において、治療用物質が、リボソーム不活性化活性を有するポリペプチドを含む細胞毒素である場合、タンパク質が細胞に対して細胞傷害性となるために、IgSFコンジュゲートは標的細胞に結合したときに内在化されなければならない。

【０２８１】

いくつかの態様において、毒素とコンジュゲートされた本明細書において提供される、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を含むIgSFコンジュゲートが提供される。いくつかの態様において、毒素は、例えば、細菌毒素、例えばジフテリア毒素、植物毒素、例えばリシン、低分子毒素、例えばゲルダナマイシン（Mandler et al., J.Nat. Cancer Inst. 92 (19) :1573-1581 (2000); Mandler et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028 (2000); Mandler et al., Bioconjugate Chem. 13:786-791 (2002)）、メイタンシノイド（EP 1391213; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996)）、およびカリケアミシン（Lode et al., Cancer Res. 58:2928 (1998); Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993)）を含む。毒素は、チューブリン結合、DNA結合、またはトポイソメラーゼ阻害を含む機序によって、それらの細胞傷害性および細胞増殖抑制効果を発揮し得る。

【０２８２】

いくつかの態様において、検出可能シグナルを間接的または直接的に生成することができる標識とコンジュゲートされた本明細書において提供される、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を含むIgSFコンジュゲートが提供される。これらのIgSFコンジュゲートを、研究または診断用途に、例えばがんのインビボ検出に使用することができる。標識は、好ましくは、直接的または間接的のいずれかで、検出可能シグナルを産生することができる。例えば、標識は、放射線不透過性または放射性同位体、例えば3H、14C、32P、35S、123I、125I、131I；蛍光（フルオロフォア）もしくは化学発光（クロモフォア）化合物、例えばフルオレセインイソチオシアナート、ローダミンもしくはルシフェリン；酵素、例えばアルカリホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼもしくは西洋ワサビペルオキシダーゼ；イメージング剤；または金属イオンであり得る。いくつかの態様において、標識は、シンチグラフィー研究用の放射性原子、例えば99Tcもしくは123I、または、核磁気共鳴（NMR）イメージング（磁気共鳴イメージング、MRIとしても公知）用のスピン標識、例えばジルコニウム-89、ヨウ素-123、ヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガンもしくは鉄である。ジルコニウム-89を、例えば、PETイメージング用に、種々の金属キレート剤に錯体化して抗体にコンジュゲートしてよい（WO 2011/056983）。いくつかの態様に

おいて、IgSFコンジュゲートは、間接的に検出可能である。例えば、IgSFコンジュゲートに特異的でかつ検出可能標識を含有する二次抗体を使用して、IgSFコンジュゲートを検出することができる。

【０２８３】

IgSFコンジュゲートを、当技術分野において公知の任意の方法を使用して調製してよい。例えば、WO 2009/067800、WO 2011/133886、および米国特許出願公報第20143221 29号（参照によってその全体として本明細書に組み入れられる）を参照されたい。

【０２８４】

IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質がエフェクター部分と会合するかまたはそれに連結できる任意の手段によって、エフェクター部分に「結合」され得る。例えば、IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、化学的または組換え手段によって、エフェクター部分に結合され得る。融合体またはコンジュゲートを調製するための化学的手段は、当技術分野において公知であり、これを使用してIgSFコンジュゲートを調製することができる。バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質とエフェクター部分をコンジュゲートするために使用される方法は、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質のそれらの1つまたは複数のカウンター構造体リガンドに結合する能力に干渉することなく、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質とエフェクター部分とを接続できなければならない。

【０２８５】

IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、エフェクター部分に間接的に連結してよい。例えば、IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、数種類のうちの1種のエフェクター部分を含有するリポソームに直接連結してよい。また、エフェクター部分および/またはバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を固体表面に結合させてもよい。

【０２８６】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質とエフェクター部分は共にタンパク質であり、当技術分野において周知の技術を使用してこれらをコンジュゲートすることができる。2つのタンパク質をコンジュゲートできる利用可能な数百のクロスリンカーがある（例えば、”Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking,” 1991, Shans Wong, CRC Press, Ann Arborを参照のこと）。クロスリンカーは、概して、バリアントポリペプチドもしくは免疫調節タンパク質および/またはエフェクター部分上で利用可能であるかまたはそこに挿入されている反応性官能基に基づいて選択される。加えて、反応性基がない場合、光活性化可能クロスリンカーを使用することができる。ある特定の場合には、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質とエフェクター部分との間にスペーサーを含むことが望ましい場合がある。当技術分野に公知の架橋剤は、ホモ二官能性物質：グルタルアルデヒド、ジメチルアジピミデートおよびビス（ジアゾベンジジン）、ならびにヘテロ二官能性物質：mマレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドおよびスルホ-mマレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドを含む。

【０２８７】

いくつかの態様において、IgSFコンジュゲートのバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を、エフェクター部分の化学的結合のために特定の残基で改変してよい。当技術分野に公知の分子の化学的結合に使用される特定の残基は、リジンおよびシステインを含む。クロスリンカーは、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質上に挿入されている反応性官能基、およびエフェクター部分上で利用可能な反応性官能基に基づいて選択される。

【０２８８】

IgSFコンジュゲートをまた、組換えDNA技術を使用して調製してよい。そのような場

合、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質をコードするDNA配列を、エフェクター部分をコードするDNA配列に融合させることで、キメラDNA分子が得られる。キメラDNA配列を、融合タンパク質を発現する宿主細胞にトランスフェクトする。細胞培養物から融合タンパク質を回収し、当技術分野において公知の技術を使用して精製することができる。

【０２８９】

標識であるエフェクター部分をバリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質に結合させる例は、Hunter, et al., Nature 144:945 (1962); David, et al., Biochemistry 13:1014 (1974); Pain, et al., J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); Nygren, J. Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982); Wensel and Meares, Radioimmunoimaging And Radioimmunotherapy, Elsevier, N.Y. (1983); およびColcher et al., “Use Of Monoclonal Antibodies As Radiopharmaceuticals For The Localization Of Human Carcinoma Xenografts In Athymic Mice”, Meth. Enzymol., 121:802-16 (1986) に記載されている方法を含む。

【０２９０】

放射性標識または他の標識を公知の方法でコンジュゲートに組み込んでよい。例えば、ペプチドを、生合成しても、例えば水素の代わりにフッ素-19を含む好適なアミノ酸前駆体を使用する化学アミノ酸合成によって合成してもよい。99Tcまたは123I、186Re、188Reおよび111Inのような標識を、ペプチド内のシステイン残基を介して結合させることできる。イットリウム-90を、リジン残基を介して結合させることできる。IODOGEN法（Fraker et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 80:49-57 (1978)）を使用してヨウ素-123を組み込むことができる。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy”（Chatal, CRC Press 1989）は、他の方法を詳細に記載している。

【０２９１】

バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質および細胞傷害性物質のコンジュゲートを、多種多様な二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）プロピオナート（SPDP）、スクシンイミジル-4-（N-マレイミドメチル）シクロヘキサン-1-カルボキシラート（SMCC）、イミノチオラン（IT）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えば、アジピンイミド酸ジメチルHCl）、活性エステル（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ビス-アジド化合物（例えば、ビス（p-アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス-ジアゾニウム誘導体（例えば、ビス-（p-ジアゾニウムベンゾイル）-エチレンジアミン）、ジイソシアナート（例えば、トルエン2,6-ジイソシアナート）、およびビス活性フッ素化合物（例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン）を使用して製造してよい。例えば、Vitetta et al., Science 238:1098 (1987) に記載のとおりリシン免疫毒素を調製することができる。炭素-14で標識された1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸（MX-DTPA）が、放射性ヌクレオチドの抗体へのコンジュゲーションのための例示的なキレート剤である。例えば、WO 94/11026を参照されたい。リンカーは、細胞中での細胞傷害薬の放出を容易にする「切断可能リンカー」であり得る。例えば、酸に不安定なリンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、光分解性リンカー、ジメチルリンカーまたはジスルフィド含有リンカー（Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992); 米国特許第5,208,020号）を使用してよい。

【０２９２】

本発明のIgSFコンジュゲートは、クロスリンカー試薬：市販（例えば、Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.Aから）のBMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スルホ-GMBS、スルホ-KMUS、スルホ-MBS、スルホ-SIAB、スルホ-SMCC、およびスルホ-SMPB、およびSVSB（スクシンイミジル-（4-ビニルスルホン）ベンゾアート）と共に調製された薬物コンジュゲートを明示的に企図するが、それに限定されない。Applications Handbook and Catalog 2003-2004の467-498ページを参照された

い。

【０２９３】

D．膜貫通および分泌性免疫調節タンパク質ならびに改変細胞

免疫調節バリアントICOSLポリペプチドを発現する改変細胞（あるいは、「改変細胞」）が本明細書において提供される。いくつかの態様において、発現する免疫調節バリアントICOSLポリペプチドは、膜貫通型タンパク質であり、かつ、表面に発現する。いくつかの態様において、発現する免疫調節バリアントICOSLポリペプチドは、細胞において発現して該細胞から分泌される。

【０２９４】

1．膜貫通型免疫調節タンパク質

いくつかの態様において、バリアントICOSLを含む免疫調節ポリペプチドは、膜結合タンパク質であることができる。以下により詳細に記載するとおり、免疫調節ポリペプチドは、少なくとも1つの親和性改変IgSFドメイン（IgVまたはIgC）を含有するエクトドメイン、膜貫通ドメイン、および任意で、細胞質ドメインを含有する、バリアントICOSLを含む膜貫通型免疫調節ポリペプチドであることができる。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、リンパ球（例えば、T細胞またはNK細胞）または抗原提示細胞の表面を含む、免疫細胞、例えば哺乳動物細胞の表面上に発現することができる。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞（あるいは、細胞傷害性Tリンパ球またはCTL）、ナチュラルキラーT細胞、制御性T細胞、メモリーT細胞、またはγδT細胞のようなT細胞を含む、哺乳動物T細胞の表面上に発現する。いくつかの態様において、哺乳動物細胞は、抗原提示細胞（APC）である。典型的には、しかし排他的ではないが、エクトドメイン（あるいは、「細胞外ドメイン」）は、本発明のバリアントICOSLの1つまたは複数のアミノ酸改変（例えば、アミノ酸置換）を含む。したがって、例えば、いくつかの態様において、膜貫通型タンパク質は、本発明のバリアントICOSLの1つまたは複数のアミノ酸置換を含むエクトドメインを含む。

【０２９５】

いくつかの態様において、改変細胞は、膜貫通型タンパク質のような膜タンパク質であることができる膜貫通型免疫調節ポリペプチド（TIP）であるバリアントICOSLポリペプチドを発現する。典型的な態様において、膜タンパク質のエクトドメインは、記載のとおりの少なくとも1つのIgSFドメインに1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する、本明細書において提供されるバリアントICOSLの細胞外ドメインまたはそのIgSFドメインを含む。本明細書において提供される膜貫通型免疫調節タンパク質は、エクトドメインに連結された膜貫通ドメインをさらに含有する。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、細胞上の細胞表面発現のためのコードされているタンパク質をもたらす。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、エクトドメインに直接連結されている。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、1つまたは複数のリンカーまたはスペーサーを介して、エクトドメインに間接的に連結されている。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、優位に疎水性のアミノ酸残基、例えばロイシンおよびバリンを含有する。

【０２９６】

いくつかの態様において、完全長膜貫通アンカードメインを使用して、確実にTIPが改変細胞、例えば改変T細胞の表面上に発現するようにすることができる。好都合なことに、これは、親和性が改変されている特定の天然タンパク質（例えば、ICOSLまたは他の天然IgSFタンパク質）由来であることもでき、かつ、天然IgSFタンパク質（例えば、ICOSL）と同じ様式で第一の膜近位ドメインの配列に簡単に融合させることもできる。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、対応する野生型または未改変IgSFメンバーの膜貫通ドメイン（例えば、SEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列に含有される膜貫通ドメイン）を含む（表2）。いくつかの態様において、膜結合形態は、例えばSEQ ID NO:5の257～277番目の残基に対応する、対応する野生型または未改変ポリペプチドの膜貫通ドメインを含む。

【０２９７】
いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、天然ICOSLの膜貫通ドメインではない非天然膜貫通ドメインである。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、膜結合タンパク質であるかまたは膜貫通型タンパク質である別の非ICOSLファミリーメンバーポリペプチド由来の膜貫通ドメインに由来する。いくつかの態様において、T細胞上の別のタンパク質由来の膜貫通アンカードメインを使用することができる。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、CD8に由来する。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、スペーサードメインとして役立つCD8の細胞外部分をさらに含有することができる。例示的なCD8由来膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:246もしくは483に示されるかまたはCD8膜貫通ドメインを含有するその一部分である。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、合成膜貫通ドメインである。

【０２９８】
いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、膜貫通ドメインに連結された、エンドドメイン、例えば細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含有する。いくつかの態様において、細胞質シグナル伝達ドメインは、細胞シグナル伝達を誘導する。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質のエンドドメインは、対応する野生型または未改変ポリペプチドの細胞質ドメイン、例えば、SEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列に含有される細胞質ドメインを含む（表2を参照のこと）。

【０２９９】
いくつかの態様において、バリアントICOSLであるかまたはバリアントICOSLを含む提供される膜貫通型免疫調節タンパク質は、SEQ ID NO:257に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含み、かつ、記載のとおりの少なくとも1つの親和性が改変されたICOSL IgSFドメインを含むエクトドメインおよび膜貫通ドメインを含有する。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、表1に示されるいずれかを含む、記載のとおりのIgSFドメイン（例えば、IgVドメイン）に任意の1つまたは複数のアミノ酸置換を含有する。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、記載のとおりの細胞質ドメインをさらに含むことができる。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、シグナルペプチドをさらに含有することができる。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、例えばSEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列に含有される、野生型IgSFメンバーの天然シグナルペプチドである（例えば、表2を参照のこと）。

【０３００】
いくつかの態様において、アミノ酸置換
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R,または
N52H/N57Y/Q100P

を含む膜貫通型免疫調節タンパク質が提供される。いくつかの態様において、提供される膜貫通型免疫調節タンパク質は、SEQ ID NO:257に示されるが、アミノ置換
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R,または
N52H/N57Y/Q100P

をSEQ ID NO:257の対応する位置に含有するアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:257に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を示しかつアミノ酸置換
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R, N52H/N57Y/Q100R,または
N52H/N57Y/Q100P

を含有するアミノ酸配列を含む、バリアントICOSLであるかまたはバリアントICOSLを含む。

【０３０１】

いくつかの態様において、SEQ ID NO:496または497（各々アミノ酸置換N52Dを含有する）、SEQ ID NO:498または499（各々アミノ酸置換N52H/N57Y/Q100Pを含有する）、SEQ ID NO:500または501（各々アミノ酸置換E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198Rを含有する）またはSEQ ID NO:502または503（各々アミノ酸置換N52H/N57Y/Q100Rを含有する）に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:495～503のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を含みかつ表示のアミノ酸置換を含有するアミノ酸配列を含む、膜貫通型免疫調節タンパク質が提供される。いくつかの態様において、改変細胞において発現するとき、そのような膜貫通型免疫調節タンパク質は、細胞の表面上に発現する。

【０３０２】

また、そのような膜貫通型免疫調節タンパク質をコードする核酸分子が提供される。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質をコードする核酸分子は、SEQ ID NO:257に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を示すアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み、かつ、記載のとおりの少なくとも1つの親和性改変IgSFドメインを含むエクトドメイン、膜貫通ドメイン、および任意で、細胞質ドメインを含有する。いくつかの態様において、核酸分子は、シグナルペプチドをコードするヌクレオチドの配列をさらに含むことができる。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、対応する野生型IgSFメンバーの天然シグナルペプチドである（例えば、表2を参照のこと）。

【０３０３】

例示的な膜貫通型免疫調節タンパク質は、i）SEQ ID NO:383に示されるアミノ酸配列、または、ii）SEQ ID NO:243に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO:243に含有される親和性が改変されたドメインまたはその中にアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、ICOSL TIPである。また、i）SEQ ID NO:244に示されるヌクレオチドの配列、ii）SEQ ID NO:244に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO:243の親和性が改変されたドメインを含むTIPをコードする配列、または、iii）縮重コドンを有するi）またはii）の配列が、提供される。

【０３０４】

いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質のエンドドメインが、少なくとも1つのITAM（免疫受容体チロシン活性化モチーフ）含有シグナル伝達ドメインを含む細胞質シグナル伝達ドメインを含む、CAR関連膜貫通型免疫調節タンパク質が提供される。ITAMは、T細胞受容体シグナル伝達に関与するCD3-ゼータ鎖（「CD3-z」）を含む、免疫細胞のシグナル伝達に関与する多数のタンパク質シグナル伝達ドメインに見いだされる保存モチーフである。いくつかの態様において、エンドドメインは、CD3-ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CD3-ζシグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:243に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:247に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を示しかつT細胞シグナル伝達の活性を保持するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、CAR関連膜貫通型免疫調節タンパク質のエンドドメインは、T細胞の免疫調節応答をさらに調節する共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含むことができる。いくつかの態様において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28、ICOS、41BBまたはOX40である。いくつかの態様において、共刺激シグナル伝達ド

メインは、CD28または4-1BBに由来し、かつ、SEQ ID NO:484～487のいずれかに示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:484～487に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を示しかつT細胞共刺激シグナル伝達の活性を保持するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、提供されるCAR関連膜貫通型免疫調節タンパク質は、親和性改変IgSFドメインの同族結合パートナーまたはカウンター構造体への結合によってT細胞シグナル伝達を刺激する、CARの特徴を有する。いくつかの態様において、親和性改変IgSFドメインのそのカウンター構造体への特異的結合によって、細胞傷害性、増殖またはサイトカイン産生の変化によって反映されるとおり、T細胞活性の免疫活性の変化を導くことができる。

【0305】

いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、細胞質シグナル伝達を媒介することができるエンドドメインを含有しない。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、野生型または未改変ポリペプチドのシグナル伝達機序を欠いており、それゆえ、それ自体細胞シグナル伝達を誘導しない。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、対応する野生型または未改変ポリペプチドの細胞内（細胞質）ドメインを欠いているか、または細胞内ドメインの一部分、例えばSEQ ID NO:5に示されるアミノ酸配列に含有される細胞質シグナル伝達ドメインを欠いている（表2を参照のこと）。いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、例えばIgSFファミリーの阻害性受容体（例えば、PD-1またはTIGIT）を含むある特定の阻害性受容体に含有される、ITIM（免疫受容体チロシン系阻害モチーフ）を含有しない。したがって、いくつかの態様において、膜貫通型免疫調節タンパク質は、エクトドメインおよび膜貫通ドメイン（例えば、記載のとおりのいずれか）のみを含有する。

【0306】

2. 分泌された免疫調節タンパク質および改変細胞

いくつかの態様において、本明細書に記載のとおりのアミノ酸変異のいずれか1つまたは複数を含有するICOSLバリアント免疫調節ポリペプチドは、例えば細胞に発現するとき、分泌可能である。そのようなバリアントICOSL免疫調節タンパク質は、膜貫通ドメインを含まない。いくつかの態様において、バリアントICOSL免疫調節タンパク質は、半減期延長部分（例えば、Fcドメインまたは多量体化ドメイン）にコンジュゲートされない。いくつかの態様において、バリアントICOSL免疫調節タンパク質は、ドメインを細胞外に出す、シグナルペプチド、例えば抗体シグナルペプチドまたは他の効率的なシグナル配列を含む。免疫調節タンパク質がシグナルペプチドを含みかつ改変細胞によって発現されるとき、シグナルペプチドは、免疫調節タンパク質が改変細胞によって分泌されるようにする。概して、シグナルペプチド、またはシグナルペプチドの一部分は、分泌と共に免疫調節タンパク質から切断される。免疫調節タンパク質は、核酸（発現ベクターの一部分であることができる）によってコードされることができる。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、細胞（例えば、免疫細胞、例えば初代免疫細胞）によって発現および分泌される。

【0307】

したがって、いくつかの態様において、シグナルペプチドをさらに含むバリアントICOSL免疫調節タンパク質が提供される。いくつかの態様において、シグナルペプチドをコードする分泌配列に機能的に接続されたバリアントICOSL免疫調節タンパク質をコードする核酸分子が本明細書において提供される。

【0308】

シグナルペプチドは、細胞からの免疫調節タンパク質の分泌を合図する、免疫調節タンパク質のN末端上の配列である。いくつかの態様において、シグナルペプチドのアミノ酸長は、約5～約40アミノ酸（例えば、約5～約7、約7～約10、約10～約15、約15～約20、約20～約25、または約25～約30、約30～約35、または約35～約40アミノ酸）である。

【０３０９】
いくつかの態様において、シグナルペプチドは、対応する野生型ICOSL由来の天然シグナルペプチドである（表6を参照のこと）。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、非天然シグナルペプチドである。例えば、いくつかの態様において、非天然シグナルペプチドは、対応する野生型ICOSL由来の変異体天然シグナルペプチドであり、かつ、1つまたは複数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10またはそれ以上）の置換、挿入、または欠失を含むことができる。いくつかの態様において、非天然シグナルペプチドは、野生型IgSFファミリーメンバーと同じIgSFファミリー由来のファミリーメンバーのシグナルペプチドまたはその変異体である。いくつかの態様において、非天然シグナルペプチドは、野生型IgSFファミリーメンバーとは異なるIgSFファミリー由来のIgSFファミリーメンバー由来のシグナルペプチドまたはその変異体である。いくつかの態様において、シグナルペプチドは、非IgSFタンパク質ファミリー由来のシグナルペプチドまたはその変異体、例えば免疫グロブリン（例えば、IgG重鎖またはIgGκ軽鎖）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-2（IL-2）、またはCD33）、血清アルブミンタンパク質（例えば、HSAまたはアルブミン）、ヒトアズロシジンプレタンパク質シグナル配列、ルシフェラーゼ、トリプシノーゲン（例えば、キモトリプシノーゲンまたはトリプシノーゲン）由来のシグナルペプチド、または細胞からタンパク質を効率的に分泌することができる他のシグナルペプチドである。例示的なシグナルペプチドは、表6に記載のいずれかを含む。

【０３１０】
（表６）例示的なシグナルペプチド

SEQ ID NO	シグナルペプチド	ペプチド配列
SEQ ID NO: 346	HSAシグナルペプチド	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 347	Igκ軽鎖	MDMRAPAGIFGFLLVLFPGYRS
SEQ ID NO: 348	ヒトアズロシジンプレタンパク質シグナル配列	MTRLTVLALLAGLLASSRA
SEQ ID NO: 349	IgG重鎖シグナルペプチド	MELGLSWIFLLAILKGVQC
SEQ ID NO: 350	IgG重鎖シグナルペプチド	MELGLRWVFLVAILEGVQC
SEQ ID NO: 351	IgG重鎖シグナルペプチド	MKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 352	IgG重鎖シグナルペプチド	MDWTWRILFLVAAATGAHS
SEQ ID NO: 353	IgG重鎖シグナルペプチド	MDWTWRFLFVVAAATGVQS
SEQ ID NO: 354	IgG重鎖シグナルペプチド	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
SEQ ID NO: 355	IgG重鎖シグナルペプチド	MEFGLSWVFLVALFRGVQC
SEQ ID NO: 356	IgG重鎖シグナルペプチド	MDLLHKNMKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 357	IgGκ軽鎖シグナル配列	MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC
SEQ ID NO: 358	IgGκ軽鎖シグナル配列	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMA
SEQ ID NO: 359	ガウシアルシフェラーゼ	MGVKVLFALICIAVAEA
SEQ ID NO: 360	ヒトアルブミン	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 361	ヒトキモトリプシノーゲン	MAFLWLLSCWALLGTTFG
SEQ ID NO: 362	ヒトインターロイキン-2	MQLLSCIALILALV
SEQ ID NO: 363	ヒトトリプシノーゲン-2	MNLLLILTFVAAAVA

【０３１１】
分泌性バリアントICOSL免疫調節タンパク質のいくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、発現されたときのシグナルペプチドを含み、そして、シグナルペプチド（またはその一部分）は、分泌によって免疫調節タンパク質から切断される。

【０３１２】
いくつかの態様において、改変細胞は、細胞から分泌されるバリアントICOSLポリペプチドを発現する。いくつかの態様において、そのようなバリアントICOSLポリペプチドは、分泌のためのシグナル配列の操作可能な制御下、免疫調節タンパク質をコードする核酸分子によってコードされている。いくつかの態様において、コードされている免疫調

節タンパク質は、細胞から発現されたときに分泌される。いくつかの態様において、核酸分子によってコードされている免疫調節タンパク質は、膜貫通ドメインを含まない。いくつかの態様において、核酸分子によってコードされている免疫調節タンパク質は、半減期延長部分（例えば、Fcドメインまたは多量体化ドメイン）を含まない。いくつかの態様において、核酸分子によってコードされている免疫調節タンパク質は、シグナルペプチドを含む。いくつかの態様において、本発明の核酸は、免疫調節タンパク質をコードする核酸に機能的に連結された分泌性またはシグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列をさらに含み、それによって、免疫調節タンパク質の分泌が可能となる。

【０３１３】

3．細胞および細胞の改変

提供される免疫調節ポリペプチドのいずれかを発現する改変細胞が本明細書において提供される。いくつかの態様において、改変細胞は、それらの表面上に、提供される膜貫通型免疫調節ポリペプチドのいずれかを発現する。いくつかの態様において、改変細胞は、免疫調節タンパク質を発現して、タンパク質の分泌に好適な条件下で細胞から分泌可能であるか、または分泌することができる。いくつかの態様において、免疫調節タンパク質は、リンパ球、例えば腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞上、または骨髄系細胞上に発現する。いくつかの態様において、改変細胞は、抗原提示細胞（ＡＰＣ）である。いくつかの態様において、改変細胞は、改変された哺乳動物Ｔ細胞または改変された哺乳動物抗原提示細胞（ＡＰＣ）である。いくつかの態様において、改変されたＴ細胞またはＡＰＣは、ヒトまたはネズミ細胞である。

【０３１４】

いくつかの態様において、改変されたＴ細胞は、限定されないが、ヘルパーＴ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞（あるいは、細胞傷害性Ｔリンパ球またはＣＴＬ）、ナチュラルキラーＴ細胞、制御性Ｔ細胞、メモリーＴ細胞、またはγδＴ細胞を含む。いくつかの態様において、改変されたＴ細胞は、$CD4^+$または$CD8^+$である。ＭＨＣのシグナルに加えて、改変されたＴ細胞はまた、いくつかの態様において先に考察したとおりの膜結合形態で発現するバリアントＩＣＯＳＬ膜貫通型免疫調節ポリペプチドによって提供される、共刺激シグナルを必要とする。

【０３１５】

いくつかの態様において、改変されたＡＰＣは、例えば、ＭＨＣ ＩＩを発現するＡＰＣ、例えばマクロファージ、Ｂ細胞、および樹状細胞、ならびに細胞および無細胞（例えば、生分解性高分子微粒子）人工ＡＰＣ（ａＡＰＣ）の両方を含むａＡＰＣを含む。人工ＡＰＣ（ａＡＰＣ）は、これらが抗原をＴ細胞に提示しかつそれらを活性化するという点でＡＰＣと類似の様式で作用することができる、ＡＰＣの合成バージョンである。抗原提示は、ＭＨＣ（クラスＩまたはクラスＩＩ）によって実施される。いくつかの態様において、ａＡＰＣのような改変されたＡＰＣでは、ＭＨＣ上に負荷される抗原は、いくつかの態様において、腫瘍特異的抗原または腫瘍関連抗原である。ＭＨＣ上に負荷される抗原は、いくつかの場合では、ＩＣＯＳ、ＣＤ２８、または本明細書において提供されるバリアントＩＣＯＳＬポリペプチドによって認識される他の分子を発現することができる、Ｔ細胞のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）によって認識される。ａＡＰＣを改変するために使用することができる材料は、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、酸化鉄、リポソーム、脂質二重層、セファロース、およびポリスチレンを含む。

【０３１６】

いくつかの態様において、本明細書において提供される免疫調節タンパク質、例えば膜貫通型免疫調節タンパク質または分泌性免疫調節タンパク質は、抗原結合受容体、例えば組換え受容体、例えばキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現する細胞において共発現するかまたは改変される。いくつかの態様において、改変細胞、例えば改変されたＴ細胞は、がん、炎症性および自己免疫性障害、またはウイルス感染と関連する所望の抗原を認識する。具体的な態様において、抗原結合受容体は、腫瘍特異的抗原または腫瘍関連抗原と特異的に結合する抗原結合部分を含有する。いくつかの態様におい

て、改変されたT細胞は、抗原、例えば腫瘍特異的抗原または腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合ドメイン（例えば、scFv）を含有するCAR（キメラ抗原受容体）T細胞である。いくつかの態様において、抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、CD19に特異的である。例示的なCARは、抗CD19 CAR、例えばSEQ ID NO:482またはSEQ ID NO:245に示される抗CD19 scFvを含有するCARである。いくつかの態様において、TIPタンパク質は、改変されたT細胞受容体細胞またはおよび改変されたキメラ抗原受容体細胞において発現する。そのような態様において、改変細胞は、TIPおよびCARまたはTCRを共発現する。

【０３１７】

いくつかの態様において、CARは、スペーサーまたはヒンジ、膜貫通ドメイン、およびITAMシグナル伝達ドメイン（例えば、CD3ζシグナル伝達ドメイン）を含む細胞内シグナル伝達ドメイン（エンドドメイン）をさらに含有する。いくつかの態様において、CARは、共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。いくつかの態様において、スペーサーまたはヒンジは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に存在し、例えば、細胞上に発現する場合は抗原結合ドメインと原形質膜との間にある。いくつかの態様において、スペーサーまたはヒンジは、IgGサブクラス（例えば、IgG1およびIgG4）、IgD、またはCD8に由来する（例えば、Qin et al. (2017) J. Hematol. Oncol., 10:68を参照のこと）。いくつかの態様において、スペーサーまたはヒンジは、IgG1に由来する。

【０３１８】

いくつかの態様において、スペーサーおよび膜貫通ドメインは、例えばSEQ ID NO:246もしくは483に示されるか、またはSEQ ID NO:246もしくは483に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれより高い配列同一性を示すアミノ酸配列に示される、CD8に由来するヒンジおよび膜貫通ドメインである。いくつかの態様において、エンドドメインは、CD3-ζシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CD3-ζシグナル伝達ドメインは、SEQ ID NO:243に示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:247に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を示しかつT細胞シグナル伝達の活性を保持するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、CAR関連膜貫通型免疫調節タンパク質のエンドドメインは、T細胞の免疫調節応答をさらに調節する共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含むことができる。いくつかの態様において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28、ICOS、41BBまたはOX40である。いくつかの態様において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28または4-1BBに由来し、かつ、SEQ ID NO:484～487のいずれかに示されるアミノ酸配列、または、SEQ ID NO:484～487に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を示しかつT細胞共刺激シグナル伝達の活性を保持するアミノ酸配列を含む。

【０３１９】

別の態様において、改変されたT細胞は、組換えまたは改変されたTCRを含むTCRを保有する。いくつかの態様において、TCRは、天然TCRであることができる。当業者は、概して天然の哺乳動物T細胞受容体が抗原特異的認識および結合に関与するアルファおよびベータ鎖（またはγおよびδ鎖）を含むことを認識するだろう。いくつかの態様において、TCRは、修飾されている改変されたTCRである。いくつかの態様において、改変されたT細胞のTCRは、APCによって提示された腫瘍関連または腫瘍特異的抗原に特異的に結合する。

【０３２０】

いくつかの態様において、免疫調節ポリペプチド、例えば膜貫通型免疫調節ポリペプチドまたは分泌性免疫調節ポリペプチドを、組換え宿主細胞に採用されるもののような多種多様な戦略によって、改変細胞、例えば改変されたT細胞または改変されたAPCに組み込むことができる。DNA構築物を初代T細胞に導入するための多種多様な方法が当技術分野

において公知である。いくつかの態様において、ウイルス形質導入またはプラスミドエレクトロポレーションが採用される。典型的な態様において、免疫調節タンパク質をコードする核酸分子、または発現ベクターは、発現された膜貫通型免疫調節タンパク質を細胞膜に局在化させるかまたは分泌のためのシグナルペプチドを含む。いくつかの態様において、本発明の膜貫通型免疫調節タンパク質をコードする核酸は、宿主哺乳動物細胞での発現を可能にするウイルスベクター、例えばレトロウイルスベクターにサブクローニングされる。発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入することができ、宿主細胞培養条件下で、免疫調節タンパク質は表面上に発現するかまたは分泌される。

【０３２１】

例示的な例では、初代T細胞を、エクスビボで精製して（CD4細胞またはCD8細胞または両方）、種々のTCR/CD28アゴニスト、例えば抗CD3/抗CD28をコートしたビーズからなる活性化プロトコルで刺激することができる。2または3日の活性化プロセス後、免疫調節ポリペプチドを含有する組換え発現ベクターを、当技術分野で標準的なレンチウイルスもしくはレトロウイルス形質導入プロトコルまたはプラスミドエレクトロポレーション戦略により、初代T細胞に安定的に導入することができる。細胞を、例えば、天然親分子およびポリペプチド（バリアントICOSLを含む）と交差反応する抗エピトープタグまたは抗体を使用するフローサイトメトリーによって、免疫調節ポリペプチド発現についてモニタリングすることができる。免疫調節ポリペプチドを発現するT細胞を、用途に応じて、抗エピトープタグ抗体を用いたソーティングにより濃縮することも、高または低発現のために濃縮することもできる。

【０３２２】

免疫調節ポリペプチド発現によって、改変されたT細胞を、多種多様な手段によって、適切な機能についてアッセイすることができる。改変されたCARまたはTCRの共発現を検証して、改変されたT細胞のこの部分が免疫調節タンパク質の発現による影響をほとんど受けなかったことを示すことができる。検証したら、標準的なインビトロ細胞傷害性、増殖、またはサイトカインアッセイ（例えば、IFN-γ発現）を使用して、改変されたT細胞の機能を評価することができる。例示的な標準エンドポイントは、腫瘍株の溶解率、改変されたT細胞の増殖、または培養上清中のIFN-γタンパク質発現である。対照構築物に対して統計的に有意な腫瘍株の溶解の増加、改変されたT細胞の増殖の増加、またはIFN-γ発現の増加をもたらす改変された構築物を選択することができる。追加的に、改変されていない細胞、例えば天然の初代または内因性T細胞をまた同じインビトロアッセイに組み込んで、改変細胞、例えば改変されたT細胞上に発現する免疫調節ポリペプチド構築物の、バイスタンダー天然T細胞における活性を調節する（いくつかの場合では、エフェクター機能を活性化および生成することを含む）能力を測定することもできる。活性化マーカー、例えばCD69、CD44、またはCD62Lの増加した発現を内因性T細胞上でモニタリングすることもでき、増加した増殖および/またはサイトカイン産生は、改変されたT細胞上に発現する免疫調節タンパク質の所望の活性を示すこともできる。

【０３２３】

いくつかの態様において、類似のアッセイを使用して、CARまたはTCR単独を含有する改変されたT細胞の機能を、CARまたはTCRおよびTIP構築物を含有するものと比較することができる。典型的には、これらのインビトロアッセイは、種々の比率の改変されたT細胞および同族CARまたはTCR抗原を含有する「腫瘍」細胞株を一緒に培養下でプレーティングすることによって実施される。標準エンドポイントは、腫瘍株の溶解率、改変されたT細胞の増殖、または培養上清中のIFN-γ産生である。同じTCRまたはCAR構築物単独に対して、統計的に有意な腫瘍株の溶解の増加、改変されたT細胞の増殖の増加、またはIFN-γ産生の増加をもたらした改変された免疫調節タンパク質を選択することができる。改変されたヒトT細胞を、マウスのT、NKおよびB細胞を欠いているNSG系統のような免疫不全マウスで分析することができる。CARまたはTCRが異種移植片上の標的カウンター構造体に結合しかつTIPの親和性改変IgSFドメインと共発現する改変されたヒトT細胞を、異種移植片と比較して異なる細胞数および比率にてインビボで養子移入する

ことができる。例えば、ルシフェラーゼ/GFPベクターを含有するCD19$^+$白血病腫瘍株の生着を、生物発光によりまたはエクスビボでフローサイトメトリーによってモニタリングすることができる。ある共通の態様において、異種移植片がネズミモデルに導入され、続いて数日後に改変されたT細胞が導入される。免疫調節タンパク質を含有する改変されたT細胞を、CARまたはTCR単独を含有する改変されたT細胞と比べて、増加した生存、腫瘍クリアランス、または改変されたT細胞の増殖数についてアッセイすることができる。インビトロアッセイと同様に、内因性の天然（すなわち、改変されていない）ヒトT細胞を共養子移入して、その集団において、より良好な生存または腫瘍クリアランスをもたらすエピトープ拡散の成功を予測することもできる。

【０３２４】

E. バリアントポリペプチドおよび免疫調節タンパク質を発現する感染性物質

また、本明細書に記載の分泌性または膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドのいずれかをコードする核酸を含有する感染性物質が提供される。いくつかの態様において、そのような感染性物質は、本明細書に記載のバリアント免疫調節ポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドをコードする核酸を、対象の標的細胞、例えば、対象の免疫細胞および/もしくは抗原提示細胞（APC）または腫瘍細胞に送達することができる。また、そのような感染性物質に含有される核酸、および/または、そのような感染性物質の生成もしくは改変のための核酸、例えばベクターおよび/またはプラスミド、ならびにそのような感染性物質を含有する組成物が提供される。

【０３２５】

いくつかの態様において、感染性物質は、微生物または病原菌である。いくつかの態様において、感染性物質は、ウイルスまたは細菌である。いくつかの態様において、感染性物質は、ウイルスである。いくつかの態様において、感染性物質は、細菌である。いくつかの態様において、そのような感染性物質は、本明細書に記載の分泌性または膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドのいずれかをコードする核酸配列を送達することができる。したがって、いくつかの態様において、感染性物質に感染されるまたは接触される対象の細胞は、バリアント免疫調節ポリペプチドを細胞表面上に発現させるかまたは分泌させることができる。いくつかの態様において、感染性物質はまた、1つまたは複数の他の治療薬または他の治療薬をコードする核酸を対象内の細胞および/または環境に送達することもできる。いくつかの態様において、感染性物質によって送達されることができる他の治療薬は、サイトカインまたは他の免疫調節分子を含む。

【０３２６】

いくつかの態様において、感染性物質（例えば、ウイルスまたは細菌）は、本明細書に記載の分泌性または膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド（例えばICOSL vIgDポリペプチド）のいずれかをコードする核酸配列を含有し、対象の細胞の接触および/または感染によって、細胞は、感染性物質に含有される核酸配列によってコードされている分泌性または膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド（例えばICOSL vIgDポリペプチド）を発現する。いくつかの態様において、感染性物質を対象に投与することができる。いくつかの態様において、感染性物質を対象由来の細胞にエクスビボで導入することができる。

【０３２７】

いくつかの態様において、感染性物質によって感染された細胞によって発現する膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドは、膜貫通型タンパク質であり、表面に発現する。いくつかの態様において、感染性物質によって感染された細胞によって発現される分泌性免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドは、細胞から発現されかつ分泌される。膜貫通型免疫調節タンパク質または分泌された免疫調節タンパク質は、本明細書に記載のいずれかであることができる。

【０３２８】
いくつかの態様において、感染性物質によって標的化される対象の細胞は、腫瘍細胞、免疫細胞、および/または抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含む。いくつかの態様において、感染性物質は、腫瘍微小環境（ＴＭＥ）にある細胞を標的化する。いくつかの態様において、感染性物質は、分泌性または膜貫通型免疫調節タンパク質を含むバリアントポリペプチド、例えばICOSL vIgDポリペプチドをコードする核酸を、適切な細胞（例えば、ＡＰＣ、例えばペプチド/ＭＨＣ複合体をその細胞表面上に提示する細胞、例えば樹状細胞）または組織（例えば、リンパ系組織）に送達し、それにより、所望の効果、例えば、免疫調節および/または特異的な細胞媒介性免疫応答、例えば、ＣＤ４および/またはＣＤ８ Ｔ細胞応答を誘導するかつ/または増強させ、そのＣＤ８ Ｔ細胞応答は、細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）応答を含み得る。いくつかの態様において、感染性物質は、ＡＰＣ、例えば樹状細胞（ＤＣ）を標的化する。いくつかの態様において、本明細書に記載の感染性物質によって送達される核酸分子は、バリアント免疫調節ポリペプチドをコードする機能的に連結されたコード配列の特定の標的細胞における発現に必要な適切な核酸配列、例えば、調節エレメント、例えばプロモーターを含む。

【０３２９】
いくつかの態様において、免疫調節ポリペプチドをコードする核酸配列を含有する感染性物質はまた、1つまたは複数の追加の遺伝子産物、例えば、サイトカイン、プロドラッグ変換酵素、細胞毒素および/または検出可能遺伝子産物をコードする核酸配列を含有することもできる。例えば、いくつかの態様において、感染性物質は、腫瘍溶解性ウイルスであり、ウイルスは、追加の治療用遺伝子産物をコードする核酸配列を含むことができる（例えば、Kirn et al., (2009) Nat Rev Cancer 9:64-71; Garcia-Aragoncillo et al., (2010) Curr Opin Mol Ther 12:403-411を参照のこと;米国特許第7,588,767号、第7,588,771号、第7,662,398号および第7,754,221号、ならびに米国特許出願公開第2007/0202572号、第2007/0212727号、第2010/0062016号、第2009/0098529号、第2009/0053244号、第2009/0155287号、第2009/0117034号、第2010/0233078号、第2009/0162288号、第2010/0196325号、第2009/0136917号および第2011/0064650号を参照のこと。いくつかの態様において、追加の遺伝子産物は、標的細胞（例えば、腫瘍細胞）の死をもたらすことができる治療用遺伝子産物、または免疫応答を増強もしくは強化もしくは調節できる遺伝子産物（例えば、サイトカイン）であることができる。例示的な遺伝子産物はまた、抗がん剤、抗転移剤、抗血管新生剤、免疫調節分子、免疫チェックポイント阻害剤、抗体、サイトカイン、成長因子、抗原、細胞傷害性遺伝子産物、アポトーシス促進性遺伝子産物、抗アポトーシス性遺伝子産物、細胞マトリックス分解性遺伝子、組織再生のための遺伝子、およびヒト体細胞の多能性へのリプログラミングのための遺伝子、ならびに本明細書に記載のまたは当業者に公知の他の遺伝子の中に含まれる。いくつかの態様において、追加の遺伝子産物は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）である。

【０３３０】
1．ウイルス
いくつかの態様において、感染性物質は、ウイルスである。いくつかの態様において、感染性物質は、腫瘍溶解性ウイルス、または、特定の細胞、例えば免疫細胞を標的化するウイルスである。いくつかの態様において、感染性物質は、対象の腫瘍細胞および/またはがん細胞を標的化する。いくつかの態様において、感染性物質は、免疫細胞または抗原提示細胞（ＡＰＣ）を標的化する。

【０３３１】
いくつかの態様において、感染性物質は、腫瘍溶解性ウイルスである。腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞に蓄積しかつ腫瘍細胞において複製するウイルスである。腫瘍細胞における複製、および本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸の任意の送達によって、腫瘍細胞は溶解され、腫瘍は縮小し、排除されることができる。腫瘍溶解性ウイルスは、広範な宿主および細胞タイプの範囲を

有することができる。例えば、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍および/または転移を含みまた創傷組織および細胞も含む、免疫特権を有する細胞または免疫特権を有する組織に蓄積し、したがって、本明細書に記載のバリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸の広範な細胞タイプにおける送達および発現が可能となる。腫瘍溶解性ウイルスはまた、腫瘍細胞特異的に複製し、その結果、腫瘍細胞溶解および効率的な腫瘍退縮をもたらすことができる。

【０３３２】

例示的な腫瘍溶解性ウイルスは、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口腔ウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、パルボウイルス、麻疹ウイルス、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）、コクサッキーウイルスおよびワクシニアウイルスを含む。いくつかの態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、他の臓器に感染することなく固体腫瘍に特異的に定着することができ、これを感染性物質として使用して、本明細書に記載のバリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸をそのような固体腫瘍に送達することができる。

【０３３３】

本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸を送達する際に使用するための腫瘍溶解性ウイルスは、当業者に公知のもののいずれかであることができ、例えば、水疱性口内炎ウイルス（vesicular stomatitis virus）（例えば、米国特許第7,731,974号、第7,153,510号、第6,653,103号、および米国特許出願公開第2010/0178684号、第2010/0172877号、第2010/0113567号、第2007/0098743号、第20050260601号、第20050220818号、および欧州特許第1385466号、第1606411号および第1520175号を参照のこと）；単純ヘルペスウイルス（例えば、米国特許第7,897,146号、第7,731,952号、第7,550,296号、第7,537,924号、第6,723,316号、第6,428,968号、および米国特許出願公開第2014/0154216号、第2011/0177032号、第2011/0158948号、第2010/0092515号、第2009/0274728号、第2009/0285860号、第2009/0215147号、第2009/0010889号、第2007/0110720号、第2006/0039894号、第2004/0009604号、第2004/0063094号、国際特許公開WO 2007/052029、WO 1999/038955を参照のこと）；レトロウイルス（例えば、米国特許第6,689,871号、第6,635,472号、第5,851,529号、第5,716,826号、第5,716,613号および米国特許出願公開第20110212530号を参照のこと）；ワクシニアウイルス（例えば、2016/0339066号を参照のこと）、およびアデノ随伴ウイルス（例えば、米国特許第8,007,780号、第7,968,340号、第7,943,374号、第7,906,111号、第7,927,585号、第7,811,814号、第7,662,627号、第7,241,447号、第7,238,526号、第7,172,893号、第7,033,826号、第7,001,765号、第6,897,045号、および第6,632,670号を参照のこと）を含む。

【０３３４】

腫瘍溶解性ウイルスはまた、それらの病原性を減弱し、それらの安全性プロファイルを改善し、それらの腫瘍特異性を増強するように遺伝子が改変されているウイルスを含み、そして、これらはまた、ウイルスの有効性全体を改善する追加の遺伝子、例えば細胞毒素、サイトカイン、プロドラッグ変換酵素を備えている（例えば、Kirn et al., (2009) Nat Rev Cancer 9:64-71; Garcia-Aragoncillo et al., (2010) Curr Opin Mol Ther 12:403-411を参照のこと；米国特許第7,588,767号、第7,588,771号、第7,662,398号および第7,754,221号、ならびに米国特許出願公開第2007/0202572号、第2007/0212727号、第2010/0062016号、第2009/0098529号、第2009/0053244号、第2009/0155287号、第2009/0117034号、第2010/0233078号、第2009/0162288号、第2010/0196325号、第2009/0136917号および第2011/0064650号を参照のこと）。いくつかの態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、がん性細胞において選択的に複製するように改変されており、したがって腫瘍溶解性である、ウイルスであることができる。例えば、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍治療のためのまた遺伝

子治療ベクターとしての改変された指向性を有するように改変されているアデノウイルスである。その例示は、ONYX-015、H101およびAd5ΔCR（Hallden and Portella (2012) Expert Opin Ther Targets, 16:945-58）ならびにTNFerade（McLoughlin et al. (2005) Ann. Surg. Oncol., 12:825-30）、または制限増殖型アデノウイルスOncorine（登録商標）である。

【０３３５】

いくつかの態様において、感染性物質は、改変された単純ヘルペスウイルスである。いくつかの態様において、感染性物質は、本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドのいずれかをコードする核酸を含有するよう改変された、タリモジーン・ラハーパレプベック（Talimogene laherparepvec）（T-Vec、ImlygicまたはOncoVex GM-CSFとしても公知）の改変されたバージョンである。いくつかの態様において、感染性物質は、例えば、WO 2007/052029、WO 1999/038955、US 2004/0063094、US 2014/0154216に記載されている改変された単純ヘルペスウイルス、またはそのバリアントである。

【０３３６】

いくつかの態様において、感染性物質は、ウイルスが投与される対象の特定タイプの細胞を標的化するウイルス、例えば、免疫細胞または抗原提示細胞（APC）を標的化するウイルスである。樹状細胞（DC）は、免疫応答の開始および制御に必須のAPCである。DCは、抗原を捕捉およびプロセシングし、末梢からリンパ系臓器へ移動し、抗原を静止T細胞に主要組織適合性複合体（MHC）拘束様式で提示することができる。いくつかの態様において、感染性物質は、DCを特異的に標的化してDCにおける発現のためにバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸を送達できる、ウイルスである。いくつかの態様において、ウイルスは、レンチウイルスまたはそのバリアントもしくは誘導体、例えば組み込み欠損型レンチウイルスベクターである。いくつかの態様において、ウイルスは、細胞表面マーカーである樹状細胞特異的細胞間接着分子-3-結合ノンインテグリン（DC-SIGN）を発現する細胞、例えばDCに効率的に結合して生産的に感染するよう偽型化された、レンチウイルスである。いくつかの態様において、ウイルスは、シンドビスウイルスE2糖タンパク質またはその改変された形態で偽型化されたレンチウイルス、例えばWO 2013/149167に記載されているものである。いくつかの態様において、ウイルスは、関心対象の配列（例えば、本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドのいずれかをコードする核酸）のDCへの送達および発現を可能にする。いくつかの態様において、ウイルスは、WO 2008/011636、US 2011/0064763、Tareen et al. (2014) Mol. Ther., 22:575-587に記載されているもの、またはそのバリアントを含む。例示的な樹状細胞指向性ベクタープラットフォームは、ZVex（商標）である。

【０３３７】

2. 細菌

いくつかの態様において、感染性物質は、細菌である。例えば、いくつかの態様において、細菌は、本明細書に記載のバリアント免疫調節ポリペプチドのいずれか、例えば、バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸を、対象の標的細胞、例えば腫瘍細胞、免疫細胞、抗原提示細胞および/または食細胞に送達することができる。いくつかの態様において、細菌は、バリアント免疫調節ポリペプチドの発現および/もしくは分泌のため、ならびに/または、バリアント免疫調節ポリペプチドの発現のために環境の特異的細胞を標的化するため、対象内の特定の環境、例えば腫瘍微小環境（TME）に優先的に標的化されることができる。

【０３３８】

いくつかの態様において、細菌は、プラスミドDNAの哺乳動物細胞への細菌媒介性移送（「バクトフェクション」とも称される）を介して核酸を細胞に送達する。例えば、いくつかの態様において、遺伝物質の送達は、細菌全体の標的細胞への侵入により達成される。いくつかの態様において、自発的なまたは誘導された溶菌は、その後の真核細胞発現

のためのプラスミドの放出を導くことができる。いくつかの態様において、細菌は、核酸を、非食哺乳動物細胞（例えば、腫瘍細胞）および/または食細胞、例えば、ある特定の免疫細胞および/またはAPCに送達することができる。いくつかの態様において、細菌によって送達される核酸を、発現のために対象の細胞の核に移すことができる。いくつかの態様において、核酸はまた、バリアント免疫調節ポリペプチドをコードする機能的に連結された配列の特定の宿主細胞における発現に必要な適切な核酸配列、例えば、調節エレメント、例えばプロモーターまたはエンハンサーを含む。いくつかの態様において、細菌である感染性物質は、免疫調節タンパク質をコードする核酸を、標的細胞の機構による翻訳のために標的細胞の細胞質に送達されるRNA、例えば予め製造された翻訳能力のあるRNAの形態で送達することができる。

【０３３９】

いくつかの態様において、細菌は、標的細胞、例えば腫瘍細胞において複製し、該細胞を溶解することができる。いくつかの態様において、細菌は、標的細胞の細胞質で核酸配列および/または遺伝子産物を含有および/または放出し、それによって、標的細胞、例えば腫瘍細胞を殺傷することができる。いくつかの態様において、感染性物質は、対象の特定の環境、例えば、腫瘍微小環境（TME）で特異的に複製することができる細菌である。例えば、いくつかの態様において、細菌は、嫌気または低酸素微小環境で特異的に複製することができる。いくつかの態様において、特定の環境に存在する条件または因子、例えば、TMEにおいて細胞によって産生されるアスパラギン酸、セリン、クエン酸、リボースまたはガラクトースは、細菌を環境に誘引する化学誘引物質として作用することができる。いくつかの態様において、細菌は、本明細書に記載の免疫調節タンパク質を、環境、例えばTMEにおいて、発現および/または分泌することができる。

【０３４０】

いくつかの態様において、感染性物質は、リステリア属（Listeria sp.）、ビフィドバクテリウム属（Bifidobacterium sp.）、エシェリキア属（Escherichia sp.）、クロストリジウム属（Closteridium sp.）、サルモネラ属（Salmonella sp.）、シゲラ属（Shigella sp.）、ビブリオ属（Vibrio sp.）またはエルシニア属（Yersinia sp）である細菌である。いくつかの態様において、細菌は、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、サルモネラ・ティフィムリウム（Salmonella typhimurium）、サルモネラ・コレラエスイス（Salmonella choleraesuis）、エシェリキア・コリ（Escherichia coli）、ビブリオ・コレラ（Vibrio cholera）、クロストリジウム・パーフリンジェンス（Clostridium perfringens）、クロストリジウム・ブチリカム（Clostridium butyricum）、クロストリジウム・ノビイ（Clostridium novyi）、クロストリジウム・アセトブチリクム（Clostridium acetobutylicum）、ビフィドバクテリウム・インファンティス（Bifidobacterium infantis）、ビフィドバクテリウム・ロングム（Bifidobacterium longum）およびビフィドバクテリウム・アドレセンティス（Bifidobacterium adolescentis）の1つまたは複数の中から選択される。いくつかの態様において、細菌は、改変された細菌である。いくつかの態様において、細菌は、改変された細菌、例えば、Seow and Wood (2009) Molecular Therapy 17(5):767-777; Baban et al. (2010) Bioengineered Bugs 1:6, 385-394; Patyar et al. (2010) J Biomed Sci 17:21; Tangney et al. (2010) Bioengineered Bugs 1:4, 284-287; van Pijkeren et al. (2010) Hum Gene Ther. 21(4):405-416; WO 2012/149364; WO 2014/198002; US 9103831; US 9453227; US 2014/0186401; US 2004/0146488; US 2011/0293705; US 2015/0359909およびEP 3020816に記載されているものである。細菌は、本明細書において提供されるバリアント免疫調節ポリペプチド、コンジュゲートおよび/または融合体のいずれかをコードする核酸配列を送達するように、かつ/またはそのようなバリアント免疫調節ポリペプチドを対象において発現するように、改変されることができる。

【０３４１】

F．ポリペプチドを生産するための核酸、ベクターおよび方法または細胞

本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドの種々の提供される態様のいずれかをコードする、単離されたまたは組換え核酸（「核酸」と総称される）が本明細書において提供される。いくつかの態様において、後述の全てを含む本明細書において提供される核酸は、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドの組換え産生（例えば、発現）に有用である。いくつかの態様において、後述の全てを含む本明細書において提供される核酸は、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドの細胞、例えば改変細胞、例えば免疫細胞、または感染性物質細胞における発現に有用である。本明細書において提供される核酸は、RNAの形態またはDNAの形態にあることができ、mRNA、cRNA、組換えまたは合成RNAおよびDNA、ならびにcDNAを含むことができる。本明細書において提供される核酸は、典型的には、DNA分子、通常二本鎖のDNA分子である。しかしながら、本発明のヌクレオチド配列のうちのいずれかを含む、一本鎖DNA、一本鎖RNA、二本鎖RNA、およびハイブリッドDNA/RNA核酸またはその組み合わせも提供される。

【０３４２】

また、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドを生産する際に有用な、組換え発現ベクターおよび組換え宿主細胞が本明細書において提供される。

【０３４３】

また、提供される核酸分子のうちのいずれかまたはバリアントICOSLポリペプチドもしくは免疫調節ポリペプチドのうちのいずれか（例えば、膜貫通型免疫調節ポリペプチドもしくは分泌性免疫調節ポリペプチドのうちのいずれか）を含有する改変細胞（例えば、改変された免疫細胞）が本明細書において提供される。

【０３４４】

また、提供される核酸分子のうちのいずれかまたはバリアントICOSLポリペプチドもしくは免疫調節ポリペプチドのうちのいずれか（例えば、膜貫通型免疫調節ポリペプチドもしくは分泌性免疫調節ポリペプチドのうちのいずれか）を含有する感染性物質（例えば、細菌またはウイルス細胞）が本明細書において提供される。

【０３４５】

上に提供される態様のいずれかにおいて、本明細書において提供されるバリアントポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドをコードする核酸を、組換えDNAおよびクローニング技術を使用して細胞に導入することができる。そのようにするために、免疫調節ポリペプチドをコードする組換えDNA分子が調製される。そのようなDNA分子を調製する方法は、当技術分野において周知である。例えば、ペプチドをコードする配列を、好適な制限酵素を使用してDNAから切り取ることもできる。あるいは、ホスホロアミダイト法のような化学合成技術を使用してDNA分子を合成することもできる。また、これらの技術の組み合わせを使用することもできる。いくつかの場合で、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により組換えまたは合成核酸を生成してよい。いくつかの態様において、少なくとも1つの親和性改変IgSFドメインと、いくつかの態様において、シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、および/またはエンドドメインを含有する1つまたは複数のバリアントICOSLポリペプチドをコードするDNAインサートを、提供される説明に従って生成することができる。このDNAインサートを、当業者に公知のとおり、適切な形質導入/トランスフェクションベクターにクローニングすることができる。また、当該核酸分子を含有する発現ベクターも提供される。

【０３４６】

いくつかの態様において、発現ベクターは、タンパク質の発現に適する条件下で免疫調節タンパク質を適切な細胞において発現することができる。いくつかの局面において、核酸分子または発現ベクターは、適切な発現制御配列に機能的に連結された免疫調節タンパク質をコードするDNA分子を含む。DNA分子がベクターに挿入される前か後かのいずれ

かのこの機能的連結を達成する方法は周知である。発現制御配列は、プロモーター、アクチベーター、エンハンサー、オペレーター、リボソーム結合部位、開始シグナル、停止シグナル、キャップシグナル、ポリアデニル化シグナル、および転写または翻訳の制御に関与する他のシグナルを含む。

【０３４７】

いくつかの態様において、免疫調節タンパク質の発現は、プロモーターまたはエンハンサーによって制御されて、発現を制御または調節する。プロモーターは、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質をコードする核酸分子の部分に機能的に連結されている。いくつかの態様において、プロモーターは、構成的に活性なプロモーター（例えば、組織特異的な構成的に活性なプロモーターまたは他の構成的プロモーター）である。いくつかの態様において、プロモーターは、誘導物質（例えば、T細胞活性化シグナル）に応答性であり得る誘導性プロモーターである。

【０３４８】

いくつかの態様において、構成的プロモーターは、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質をコードする核酸分子に機能的に連結されている。例示的な構成的プロモーターは、サル空胞ウイルス40（SV40）プロモーター、サイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、ユビキチンC（UbC）プロモーター、およびEF-1アルファ（EF1a）プロモーターを含む。いくつかの態様において、構成的プロモーターは、組織特異的である。例えば、いくつかの態様において、プロモーターは、免疫調節タンパク質の特定の組織、例えば免疫細胞、リンパ球、またはT細胞における構成的発現を可能にする。例えば、フェトタンパク質、DF3、チロシナーゼ、CEA、界面活性タンパク質、およびErbB2プロモーターを含む、例示的な組織特異的プロモーターが米国特許第5,998,205号に記載されている。

【０３４９】

いくつかの態様において、誘導性プロモーターは、転写の適切な誘導因子の存在または非存在を制御することによって核酸の発現が制御可能であるように、バリアントポリペプチドまたは免疫調節タンパク質をコードする核酸分子に機能的に連結されている。例えば、プロモーターは、コードされているポリペプチドの調節された発現を可能にする、調節されたプロモーターおよび転写因子発現系、例えば公開されているテトラサイクリンで調節された系または他の調節可能な系（例えば、公開されている国際PCT出願WO 01/30843を参照のこと）であることができる。例示的な調節可能なプロモーター系は、例えばClontech（Palo Alto, CA）から入手可能なTet-On（およびTet-Off）系である。このプロモーター系は、テトラサイクリンまたはテトラサイクリン誘導体、例えばドキシサイクリンによって制御される、導入遺伝子の調節された発現を可能にする。他の調節可能なプロモーター系は公知である（例えば、リガンド結合ドメインおよび転写調節ドメイン、例えばホルモン受容体由来のものを含有する遺伝子スイッチを説明している「Regulation of Gene Expression Using Single-Chain, Monomeric, Ligand Dependent Polypeptide Switches」という表題の公開されている米国特許出願第2002-0168714号を参照のこと）。

【０３５０】

いくつかの態様において、プロモーターは、T細胞活性化シグナル伝達に応答性のエレメントに応答性である。一例として、いくつかの態様において、改変されたT細胞は、免疫調節タンパク質および免疫調節タンパク質の制御発現に機能的に連結されたプロモーターをコードする発現ベクターを含む。改変されたT細胞を、例えば、改変されたT細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）によるシグナル伝達によって活性化することができ、それによって、応答性プロモーターによる免疫調節タンパク質の発現および分泌を引き起こすことができる。

【０３５１】

いくつかの態様において、誘導性プロモーターは、免疫調節タンパク質が活性化されたT細胞の核因子（NFAT）または活性化されたB細胞の核因子κ軽鎖エンハンサー（NF-

κB）に応答して発現するように、免疫調節タンパク質をコードする核酸分子に機能的に連結されている。例えば、いくつかの態様において、誘導性プロモーターは、NFATまたはNF-κBの結合部位を含む。例えば、いくつかの態様において、プロモーターは、NFATもしくはNF-κBプロモーター、またはその機能的バリアントである。したがって、いくつかの態様において、核酸は、また免疫調節タンパク質の毒性を低減または排除もしながら、免疫調節タンパク質の発現を制御することを可能にする。特に、本発明の核酸を含む改変された免疫細胞は、細胞（例えば、T細胞受容体（TCR）またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞）が抗原によって特異的に刺激されるとき、および/または、細胞（例えば、細胞のカルシウムシグナル伝達経路）が、例えば、ホルボールミリステートアセテート（PMA）/イオノマイシンによって非特異的に刺激されるときにだけ、免疫調節タンパク質を発現および分泌する。したがって、免疫調節タンパク質の発現、およびいくつかの場合では分泌を、それが必要な時と場合に（例えば、感染症を引き起こす物質の、がんの存在下、または腫瘍部位で）だけ起こるように制御することができ、それで望ましくない免疫調節タンパク質相互作用を減少または回避することができる。

【０３５２】

いくつかの態様において、本明細書に記載の免疫調節タンパク質をコードする核酸は、NFATプロモーター、NF κBプロモーター、またはその機能的バリアントをコードする好適なヌクレオチド配列を含む。「NFATプロモーター」は、本明細書において使用される場合、最小プロモーターに連結された1つまたは複数のNFAT応答性エレメントを意味する。「NF κBプロモーター」は、最小プロモーターに連結された1つまたは複数のNF κB応答性エレメントを指す。いくつかの態様において、遺伝子の最小プロモーターは、最小ヒトIL-2プロモーターまたはCMVプロモーターである。NFAT応答性エレメントは、例えば、NFAT1、NFAT2、NFAT3、および/またはNFAT4応答性エレメントを含み得る。NFATプロモーター、NF κBプロモーター、またはその機能的バリアントは、任意の数の結合モチーフ、例えば、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、または少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または最大で12個の結合モチーフを含み得る。

【０３５３】

DNA分子をその上に有する得られた組換え発現ベクターを使用して、適切な宿主を形質転換する。当技術分野において周知の方法を使用してこの形質転換を実施することができる。いくつかの態様において、本明細書において提供される核酸は、結果として得られる可溶性免疫調節ポリペプチドが培養培地、宿主細胞、または宿主細胞ペリプラズムから回収されるように、免疫調節ポリペプチドをコードする核酸に機能的に連結された分泌性またはシグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列をさらに含む。他の態様において、免疫調節ポリペプチドの膜発現が可能となるように適切な発現制御シグナルが選択される。さらに、市販のキットおよび委託製造会社を利用して、本明細書において提供される改変細胞または組換え宿主細胞を製造することもできる。

【０３５４】

いくつかの態様において、DNA分子をその上に有する得られた発現ベクターを使用して、適切な細胞を形質転換、例えば形質導入する。導入を、当技術分野において周知の方法を使用して実施することができる。例示的な方法は、ウイルス、例えば、レトロウイルスまたはレンチウイルス、形質導入、トランスポゾン、およびエレクトロポレーションを介することを含む、受容体をコードする核酸の移送のためのものを含む。いくつかの態様において、発現ベクターは、ウイルスベクターである。いくつかの態様において、核酸は、レンチウイルスまたはレトロウイルス形質導入法によって細胞に移送される。

【０３５５】

哺乳動物T細胞またはAPCを含む多数の公的に入手可能で周知の哺乳動物宿主細胞のいずれかを、ポリペプチドまたは改変細胞を調製する際に使用することができる。細胞の選択は、当技術分野によって認識される多数の要因に依存する。これらは、例えば、選択された発現ベクターとの適合性、DNA分子によってコードされているペプチドの毒性、形

質転換率、ペプチドの回収の容易さ、発現特性、生物安全性およびコストを含む。これらの要因のバランスは、全ての細胞が特定のDNA配列の発現に等しく効果的であるとは限らないという理解に立たなければならない。

【０３５６】

いくつかの態様において、宿主細胞は、酵母細胞のような多種多様な真核細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）またはHEK293細胞のような哺乳動物細胞であることができる。宿主細胞はまた、大腸菌（E. coli）のような原核細胞であることもできる。形質転換された組換え宿主は、ポリペプチドを発現する条件下で培養され、次いで精製されて可溶性タンパク質を得る。組換え宿主細胞を、所望のポリペプチドを発現するような慣用の発酵条件下で培養することができる。そのような発酵条件は、当技術分野において周知である。最後に、本明細書において提供されるポリペプチドを、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈殿、酸抽出、陰イオンまたは陽イオン交換クロマトグラフィー、リン酸セルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、および親和性クロマトグラフィーを含む当技術分野において周知の多数の方法のいずれかによって、組換え細胞培養物から回収および精製することができる。所望であれば、成熟タンパク質の立体配置の完成においてタンパク質のリフォールディング工程を使用することができる。最後に、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）を最終精製工程に採用することができる。

【０３５７】

いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞、例えば改変細胞の調製と関連して上記したいずれかである。いくつかの態様において、そのような改変細胞は、初代細胞である。いくつかの態様において、改変細胞は、対象にとって自家である。いくつかの態様において、改変細胞は、対象にとって同種である。いくつかの態様において、改変細胞を、対象から、例えば白血球除去療法によって得て、これを免疫調節ポリペプチド、例えば、膜貫通型免疫調節ポリペプチドまたは分泌性免疫調節ポリペプチドの発現のためにエクスビボで形質転換する。

【０３５８】

また、本明細書に記載の感染性物質に含有されるバリアント免疫調節ポリペプチドのいずれかをコードする核酸が提供される。いくつかの態様において、感染性物質は、核酸を対象の細胞に送達し、かつ/または、コードされているバリアントポリペプチドの細胞における発現を許容する。また、そのような感染性物質を生成する、産生する、または調節するために使用される核酸も提供される。例えば、いくつかの態様において、感染性物質の生成、対象の細胞への送達および/またはバリアント免疫調節ポリペプチドの対象の細胞における発現のための、バリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸を含有するベクターおよび/またはプラスミドが提供される。

【０３５９】

いくつかの態様において、提供される核酸は、バリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸配列を含有する、組換えウイルスまたは細菌ベクターである。いくつかの態様において、組換えベクターを使用して、バリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸配列を含有する感染性物質を生産し、かつ/または、標的細胞による発現のために対象の標的細胞に送達することができる。いくつかの態様において、組換えベクターは、発現ベクターである。いくつかの態様において、組換えベクターは、感染性物質の生成および/または産生ならびに標的細胞における発現に必要な適切な配列を含む。

【０３６０】

いくつかの態様において、組換えベクターは、プラスミドまたはコスミドである。本明細書に記載のとおりのバリアント免疫調節ポリペプチドをコードする核酸配列を含有するプラスミドまたはコスミドは、当技術分野において周知の標準的な技術を使用して容易に構築される。感染性物質の生成のために、ベクターまたはゲノムをプラスミド形態で構築することができ、これを次いで、パッケージングもしくは産生細胞株または宿主細菌へトランスフェクトすることができる。組換えベクターを、当技術分野において公知の組換え

技術のいずれかを使用して生成することができる。いくつかの態様において、ベクターは、原核生物の複製起源、ならびに/または、その発現が検出可能または選択可能マーカー、例えば原核生物系における伝播および/もしくは選択のための薬剤耐性を付与する遺伝子を含むことができる。

【０３６１】

いくつかの態様において、組換えベクターは、ウイルスベクターである。例示的な組換えウイルスベクターは、レンチウイルスベクターゲノム、ポックスウイルスベクターゲノム、ワクシニアウイルスベクターゲノム、アデノウイルスベクターゲノム、アデノウイルス随伴ウイルスベクターゲノム、ヘルペスウイルスベクターゲノム、およびアルファウイルスベクターゲノムを含む。ウイルスベクターは、生ウイルスベクター、弱毒化ウイルスベクター、複製コンディショナルもしくは複製欠損ウイルスベクター、非病原性（欠陥）ウイルスベクター、複製能力のあるウイルスベクターであることができ、かつ/または、異種の遺伝子産物、例えば、本明細書において提供されるバリアント免疫調節ポリペプチドを発現するように改変される。ウイルスの生成のためのベクターはまた、転写または翻訳負荷を増加または減少する任意の方法を含め、ウイルスの弱毒化を変更するように改変されることができる。

【０３６２】

使用することができる例示的なウイルスベクターは、改変されたワクシニアウイルスベクター（例えば、Guerra et al., J. Virol. 80:985-98 (2006); Tartaglia et al., AIDS Research and Human Retroviruses 8: 1445-47 (1992); Gheradi et al., J. Gen. Virol. 86:2925-36 (2005); Mayr et al., Infection 3:6-14 (1975); Hu et al., J. Virol. 75: 10300-308 (2001); 米国特許第5,698,530号、第6,998,252号、第5,443,964号、第7,247,615号および第7,368,116号を参照のこと）；アデノウイルスベクターまたはアデノウイルス随伴ウイルスベクター（例えば、Molin et al., J. Virol. 72:8358-61 (1998); Narumi et al., Am J. Respir. Cell Mol. Biol. 19:936-41 (1998); Mercier et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:6188-93 (2004); 米国特許第6,143,290号; 第6,596,535第; 第6,855,317第; 第6,936,257第; 第7,125,717第; 第7,378,087第; 第7,550,296第を参照のこと）；ネズミ白血病ウイルス（MuLV)、テナガザル白血病ウイルス（GaLV）、同種指向性レトロウイルス、サル免疫不全ウイルス（SIV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、および組み合わせに基づくものを含むレトロウイルスベクター（例えば、Buchscher et al., J. Virol. 66:2731-39 (1992); Johann et al., J. Virol. 66: 1635-40 (1992); Sommerfelt et al., Virology 176:58-59 (1990); Wilson et al., J. Virol. 63:2374-78 (1989）; Miller et al., J. Virol. 65:2220-24 (1991); Miller et al., Mol. Cell Biol. 10:4239 (1990）; Kolberg, NIH Res. 4:43 1992; Cornetta et al., Hum. Gene Ther. 2:215 (1991) を参照のこと)；ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）、HIV-2、ネコ免疫不全ウイルス（FIV）、馬伝染性貧血ウイルス、サル免疫不全ウイルス（SIV）、およびマエディ/ビスナウイルスに基づくものを含むレンチウイルスベクター（例えば、Pfeifer et al., Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2: 177-211 (2001); Zufferey et al., J. Virol. 72: 9873, 1998; Miyoshi et al., J. Virol. 72:8150, 1998; Philpott and Thrasher, Human Gene Therapy 18:483, 2007; Engelman et al., J. Virol. 69: 2729, 1995; Nightingale et al., Mol. Therapy, 13: 1121, 2006; Brown et al., J. Virol. 73:9011 (1999); WO 2009/076524; WO 2012/141984; WO 2016/011083; McWilliams et al., J. Virol. 77: 11150, 2003; Powell et al., J. Virol. 70: 5288, 1996を参照のこと）もしくはその任意のバリアント、および/または上記のウイルスのいずれかを生成するために使用できるベクターを含む。いくつかの態様において、組換えベクターは、例えばRNAウイルスの場合、パッケージング細胞株において、ウイルスゲノムの発現を調節することができる、調節配列、例えばプロモーターまたはエンハンサー配列を含むことができる（例えば、米国特許第5,385,839号および第5,168,06

2号を参照のこと）。

【０３６３】

いくつかの態様において、組換えベクターは、発現ベクター、例えば、標的細胞、例えば対象の細胞、例えば腫瘍細胞、免疫細胞および/またはAPCに送達されたときにコードされている遺伝子産物の発現を許容する、発現ベクターである。いくつかの態様において、感染性物質に含有される組換え発現ベクターは、対象の標的細胞において、タンパク質の発現に適する条件下で、免疫調節タンパク質を発現することができる。

【０３６４】

いくつかの局面において、核酸または発現ベクターは、適切な発現制御配列に機能的に連結された免疫調節タンパク質をコードする核酸配列を含む。免疫調節タンパク質をコードする核酸配列がベクターに挿入される前か後かのいずれかのこの機能的連結に作用する方法は周知である。発現制御配列は、プロモーター、アクチベーター、エンハンサー、オペレーター、リボソーム結合部位、開始シグナル、停止シグナル、キャップシグナル、ポリアデニル化シグナル、および転写または翻訳の制御に関与する他のシグナルを含む。プロモーターは、免疫調節タンパク質をコードする核酸配列の部分に機能的に連結されることができる。いくつかの態様において、プロモーターは、標的細胞における構成的に活性なプロモーター（例えば、組織特異的な構成的に活性なプロモーターまたは他の構成的プロモーター）である。例えば、組換え発現ベクターはまた、リンパ系組織特異的な転写調節エレメント（TRE）、例えばBリンパ球、Tリンパ球、または樹状細胞特異的なTREを含み得る。リンパ系組織特異的TREは、当技術分野において公知である（例えば、Thompson et al., Mol. Cell. Biol. 12:1043-53 (1992); Todd et al., J. Exp. Med. 177:1663-74 (1993); Penix et al., J. Exp. Med. 178:1483-96 (1993) を参照のこと）。いくつかの態様において、プロモーターは、誘導物質（例えば、T細胞活性化シグナル）に応答性であり得る誘導性プロモーターである。いくつかの態様において、対象の標的細胞、例えば腫瘍細胞、免疫細胞および/またはAPCに送達される核酸は、上記の調節エレメントのいずれかに機能的に連結されることができる。

【０３６５】

いくつかの態様において、ベクターは、細菌ベクター、例えば細菌プラスミドまたはコスミドである。いくつかの態様において、細菌ベクターは、プラスミドDNAの哺乳動物細胞への細菌媒介性移送（「バクトフェクション」とも称される）を介して、標的細胞、例えば腫瘍細胞、免疫細胞および/またはAPCに送達される。いくつかの態様において、送達される細菌ベクターはまた、標的細胞における発現のための適切な発現制御配列、例えばプロモーター配列および/もしくはエンハンサー配列、または上記の任意の調節もしくは制御配列のうちのいずれかを含有する。いくつかの態様において、細菌ベクターは、感染性物質、例えば、細菌におけるコードされているバリアントポリペプチドの発現および/または分泌のための適切な発現制御配列を含有する。

【０３６６】

いくつかの態様において、本明細書において提供されるポリペプチドを合成法によって製造することもできる。固相合成は、低分子ペプチドを製造する最も費用対効果の良い方法であるので、個々のペプチドを製造する好ましい技術である。例えば、周知の固相合成技術は、保護基、リンカー、および固相支持体の使用、ならびに特定の保護および脱保護反応条件、リンカー切断条件、捕捉剤の使用、および固相ペプチド合成の他の局面を含む。次いで、ペプチドを本明細書において提供されるとおりのポリペプチドへと組み立てることができる。

【０３６７】

IV．バリアントICOSLポリペプチドおよび免疫調節タンパク質の免疫調節活性を評価する方法

いくつかの態様において、本明細書において提供されるバリアントICOSLポリペプチド（例えば、その完全長および/もしくは特異的結合断片またはコンジュゲート、スタック構築物または誘導体）は、T細胞活性化を調節する免疫調節活性を示す。いくつかの態

様において、ICOSLポリペプチドは、初代T細胞アッセイにおいて、野生型または未改変ICOSL対照と比べてIFN-γ発現を調節する。いくつかの場合では、IFN-γ発現の調節は、対照と比べて、IFN-γ発現を増加または減少させることができる。特異的結合およびIFN-γ発現を決定するアッセイは、当技術分野において周知であり、培養上清中のインターフェロン-γサイトカインレベルを測定するMLR（混合リンパ球反応）アッセイ（Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56）、SEB（ブドウ球菌エンテロトキシンB）T細胞刺激アッセイ（Wang et al., Cancer Immunol Res. 2014 Sep: 2(9):846-56）、および抗CD3 T細胞刺激アッセイ（Li and Kurlander, J Transl Med. 2010: 8: 104）を含む。

【０３６８】

いくつかの態様において、バリアントICOSLポリペプチドは、初代T細胞アッセイにおいて、野生型ICOSL対照と比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現をいくつかの態様において増加させることができ、または代替態様において減少させることができる。可溶性バリアントICOSL配列を含有する提供されるポリペプチドのいくつかの態様において、該ポリペプチドは、初代T細胞アッセイにおいて、野生型ICOSL対照と比べてIFN-γ発現を増加させることができ、代替態様においてはIFN-γ発現を減少させることができる。複数のバリアントICOSL配列を含有する提供されるポリペプチドのいくつかの態様において、該ポリペプチドは、初代T細胞アッセイにおいて、野生型ICOSL対照と比べてIFN-γ発現を増加させることができ、代替態様においてはIFN-γ発現を減少させることができる。

【０３６９】

当業者は、IFN-γ発現の増加を決定するために使用される初代T細胞アッセイのフォーマットが、IFN-γ発現の減少をアッセイするために採用されるものと異なっていることができることを認識するだろう。初代T細胞アッセイにおいてIFN-γ発現を減少させるバリアントICOSLの能力をアッセイする際に、混合リンパ球反応（MLR）アッセイを実施例6に記載のとおり使用することができる。いくつかの場合では、実施例6の記載と同じように、MLRにおけるIFN-γ発現に拮抗しそれによってその発現を減少させるバリアントICOSLの能力を決定するために、可溶性形態のバリアントICOSLを採用することができる。

【０３７０】

あるいは、初代T細胞アッセイにおいてIFN-γ発現を増加させるバリアントICOSLの能力をアッセイする際に、同時固定アッセイを実施例6に記載のとおり使用することができる。同時固定アッセイでは、TCRシグナル（いくつかの態様において、抗CD3抗体によって提供される）を、同時固定されたバリアントICOSLと併用して、ICOSL対照と比べてIFN-γ発現を増加させる能力が決定される。いくつかの場合では、実施例6の記載と同じように、MLRにおけるIFN-γ発現を作動させ、それによってその発現を増加させるバリアントICOSLの能力を決定するために、多価結合を提供する程度まで多量化された可溶性形態のバリアントICOSLを採用することができる。

【０３７１】

適切な対照の使用は、当業者に公知であるが、前述の態様において、対照は、典型的には、未改変ICOSL、例えば、バリアントICOSLが由来したまたは発生した同じ哺乳動物種由来の野生型の天然ICOSLアイソフォームの使用を伴う。ICOSおよびCD28のうちの一方または両方への結合親和性が増加するか減少するかに関係なく、バリアントICOSLは、初代T細胞アッセイにおいて、いくつかの態様において野生型ICOSL対照と比べてIFN-γ発現を増加させ、代替態様においてはIFN-γ発現を減少させる。

【０３７２】

いくつかの態様において、バリアントICOSLは、野生型または未改変ICOSL対照と比べて、IFN-γ発現（すなわち、タンパク質発現）を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはより多く増加させる。他の態様において、バリアントICOSLは、野生型または未改変ICOSL対照と比べて、IFN-γ発現

（すなわち、タンパク質発現）を少なくとも5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、またはより多く減少させる。いくつかの態様において、野生型ICOSL対照は、野生型ネズミICOSL配列から配列が変化しているバリアントICOSLに典型的に使用されるような、ネズミICOSLである。いくつかの態様において、野生型ICOSL対照は、野生型ヒトICOSL配列、例えばSEQ ID NO:32またはSEQ ID NO:196のアミノ酸配列を含むICOSL配列から配列が変化しているバリアントICOSLに典型的に使用されるような、ヒトICOSLである。

【０３７３】

V. 薬学的製剤

本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチド、免疫調節タンパク質、コンジュゲート、改変細胞または感染性物質のいずれかを含有する組成物が本明細書において提供される。薬学的組成物は、薬学的に許容し得る賦形剤をさらに含むことができる。例えば、薬学的組成物は、例えば、組成物の、pH、オスモル濃度、粘性、透明性、色、等張性、臭気、無菌性、安定性、溶解もしくは放出の速度、吸着、または浸透を調節、維持、または保存するための1つまたは複数の賦形剤を含有することができる。いくつかの局面において、当業者は、細胞を含有する薬学的組成物がタンパク質を含有する薬学的組成物と異なってよいことを理解する。

【０３７４】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、固体、例えば粉末、カプセル、または錠剤である。例えば、薬学的組成物の成分を凍結乾燥することができる。いくつかの態様において、固体薬学的組成物は、投与の前に液体中で再構成されるかまたは溶解される。

【０３７５】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、液体、例えば、水溶液（例えば、生理食塩水またはリンゲル液）に溶解されたバリアントICOSLポリペプチドである。いくつかの態様において、薬学的組成物のpHは、約4.0～約8.5（例えば、約4.0～約5.0、約4.5～約5.5、約5.0～約6.0、約5.5～約6.5、約6.0～約7.0、約6.5～約7.5、約7.0～約8.0、または約7.5～約8.5）である。

【０３７６】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、薬学的に許容し得る賦形剤、例えば充填剤、結合剤、コーティング剤、保存料、滑剤、着香料、甘味料、着色剤、溶媒、緩衝剤、キレート剤、または安定剤を含む。薬学的に許容し得る充填剤の例は、セルロース、第二リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、スクロース、ラクトース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、マルトール、アルファ化デンプン、トウモロコシデンプン、またはジャガイモデンプンを含む。薬学的に許容し得る結合剤の例は、ポリビニルピロリドン、デンプン、ラクトース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、スクロース、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、またはセルロースを含む。薬学的に許容し得るコーティング剤の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、またはゼラチンを含む。薬学的に許容し得る崩壊剤の例は、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、またはデンプングリコール酸ナトリウムを含む。薬学的に許容し得る滑剤の例は、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、またはステアリン酸を含む。薬学的に許容し得る保存料の例は、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、またはソルビン酸を含む。薬学的に許容し得る甘味料の例は、スクロース、サッカリン、アスパルテーム、またはソルビトールを含む。薬学的に許容し得る緩衝剤の例は、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、酢酸塩、リン酸塩、または酒石酸塩を含む。

【０３７７】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、生成物の制御されたまたは持続された放出のための物質、例えば注射用マイクロスフェア、生体内分解性粒子、高分子化合物（ポリ乳酸、ポリグリコール酸）、ビーズ、またはリポソームをさらに含む。

【０３７８】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、滅菌されている。滅菌は、滅菌濾過膜に通す濾過または照射によって達成してよい。組成物が凍結乾燥される場合、この方法を使用した滅菌は、凍結乾燥および再構成の前に実行してもその後に実行してもよい。非経口投与用組成物は、凍結乾燥形態で貯蔵しても溶液で貯蔵してもよい。加えて、非経口組成物は、概して、滅菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針で貫通可能なストッパーを有する静注液バッグまたはバイアル中に入れられる。

【０３７９】

いくつかの態様において、そのような膜貫通型免疫調節タンパク質を発現する改変細胞を含む、膜貫通型免疫調節タンパク質を含有する薬学的組成物が提供される。いくつかの態様において、薬学的組成物および製剤は、1つまたは複数の任意の薬学的に許容し得る担体または賦形剤を含む。そのような組成物は、緩衝液、例えば中性の緩衝食塩水、リン酸緩衝食塩水など；糖質、例えばグルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン、マンニトール；タンパク質；ポリペプチドまたはアミノ酸、例えばグリシン；酸化防止剤；キレート剤、例えばEDTAまたはグルタチオン；補助剤（例えば、水酸化アルミニウム）；および保存料を含み得る。本発明の組成物は、好ましくは、静脈内投与用に製剤化される。

【０３８０】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、免疫調節バリアントポリペプチドをコードする核酸配列を含有する感染性物質を含有する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、処置に好適である対象への投与に好適な感染性物質の用量を含有する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、ウイルスである感染性物質を、1×10^5～1×10^{12}もしくは約1×10^5～約1×10^{12}プラーク形成単位（pfu）、1×10^6～1×10^{10}pfuもしくは約1×10^6～約1×10^{10}pfu、または1×10^7～1×10^{10}pfuもしくは約1×10^7～約1×10^{10}pfuを各々包含する、例えば、少なくとも、または少なくとも約、または約、1×10^6、1×10^7、1×10^8、1×10^9、2×10^9、3×10^9、4×10^9、5×10^9pfuまたは約1×10^{10}pfuの単一または複数の投与量で含有する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、10^5～10^{10}もしくは約10^5～約10^{10}pfu/mL、例えば、5×10^6～5×10^9もしくは約5×10^6～約5×10^9、または1×10^7～1×10^9もしくは約1×10^7～約1×10^9pfu/mL、例えば、少なくとも、または少なくとも約、または約、10^6pfu/mL、10^7pfu/mL、10^8pfu/mLまたは10^9pfu/mLのウイルス濃度を含有することができる。いくつかの態様において、薬学的組成物は、細菌である感染性物質を、1×10^3～1×10^9もしくは約1×10^3～約1×10^9コロニー形成単位（cfu）、1×10^4～1×10^9cfuもしくは約1×10^4～約1×10^9cfu、または1×10^5～1×10^7cfuもしくは約1×10^5～約1×10^7cfuを各々包含する、例えば、少なくとも、または少なくとも約、または約、1×10^4、1×10^5、1×10^6、1×10^7、1×10^8または1×10^9cfuの単一または複数の投与量で含有する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、10^3～10^8もしくは約10^3～約10^8cfu/mL、例えば、5×10^5～5×10^7もしくは約5×10^5～約5×10^7、または1×10^6～1×10^7もしくは約1×10^6～約1×10^7cfu/mL、例えば、少なくとも、または少なくとも約、または約、10^5cfu/mL、10^6cfu/mL、10^7cfu/mLまたは10^8cfu/mLの細菌濃度を含有することができる。

【０３８１】

そのような製剤は、例えば、静脈内注入に好適な形態であり得る。薬学的に許容し得る担体は、1つの組織、臓器、または身体の一部から別の組織、臓器、または身体の一部への関心対象の細胞の運搬または輸送に関与する、薬学的に許容し得る材料、組成物、またはビヒクルであり得る。例えば、担体は、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、もしくは封入材料、またはそれらのいくつかの組み合わせであり得る。担体の各成分は、製剤のその他の有効成分と適合可能でなければならないという点で「薬学的に許容し得る」でなければならない。それはまた、その治療的恩恵を過度に上回る毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または任意の他の合併症のリスクを有するべきではないという意味で、直面し得るあらゆる組織、臓器、または身体の一部との接触に好適でなければな

らない。

【０３８２】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、対象に投与される。概して、薬学的組成物の投与量および投与経路は、対象のサイズおよび状態に応じて、標準的な薬務に従って決定される。例えば、最初に、細胞培養アッセイ、またはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、もしくはサルのような動物モデルのいずれかで治療有効用量を推定することができる。また、適切な濃度範囲および投与経路を決定するために動物モデルを使用してもよい。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定することができる。正確な投与量は、対象が必要とする処置に関連する要因に照らして決定されるだろう。投与量および投与は、活性化合物の十分なレベルを提供するようにまたは所望の効果を維持するように調整される。考慮され得る要因は、疾患状態の重症度、対象の総体的な健康、対象の年齢、体重、および性別、投与の時間および頻度、薬物併用、反応感度、ならびに治療への応答を含む。

【０３８３】

長期作用型薬学的組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス率に応じて、3～4日毎、毎週、または隔週で投与してよい。投薬頻度は、使用される製剤中の分子の薬物動態パラメーターに依存するだろう。典型的には、組成物は、所望の効果を達成する投与量に達するまで投与される。それゆえ、組成物を、単回用量としてもしくは複数回用量として（同じまたは異なる濃度/投与量で）経時的に、または持続注入として投与してよい。適切な投与量のさらなる改良がルーチンに行われる。適切な用量-応答データの使用を通して適切な投与量を突き止めてよい。T細胞活性化もしくは増殖、サイトカイン合成もしくは産生（例えば、TNF-α、IFN-γ、IL-2の産生）、種々の活性化マーカー（例えば、CD25、IL-2受容体）の誘導、炎症、関節の腫脹もしくは圧痛、C-反応性タンパク質の血清中レベル、抗コラーゲン抗体産生、および/またはT細胞依存性抗体応答を含む、治療効果についての多数のバイオマーカーまたは生理学的マーカーをモニタリングすることができる。

【０３８４】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、経口、経皮、吸入による、静脈内、動脈内、筋肉内、創傷部位への直接適用、手術部位への適用、腹腔内、坐剤による、皮下、皮内、経皮、噴霧による、胸膜内、脳室内、関節腔内、眼内、または髄腔内を含む、任意の経路を通して対象に投与される。

【０３８５】

いくつかの態様において、薬学的組成物の投与は、単回投与または反復投与である。いくつかの態様において、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回以上、対象に投与される。いくつかの態様において、1週間に約1回用量以上（例えば、約2回用量以上、約3回用量以上、約4回用量以上、約5回用量以上、約6回用量以上、または約7回用量以上）が与えられる。いくつかの態様において、複数回用量が、数日、数週間、数ヶ月間、または数年間にわたって与えられる。いくつかの態様において、一連の処置は、約1回用量以上（例えば、約2回用量以上、約3回用量以上、約4回用量以上、約5回用量以上、約7回用量以上、約10回用量以上、約15回用量以上、約25回用量以上、約40回用量以上、約50回用量以上、または約100回用量以上）である。

【０３８６】

いくつかの態様において、投与される薬学的組成物の用量は、対象の体重1kg当たりタンパク質約1μg以上（例えば、対象の体重1kg当たりタンパク質約2μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約5μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約10μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約25μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約50μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約100μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約250μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約500μg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約1mg以上、対象の体重1kg当たりタンパク質約2mg以上、または対象の体重1kg当たりタンパク質約5mg以上）である。

【０３８７】
いくつかの態様において、細胞組成物の治療量が投与される。典型的には、投与されるべき本発明の組成物の正確な量は、患者（対象）の、年齢、体重、腫瘍サイズ、感染または転移の範囲、および状態の個々の違いを考慮して医師が決定することができる。概して、本明細書に記載のとおりの改変細胞、例えばT細胞を含む薬学的組成物を、10^4～10^9個の細胞/kg（体重）、例えば10^5～10^6個の細胞/kg（体重）の投与量（これらの範囲内の全ての整数値を含む）で投与してよいと規定することができる。また、改変された細胞組成物、例えばT細胞組成物をこれらの投与量で複数回投与してよい。該細胞を、免疫療法において通常知られている注入技術を使用することによって投与することができる（例えば、Rosenberg et al, New Eng. J. of Med. 319: 1676, 1988 を参照のこと）。特定の患者に対する最適な投与量および処置レジメンは、医学分野の当業者が、患者の疾患の兆候をモニタリングし、それに応じて処置を調整することによって、容易に決定することができる。
【０３８８】
望ましくない免疫応答を媒介するもしくは媒介することができる免疫細胞を排除、隔離、もしくは不活性化すること；防御免疫応答を媒介するもしくは媒介することができる免疫細胞を誘導、生成、もしくは刺激すること；免疫細胞の物理的もしくは機能的特性を変化させること；またはこれらの効果の組み合わせによって、本発明の治療用組成物の投与が免疫活性を十分に調節するかどうかを決定するための多種多様な手段が公知である。免疫活性の調節の測定例は、限定されないが、免疫細胞集団の有無の検査（フローサイトメトリー、免疫組織化学、組織学、電子顕微鏡法、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用する）；シグナルに応答して増殖もしくは分化する能力または増殖もしくは分化への抵抗性を含む、免疫細胞の機能的能力の測定（例えば、T細胞増殖アッセイ、および抗CD3抗体、抗T細胞受容体抗体、抗CD28抗体、カルシウムイオノフォア、PMA（ホルボール12-ミリスタート13-アセタート）、ペプチドまたはタンパク質抗原を負荷した抗原提示細胞で刺激した後の、3H-チミジン取込に基づいたpepscan分析；B細胞増殖アッセイを使用する）；他の細胞を殺傷または溶解する能力の測定（例えば、細胞傷害性T細胞アッセイ）；サイトカイン、ケモカイン、細胞表面分子、抗体および細胞の他の産物の測定（例えば、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着アッセイ、ウェスタンブロット分析、タンパク質マイクロアレイ分析、免疫沈降分析による）；免疫細胞または免疫細胞内のシグナル伝達経路の活性化の生化学マーカーの測定（例えば、チロシン、セリンまたはトレオニンリン酸化、ポリペプチド切断、およびタンパク質複合体の形成または解離のウェスタンブロットおよび免疫沈降分析；タンパク質アレイ分析；DNAアレイまたはサブトラクティブハイブリダイザーションを使用するDNA転写プロファイリング）；アポトーシス、壊死または他の機序による細胞死の測定（例えば、アネキシンV染色、TUNELアッセイ、DNAラダリングを測定するゲル電気泳動、組織学；蛍光発生カスパーゼアッセイ、カスパーゼ基質のウェスタンブロット分析）；免疫細胞によって産生される遺伝子、タンパク質、および他の分子の測定（例えば、ノーザンブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応、DNAマイクロアレイ、タンパク質マイクロアレイ、2次元ゲル電気泳動、ウェスタンブロット分析、酵素結合免疫吸着アッセイ、フローサイトメトリー）；ならびに自己タンパク質または自己ポリペプチドが関与する自己免疫疾患、神経変性性疾患、および他の疾患の臨床症状または臨床転帰（例えば改善）の、例えば、多発性硬化症の場合には再発率または疾患重症度を測定することによる（当業者に公知の臨床スコアを使用する）、I型糖尿病の場合には血糖を、または関節リウマチの場合には関節の炎症を測定することよる、測定（臨床スコア、追加の治療法を使用する要件、機能的状態、画像研究）を含む。
【０３８９】
VI. 製造品およびキット
また、本明細書に記載の薬学的組成物を好適な包装に含む製造品が本明細書において提供される。本明細書に記載の組成物（例えば、眼科用組成物）用の好適な包装は、当技術分野において公知であり、例えば、バイアル（例えば、密封バイアル）、広口瓶（vesse

ls）、アンプル、ボトル（bottles）、ジャー、フレキシブル包装（例えば、密封マイラー（Mylar）またはプラスチック袋）などを含む。これらの製造品は、さらに滅菌および/または密封されてよい。

【０３９０】

さらに、本明細書に記載の薬学的組成物（または製造品）を含むキットが提供され、該キットは、本明細書に記載の用途のような組成物を使用する方法に関する説明書をさらに含んでよい。本明細書に記載のキットはまた、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および本明細書に記載の任意の方法を実施するための説明書を含む添付文書を含む、商業的および使用者の観点から望ましい他の材料を含んでもよい。

【０３９１】

VII. 治療用途

本明細書に記載の薬学的組成物（本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチド、免疫調節タンパク質、コンジュゲート、改変細胞および感染性物質を含む、薬学的組成物を含む）を、多種多様な治療用途、例えば疾患の治療に使用することができる。例えば、いくつかの態様において、該薬学的組成物を使用して、哺乳動物において炎症性または自己免疫性障害、がん、臓器移植、ウイルス感染、および/または細菌感染が治療される。薬学的組成物は、免疫応答を調節（例えば、増強または低減）して、疾患を治療することができる。いくつかの態様において、提供される方法は、本明細書に記載のバリアントICOSLポリペプチド、免疫調節タンパク質、コンジュゲート、改変細胞および感染性物質の治療投与に適用可能である。提供される開示を考慮して、望まれる免疫応答の調節のタイプ（例えば、増強または低減）に応じて適応症のためのフォーマットを選択することは、当業者のレベルの範囲内である。

【０３９２】

いくつかの態様において、例えば、がん、ウイルス感染、または細菌感染の治療において有用であることができる、免疫応答を刺激する本明細書において提供される薬学的組成物が投与される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、その同族結合パートナーCD28またはICOSのアゴニスト活性を示しかつ/またはCD28もしくはICOSを介して共刺激シグナル伝達を刺激もしくは開始するフォーマットのバリアントICOSLポリペプチドを含有する。そのような治療用途に関連して使用するためのICOSLポリペプチドの例示的なフォーマットは、例えば、バリアントICOSLポリペプチドおよび腫瘍抗原（例えば、Nkp30または親和性が改変されたバリアント）に結合するIgSFドメインまたはそのバリアント(「腫瘍局在化IgSFドメインとも呼ばれる）の免疫調節タンパク質または「スタック」、腫瘍標的化部分（腫瘍局在化部分とも呼ばれる）に連結されたバリアントICOSLポリペプチドを含有するコンジュゲート、膜貫通型免疫調節タンパク質を発現する改変細胞、または膜貫通型免疫調節タンパク質をコードする核酸分子を含む感染性物質であって、例えば、膜貫通型免疫調節タンパク質の感染細胞（例えば、腫瘍細胞またはAPC、例えば、樹状細胞）における発現のためのものを含む。

【０３９３】

いくつかの態様において、該薬学的組成物を使用して、哺乳動物がん細胞（例えば、ヒトがん細胞）の成長を阻害することができる。がんを治療する方法は、本明細書に記載の薬学的組成物のいずれかの有効量を、がんを有する対象に投与する工程を含むことができる。該薬学的組成物の有効量を投与して、がんの進行を阻害、停止、または反転させることができる。

【０３９４】

本明細書に記載の薬学的組成物および治療法によって治療できるがんは、限定されないが、黒色腫、膀胱がん、血液悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、骨髄腫）、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん（腺がん）、大腸がん、肺がん（小細胞肺がんおよび非小細胞肺がん）、脾臓がん、胸腺もしくは血液細胞のがん（すなわち、白血病）、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん、筋骨格がん、頭頸部がん、消化器がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんを含む。いくつかの態様において、がん

は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、がんは、黒色腫、肺がん、膀胱がん、および血液悪性腫瘍から選択される。いくつかの態様において、がんは、リンパ腫、リンパ性白血病、骨髄性白血病、子宮頸がん、神経芽細胞腫、または多発性骨髄腫である。

【０３９５】

ヒトがん細胞を、インビボまたはエクスビボで処置することができる。ヒト患者のエクスビボ処置では、がん細胞を含有する組織または体液を体外で処置し、次いで、組織または体液を患者に再導入して戻す。いくつかの態様において、がんは、治療用組成物の患者への投与によって、ヒト患者においてインビボ処置される。

【０３９６】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、単剤療法として（すなわち、単一の薬剤として）、または組み合わせ療法として（すなわち、1つまたは複数の追加の抗がん剤、例えば化学療法剤、がんワクチン、または免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて）投与される。いくつかの態様において、薬学的組成物をまた、放射線療法と共に投与することもできる。

【０３９７】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、免疫応答を抑制し、これは、炎症性もしくは自己免疫性障害、または臓器移植の治療において有用であることができる。いくつかの態様において、薬学的組成物は、その同族結合パートナーCD28もしくはICOSのアンタゴニスト活性を示しかつ/またはCD28もしくはICOSを介して共刺激シグナル伝達を遮断もしくは阻害するフォーマットのバリアントICOSLポリペプチドを含有する。そのような治療用途に関連して使用するためのICOSLポリペプチドの例示的なフォーマットは、例えば、可溶性であるバリアントICOSLポリペプチド（例えば、バリアントICOSL-Fc融合タンパク質）、Fc融合体であるその可溶性形態を含む、バリアントICOSLポリペプチドおよび別のIgSFドメインの免疫調節タンパク質または「スタック」、分泌性免疫調節タンパク質を発現する改変細胞、または分泌性免疫調節タンパク質をコードする核酸分子を含む感染性物質であって、例えば分泌性免疫調節タンパク質の感染細胞（例えば、腫瘍細胞またはAPC、例えば、樹状細胞）における発現および分泌のためのものを含む。

【０３９８】

いくつかの態様において、炎症性または自己免疫性障害は、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植手術、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である。

【０３９９】

いくつかの態様において、本明細書に記載の薬学的組成物によって治療できる炎症性および自己免疫性障害は、アジソン病、アレルギー、円形脱毛症、アルツハイマー病、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群（ヒューズ症候群）、喘息、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、無精子症、ベーチェット病、ベルガー病、水疱性類天疱瘡、心筋症、心血管疾患、セリアックスプルー/シリアック病、慢性疲労免疫異常症侯群（CFIDS）、慢性特発性多発性神経炎、慢性炎症性脱髄性多発神経根筋障害（CIPD）、慢性再発性多発ニューロパチー（ギラン・バレー症候群）、チャーグ・ストラウス症候群（CSS）、瘢痕性類天疱瘡、寒冷凝集素症（CAD）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、CREST症候群、クローン病、皮膚炎、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、円板状ループス、湿疹、後天性表皮水疱症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、眼球突出、線維筋痛症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎症、免疫増殖性疾患もしくは障害、炎症性腸疾患（IBD）、間質性肺疾患、若年性関節炎、若年性特発性関節炎（JIA）、川崎病、ランバート・イートン筋無力症症候群、扁平苔癬、ループス腎炎、リンパ球性下垂体炎

（lymphoscytic lypophisitis）、メニエール病、ミラーフィッシャー症候群/急性散在性脳脊髄神経根障害（acute disseminated encephalomyeloradiculopathy）、混合結合組織病、多発性硬化症（MS）、筋肉リウマチ、筋痛性脳脊髄炎（ME）、重症筋無力症、眼炎症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血（pernicious anaemia）、結節性多発動脈炎、多発軟骨炎、多腺性症候群（polyglandular syndromes）（ホイッタカー症候群）、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、原発性無γグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変/自己免疫性胆管症、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群/反応性関節、再狭窄、リウマチ熱、リウマチ性疾患、サルコイドーシス、シュミット症候群、強皮症、シェーグレン症候群、スティッフマン症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症、高安動脈炎、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、甲状腺炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、間質性腸疾患またはウェゲナー肉芽腫症である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫性障害は、間質性腸疾患、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、および乾癬から選択される。

【０４００】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、自己免疫病態を調節するために投与される。例えば、免疫応答を抑制することは、レシピエントによるドナーからの、組織、細胞、または臓器移植の拒絶反応を阻害するための方法において有益であることができる。したがって、いくつかの態様において、本明細書に記載の薬学的組成物は、移植片関連または移植関連疾患または障害、例えば移植片対宿主疾患（GVHD）を制限または防止するために使用される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、移植されたまたはグラフト化された骨髄、臓器、皮膚、筋肉、ニューロン、膵島、または実質細胞の自己免疫拒絶反応を抑制するために使用される。

【０４０１】

本明細書に記載の改変細胞を含む薬学的組成物および方法を、養子細胞移入適用において使用することができる。いくつかの態様において、改変細胞を含む細胞組成物を、関連する方法において使用して、例えば、免疫活性を、例えば、哺乳動物がんの治療、または他の態様において自己免疫性障害の治療への免疫療法アプローチにおいて調節することができる。採用される方法は、概して、本発明のTIPと哺乳動物細胞とを、親和性改変IgSFドメインの特異的結合および哺乳動物細胞の免疫活性の調節に許容的な条件下で、接触させる工程を含む。いくつかの態様において、免疫細胞（例えば、腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）、T細胞（$CD8^+$または$CD4^+$T細胞を含む）、またはAPC）は、本明細書に記載のとおりの膜タンパク質としておよび/または可溶性バリアントICOSLポリペプチド、免疫調節タンパク質、もしくはコンジュゲートとして発現するように改変される。次いで、改変細胞を、免疫活性の調節が望まれるAPC、第二のリンパ球または腫瘍細胞のような哺乳動物細胞と、哺乳動物細胞において免疫活性を調節することができるような哺乳動物細胞上のカウンター構造体への親和性改変IgSFドメインの特異的結合を許容する条件下で接触させることができる。細胞をインビボまたはエクスビボで接触させることができる。

【０４０２】

いくつかの態様において、改変細胞は自家細胞である。他の態様において、細胞は同種細胞である。いくつかの態様において、細胞は、それが単離された哺乳動物に再注入される自家改変細胞である。いくつかの態様において、細胞は、哺乳動物に注入される同種改変細胞である。いくつかの態様において、細胞を、患者の血液または腫瘍から採取し、ポリペプチド（例えば、本明細書に記載のとおりのバリアントICOSLポリペプチド、免疫調節タンパク質、またはコンジュゲート）を発現するよう改変し、インビトロ培養系で（例えば、細胞を刺激することによって）拡大培養し、そして、患者に再注入して腫瘍破壊を媒介させる。いくつかの態様において、該方法は、TIPを発現する細胞（例えば、T細胞）を患者に注入して戻す養子細胞移入によって実施される。いくつかの態様において、本発明の治療用組成物および方法は、リンパ腫、リンパ性白血病、骨髄性白血病、子宮頸がん、神経芽細胞腫、または多発性骨髄腫のようながんの哺乳動物患者の治療において使

用される。
【０４０３】
VIII．例示的態様
提供される態様としては、以下の態様が挙げられる。
1．IgVドメインもしくはその特異的結合断片、IgCドメインもしくはその特異的結合断片、または両方を含む、バリアントICOSリガンド（ICOSL）ポリペプチドであって、SEQ ID NO:32を基準に10、11、13、16、18、20、25、27、30、33、37、38、42、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、75、77、78、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、111、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、148、151、152、153、154、155、156、158、161、164、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227から選択される位置に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、
バリアントICOSLポリペプチド。
2．前記未改変ICOSLが、哺乳動物ICOSLまたはその特異的結合断片である、態様1のバリアントICOSLポリペプチド。
3．前記未改変ICOSLが、ヒトICOSLまたはその特異的結合断片である、態様2のバリアントICOSLポリペプチド。
4．前記未改変ICOSLが、
（i）SEQ ID NO:32に示されるアミノ酸配列；(ii）SEQ ID NO:32に対して少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列；あるいは（iii）それらの一部分であって、IgVドメインもしくはIgCドメインまたはそれらの特異的結合断片または両方を含む、部分
を含む、態様1～3のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
5．前記IgVドメインまたはIgCドメインの特異的結合断片が、少なくとも50、60、70、80、90、100、110アミノ酸、またはそれより多いアミノ酸の長さを有するか；または
前記IgVドメインの特異的結合断片が、SEQ ID NO:5の19～129番目のアミノ酸として示されるIgVドメインの長さの少なくとも80％の長さを含み、かつ/または、前記IgCドメインの特異的結合断片が、SEQ ID NO:5の141～227番目のアミノ酸として示されるIgCドメインの長さの少なくとも80％の長さを含む、
態様1～4のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
6．最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を含む、態様1～5のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
7．SEQ ID NO:32またはその特異的結合断片に対して少なくとも85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、または99％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、態様1～6のいずれかのバリアントICOSL。
8．前記未改変ICOSLと比較して変化した、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに対する結合性を示す、態様1～7のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
9．前記未改変ICOSLと比較して変化した、ICOSまたはCD28のエクトドメインに対する結合性を示す、態様1～8のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
10．前記変化した結合性が、変化した結合親和性および/または変化した結合選択性である、態様8または態様9のバリアントICOSLポリペプチド。
11．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

M10V, M10I, V11E, S13G, E16V, S18R,
A20V, S25G, F27S, F27C, N30D, Y33del, Q37R, K42E, T43A, Y47H, N52H, N52D, N52Q,
N52S, N52Y, N52K, S54A, S54P, N57D, N57Y, R61S, R61C, Y62F, L67P, A71T, G72R,
L74Q, R75Q, D77G, F78L, L80P, N84Q, E90A, K92R, F93L, H94E, H94D, L96F, L96I, V97A,
L98F, S99G, Q100R, Q100K, Q100P, L102R, G103E, V107A, V107I, S109G, S109N, V110D,
V110N, V110A, E111del, T113E, H115Q, H115R, V116A, A117T, N119Q, F120I, F120S,
S121G, V122A, V122M, S126T, S126R, H129P, S130G,S132F, Q133H, E135K, F138L, T139S,
C140del, S142F,I143V, I143T, N144D, Y146C, V151A, Y152C, Y152H,W153R, I154F,
N155H, N155Q, K156M, D158G, L161P, L161M, L166Q, N168Q, F172S, L173S, M175T,
T190A, T190S, S192G, V193M, N194D, C198R, N201S, L203P, L203F, N207Q, L208P,
V210A, S212G, D217V, I218T, I218N, E220G, R221G, R221I, I224V, T225A, N227K

またはその保存的アミノ酸置換から選択される、態様１～１０のいずれかのバリアントＩＣＯＳＬポリペプチド。

１２．前記１つまたは複数のアミノ酸改変が、

N52Y/N57Y/F138L/L203P,
N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140D/T225A,
N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N52H/S99G, N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C,
N52S/Y152C, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C, N52Y/N57Y/H129P/C198R,
N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52D/S54P, N52K/L208P, N52S/Y152H, N52D/V151A,
N52H/I143T, N52S/L80P, F120S/Y152H/N201S, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G,
N52D/Q133H, N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R,
N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S, N52H/F78L/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D, N52H/N57Y/R75Q/Q100R/V110D, N52H/N57Y/Q100R,
N52H/N57Y/L74Q/Q100R/V110D, N52H/Q100R, N52H/S121G,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V122A, N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/N57Y, N52S/F120S,
N52S/V97A, N52S/G72R, N52S/A71T/A117T, N52S/E220G, Y47H/N52S/V107A/F120S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/V116A/L161M/F172S/S192G/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
N52S/H94E/L96I/S109N/L166Q, S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T, N52S/H94E/L96I/V122M,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
M10V/S18R/N30D/N52S/S126R/T139S/L203F, S25G/N30D/N52S/F120S/N227K,
N30D/N52S/L67P/Q100K/D217G/R221K/T225S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/A117T/T190S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R,
N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,

M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M,C198R,
N52H/N57Y/R61C/Y62F/Q100R/V110N/F120S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/N144D/F172S/C198R, N52S/H94E/L98F/Q100R, N52S/E90A,
N30D/K42E/N52S, N52S/F120S/I143V/I224V, N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D, N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R,
N52H/ N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D, E111del,
Y33del, N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R,
N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D, N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R,
N52S/F120S/N227K, N52S/A71T/A117T/T190A/C198R,
T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S, N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52D, N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q,
N168Q/N207Q, N52Q/N168Q, N84Q/N207Q, N155Q/N207Q, N119Q/N168Q, N119Q/N207Q,
N119Q/N155Q, N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N84Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N207Q, N84Q/N155Q/N168Q, N84Q/N168Q/N207Q, N84Q/N155H/N207Q,
N155Q/N168Q/N207Q, N119Q/N155Q/N168Q, N119Q/N168Q/N207Q, N84Q/N119Q/N207Q,
N119Q/N155H/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q,
N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q, N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N155Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q, N84Q/N155Q/N168Q/N207Q,
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q, F138L/L203P,
N52Y/F138L/L203P, N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, Q100R/F138L,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,

N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,
N30D/K42E N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R,またはN52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

の中から選択される、態様1～11のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

13．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52、57、100、110、または198から選択される位置に対応する、態様1～12のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

14．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
N52H, N52D, N52Q, N52S, N52K, S54A, S54P, N57Y, Q100P, Q100R, V110A, V110D, C198R

またはその保存的アミノ酸置換から選択される、態様1～13のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

15．
V11E, E16V, N30D, K42E, N52H, N52S,
N52Y,N57Y, E90A, H94E, L96I, L98F, Q100R, Q100P, V110A, V110D, H115R, F120S,
V122A, F138L, I143V, K156M, K156R, F172S, N194D, C198R, L203P, V210A, R221I, I224V

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含む、態様1～14のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

16．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が
N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52H/N57Y/Q100R/V122A,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52Y/N57Y/F138L/L203P,
V11E/N30D/N52H/N57Y/H94E/L96I/L98F/N194D/V210A/I218T,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52H/N57Y/Q100R, N52H/Q100R,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/V152C/K156M/C198R, N30D/K42E/N52S,
N52S/F120S/I143V/I224V, N52S/E90A, N52H/N57Y/V110A/C198R/R221I,
N52H/N57Y/Q100P,または N52S/N194D

である、態様1～14のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

17．前記IgVドメインまたはその特異的断片および前記IgCドメインまたはその特異的断片を含む、態様1～16のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

18．SEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:109～142、239、280～325、364～381、387

～424、427～433、435～470のうちのいずれかもしくはその特異的結合断片に対して少なくとも95％の配列同一性を示しかつ1つまたは複数のアミノ酸置換を含有するアミノ酸配列を含む、態様1～17のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

19．前記IgVドメインまたはその特異的結合断片を含む、態様1～18のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

20．前記IgVドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である、態様1～19のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

21．前記IgCドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリアントICOSLポリペプチドの唯一のICOSL部分である、態様1～18のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

22．SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に示されるアミノ酸配列、SEQ ID NO:197～199、201～208、210、212、240、326～340、382～386、425～426、および434のうちのいずれかまたはその特異的結合断片に対して少なくとも95％の配列同一性を示しかつ1つまたは複数のアミノ酸置換を含有するアミノ酸配列を含む、態様1～20のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

23．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOS、CD28、またはCTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～22のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

24．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～23のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

25．前記未改変ICOSLと比較して各々向上した親和性で、ICOSのエクトドメインおよびCD28のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～24のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

26．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、CD28のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～24のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

27．前記CD28のエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、または60倍より大きく向上している、態様1～26のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

28．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、ICOSのエクトドメインに特異的に結合する、態様1～24のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

29．前記ICOSのエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している、態様1～25および28のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

30．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52、54、または57から選択される位置に対応する、態様1～29のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

31．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、N52H、N52D、N52Q、N52S、N52Y、N52K、S54A、S54P、N57Y、またはその保存的アミノ酸置換から選択される、態様1～30のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

32．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、52または57から選択される位置に対応する、態様1～31のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

33．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、N52H、N52D、N52S、N52K、またはN57Yから選択される、態様1～31のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

34．

N52H, N52D, N52S,

N52Y, N52K, S54A, S54P, N57Y, R75Q, L80P, K92R, S99G, H94D, L96F, L98F, S99G,

Q100R, Q100P, G103E, T113E, F120S, H129P, S130G, Q133H, F138L, C140D, C140del,

I143T, Y146C, V151A, Y152C, Y152H, D158G, L161P, C198R, N201S, L203P, L208P もしくは

T225A

またはその保存的アミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変をさらに含む、態様25～29および態様33のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

35．前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

N52Y/N57Y/F138L/L203P,
N52H/N57Y/Q100P, N52S/Y146C/Y152C, N52H/C198R, N52H/C140del/T225A,
N52H/C198R/T225A, N52H/K92R, N57Y/Q100P, N52S/C198R, N52Y/N57Y/Y152C,
N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/T113E, N52S/S54P, N52K/L208P,
N52S/Y152H, N52H/I143T, N52S/R75Q/L203P, N52S/D158G, N52D/Q133H, N52H/
N57Y/Q100R/V110D/C198R/S212G, N52H/N57Y/Q100R/C198R, N52S/N194D,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/V110D/H115R/C198R, N52S/S54P, T38P/N52S/N57D,
N52H/C140del/T225A, N52H/F78L/Q100R/C198R, N52H/N57Y/R75Q/Q100P/V110D,
N52H/N57Y/L74Q/V110D/S192G, N52H/S121G/C198R, N52S/F120S/N227K,
N52S/A71T/A117T/T190A/C198R, T43A/N52H/N57Y/L74Q/D89G/V110D/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/S132F/M175T,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/I154F/C198R/R221G, N52Q/N207Q, N52Q/N168Q,
N52Q/N84Q, N52Q/N119Q, N52Q/N84Q/N168Q, N52Q/N84Q/N207Q,
N52Q/N119Q/N155Q, N52H/N84Q/N119Q, N52H/N84Q, N52H/N84Q/N168Q,
N52H/N84Q/N207Q, N52H/N84Q/N168Q/N207Q, N52Q/N84Q/N155Q, N52Q/N84Q/N168Q,
N52Q/N84Q/N155Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N168Q, N52Q/N84Q/N119Q/N207Q,
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q, N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q, N52Y/F138L/L203P,
N57Y/Q100R/C198R, N57Y/F138L/L203P, N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R, N52H/V122A/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D, N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R, N52H/N57Y/H115R, N52H/N57Y/Q100R/H115R,
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V, N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S,
N52H/N57Y/Q100R/F172S, N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S,
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S, N52Y/N57Y/Q100P/F172S,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R,
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R, N52S/E90A/H115R,

N30D/K42E/N52S/H115R, N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I,
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R, N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D,
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R, N52S/H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/C198R,
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R, N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R,
N52H/N57Y/Q100P/H115R, N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R, N52H/Q100R/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S, N52H/Q100R/ F172S/C198R,
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R, またはN52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R

の中から選択される、態様1～34のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

36. 前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、
N52H/N57Y/F138L/L203P,
N52H/N57Y/Q100P, N52H/K92R, N52H/C140del/T225A, N52H/C198R/T225A, N52H/K92R,
N57Y/Q100P, N52Y/N57Y/H129P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52K/L208PまたはN52H/I143T

から選択される、態様1～35のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

37. 前記1つまたは複数のアミノ酸置換が、
N57Y/Q100P, N52S/S130G/Y152C,
N52S/Y152C, N52Y/N57Y/Y152C, N52H/L161P/C198R, N52H/L161P/C198R, N52S/L80P,
A20V/N52H/N57Y/Q100R/S109G, N52H/N57Y/R61S/Q100R/V110D/L173S,
N52H/N57Y/Q100R/V107I/V110D/S132F/I154F/C198R/R221G,
Q37R/N52H/N57Y/Q100R/V110N/S142F/C198R/D217V/R221G,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/C198R, F27S/N52H/N57Y/V110N,
S18R/N52S/F93L/I143V/R221G, A20T/N52D/Y146C/Q164L,
N52H/N57Y/H94E/L96I/F120I/S126T/W153R/I218N,
N52H/N57Y/Q100R/V110D/F172S/C198R,
S25G/F27C/N52H/N57Y/Q100R/V110D/E135K/L173S/C198R, または
M10I/S13G/N52H/N57Y/D77G/V110A/H129P/I143V/F172S/V193M/C198R

から選択される、態様1～34のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

38. 前記未改変ICOSLと比較して向上した選択性で、ICOS、CD28、またはCTLA4のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～37のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

39. 前記選択性の向上が、ICOS、CD28、およびCTLA4の中から選択される1つの同族結合パートナーに対する前記バリアントポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの別のものに対する該バリアントポリペプチドの結合性との比率が、該1つの同族結合パートナーに対する前記未改変ICOSLポリペプチドの結合性と、該同族結合パートナーのうちの該別のものに対する該未改変ICOSLポリペプチドの結合性との比率と比較して大きいことを含む、態様38のバリアントICOSLポリペプチド。

40. 前記比率が、少なくともまたは少なくとも約1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、またはそれ以上大きい、態様39のバリアントICOSLポリペプチド。

41．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSまたはCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSまたはCD28のうちの他方のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～40のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

42．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合する、態様41のバリアントICOSLポリペプチド。

43．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性でCD28のエクトドメインに特異的に結合し、かつ、前記未改変ICOSLと比較して低下した親和性でICOSのエクトドメインに特異的に結合する、態様41のバリアントICOSLポリペプチド。

44．アミノ酸置換N52S/R75Q/L203PまたはN30D/K42E/N52Sを含む、態様1～43のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

45．前記未改変ICOSLと比較して向上した親和性で、CTLA-4のエクトドメインに特異的に結合する、態様1～40のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

46．前記CTLA-4のエクトドメインに対する向上した親和性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、60倍、または70倍より大きく向上している、態様45のバリアントICOSLポリペプチド。

47．ICOSがヒトICOSである、態様8～46のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

48．CD28がヒトCD28である、態様8～47のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

49．前記結合性が、前記未改変ICOSLと比較して1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、または50倍より大きく変化（向上または低下）している、態様1～48のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

50．可溶性タンパク質である、態様1～49のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

51．多量体化ドメインに連結されている、態様1～50のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

52．多量体化ドメインに連結された第一のバリアントICOSLポリペプチドと、多量体化ドメインに連結された第二のバリアントICOSLポリペプチドとを含む多量体ポリペプチド、任意で二量体ポリペプチドである、態様1～51のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

53．前記第一のバリアントICOSLポリペプチドおよび前記第二のバリアントICOSLポリペプチドが、同じであるかまたは異なる、態様52のバリアントICOSLポリペプチド。

54．前記多量体化ドメインが、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである、態様51～53のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

55．前記ポリペプチドの生物学的半減期を延長させる部分に連結されている、態様1～54のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

56．エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントに連結されている、態様1～55のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

57．前記Fcドメインが、哺乳動物、任意でヒトのものであるか；または
前記バリアントFcドメインが、哺乳動物、任意でヒトのものである未改変Fcドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、
態様54～56のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

58．前記Fcドメインまたはそのバリアントが、SEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:226もしくはSEQ ID NO:227に対して少なくとも85％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、態様54、56、および57のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

59．前記Fcドメインが、各々EUナンバリングによる

E233P, L234A, L234V, L235A, L235E, G236del, G237A, S267K, R292C, N297GおよびV302Cの中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、態様54および56～58のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

60．前記Fcドメインが、EUナンバリングによるアミノ酸改変C220Sを含む、態様54および56～59のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

61．前記Fcドメインが、SEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO:474、476、477、478のうちのいずれかに対して少なくとも85％の配列同一性を示しかつ低下したエフェクター機能を示すアミノ酸配列を含む、態様54および56～60のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

62．リンカー、任意でG4Sリンカーを介して間接的に前記多量体化ドメインまたはFcに連結されている、態様51～61のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

63．前記バリアントICOSLポリペプチドの細胞外ドメイン（ECD）またはその特異的結合断片に連結された膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質である、態様1～49のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

64．前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO:5の257～277番目の残基として示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:5の257～277番目の残基に対して少なくとも85％の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む、態様63のバリアントICOSLポリペプチド。

65．前記膜貫通ドメインに連結された細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含む、態様63または態様64のバリアントICOSLポリペプチド。

66．前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO:5の278～302番目の残基として示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:5の278～302番目の残基に対して少なくとも85％の配列同一性を示すその機能的バリアントを含む、態様65のバリアントICOSLポリペプチド。

67．SEQ ID NO:494～503のいずれかに示されるアミノ酸配列またはSEQ ID NO:494～503のいずれかに対して少なくとも85％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、態様63～66のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

68．インビトロ初代T細胞アッセイにおいて、前記未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を増加させる、態様1～67のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

69．インビトロ初代T細胞アッセイにおいて、前記未改変ICOSLと比べてIFN-γ（インターフェロン-γ）発現を減少させる、態様1～68のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

70．脱グリコシル化されている、態様1～51のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。

71．免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ドメインを含む第二のポリペプチドに連結された態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

72．前記IgSFドメインが、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、親和性が改変されており、かつ、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する変化しした結合性を示す、態様71の免疫調節タンパク質。

73．前記IgSFドメインが、未改変または野生型IgSFドメインと比較して、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対する向上した結合性を示す、態様72の免疫調節ポリペプチド。

74．前記バリアントICOSLポリペプチドが、第一のICOSLバリアントポリペプチドであり、前記第二のポリペプチドのIgSFドメインが、態様1～70のいずれかの第二のバリアントICOSLポリペプチドに由来するIgSFドメインであり、該第一および第二のICOSLバリアントが、同じであるかまたは異なる、態様71～73のいずれかの免疫調節ポリペプ

チド。
75. 前記バリアントICOSLポリペプチドが、CD28またはICOSに特異的に結合することができ、前記第二のポリペプチドのIgSFドメインが、該ICOSLバリアントポリペプチドが特異的に結合するもの以外の同族結合パートナーに結合することができる、態様71～74のいずれかの免疫調節タンパク質。
76. 前記IgSFドメインが、B7ファミリーのメンバー由来である、態様75の免疫調節ポリペプチド。
77. 前記IgSFドメインが、腫瘍上に発現するリガンドに結合する腫瘍局在化部分である、態様71～73および75のいずれかの免疫調節ポリペプチド。
78. 前記リガンドがB7H6である、態様77の免疫調節ポリペプチド。
79. 前記IgSFドメインがNKp30由来である、態様77または態様78の免疫調節ポリペプチド。
80. 前記IgSFドメインが、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む、態様71～79のいずれかの免疫調節ポリペプチド。
81. 前記バリアントICOSLポリペプチドが、IgVドメインであるかまたはIgVドメインを含む、態様71～80のいずれかの免疫調節ポリペプチド。
82. 前記バリアントICOSLポリペプチドまたは前記IgSFドメインを含む第二のポリペプチドのうちの一方または両方に連結された多量体化ドメインを含む、態様71～81のいずれかの免疫調節タンパク質。
83. 前記多量体化ドメインが、エフェクター機能が低下しているFcドメインまたはそのバリアントである、態様82の免疫調節タンパク質。
84. 二量体である、態様71～83のいずれかの免疫調節タンパク質。
85. ホモ二量体である、態様84の免疫調節タンパク質。
86. ヘテロ二量体である、態様84の免疫調節タンパク質。
87. ある部分に連結された、態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチドまたは態様71～86のいずれかの免疫調節ポリペプチドを含む、コンジュゲート。
88. 前記部分が、細胞の表面上の分子に特異的に結合する標的化部分である、態様87のコンジュゲート。
89. 前記標的化部分が、免疫細胞の表面上の分子に特異的に結合する、態様88のコンジュゲート。
90. 前記免疫細胞が、抗原提示細胞またはリンパ球である、態様89のコンジュゲート。
91. 前記標的化部分が、腫瘍の表面上の分子に結合する腫瘍局在化部分である、態様88のコンジュゲート。
92. 前記部分が、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子またはナノ粒子である、態様87～91のいずれかのコンジュゲート。
93. 前記部分が、抗体または抗原結合断片である、態様87～92のいずれかのコンジュゲート。
94. 二価、四価、六価、または八価である、態様87～93のいずれかのコンジュゲート。
95. 態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチドまたは態様71～86のいずれかの免疫調節ポリペプチドをコードする、核酸分子。
96. 合成核酸である、態様95の核酸分子。
97. cDNAである、態様95または態様96の核酸分子。
98. 態様95～97のいずれかの核酸分子を含む、ベクター。
99. 発現ベクターである、態様98のベクター。
100. 哺乳動物発現ベクターまたはウイルスベクターである、態様98または態様99のベクター。
101. 態様102または態様103のベクターを含む、細胞。
102. 哺乳動物細胞である、態様101の細胞。
103. ヒト細胞である、態様101または態様102の細胞。

104. バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を生産する方法であって、態様95～97のいずれかの核酸分子または態様98～100のいずれかのベクターを、宿主細胞において該タンパク質が発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。

105. 前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を前記細胞から単離または精製する工程をさらに含む、態様104の方法。

106. バリアントICOSLバリアントポリペプチドを発現する細胞を改変する方法であって、態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチドまたは態様71～86のいずれかの免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を、宿主細胞において該ポリペプチドが発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。

107. 態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド、態様71～86のいずれかの免疫調節ポリペプチド、態様95～97のいずれかの核酸分子、または態様98～100のいずれかのベクターを含む、改変細胞。

108. 前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、シグナルペプチドを含む、態様107の改変細胞。

109. 前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含まず、かつ/または、前記細胞の表面上には発現しない、態様107または態様108の改変細胞。

110. 前記バリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、前記改変細胞から分泌される、態様107～109のいずれかの改変細胞。

111. 膜貫通ドメインを含みかつ/または態様63～67のいずれかの膜貫通型免疫調節タンパク質である、バリアントICOSLポリペプチドを含む、態様107または態様108の改変細胞。

112. 前記バリアントICOSLポリペプチドが、前記細胞の表面上に発現する、態様107、態様108または態様111の改変細胞。

113. 免疫細胞である、態様112の改変細胞。

114. 前記免疫細胞が、抗原提示細胞（APC）またはリンパ球である、態様113の改変細胞。

115. 初代細胞である、態様107～114のいずれかの改変細胞。

116. 哺乳動物細胞である、態様107～115のいずれかの改変細胞。

117. ヒト細胞である、態様107～116のいずれかの改変細胞。

118. 前記リンパ球がT細胞である、態様107～117のいずれかの改変細胞。

119. 前記APCが人工APCである、態様114の改変細胞。

120. キメラ抗原受容体（CAR）または改変されたT細胞受容体をさらに含む、態様107～119のいずれかの改変細胞。

121. 態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチドまたは態様71～86のいずれかの免疫調節ポリペプチドをコードする核酸分子を含む、感染性物質。

122. 前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含まず、かつ/または、それを発現する細胞の表面上には発現しない、態様121の感染性物質。

123. 前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節ポリペプチドが、それを発現する細胞から分泌される、態様121または態様122の感染性物質。

124. 前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドが、膜貫通ドメインを含む、態様121の感染性物質。

125. 前記コードされているバリアントICOSLポリペプチドが、それを発現する細胞の表面上に発現する、態様107、態様108、または態様111の改変細胞。

126. 細菌またはウイルスである、態様121～125のいずれかの感染性物質。

127. 前記ウイルスが腫瘍溶解性ウイルスである、態様126の感染性物質。

128. 前記腫瘍溶解性ウイルスが、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口腔ウイルス（Vesticular Stomatic virus）

、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、パルボウイルス、麻疹ウイルス、水疱性口内炎ウイルス（vesticular stomatitis virus）（VSV）、コクサッキーウイルス、またはワクシニアウイルスである、態様127の感染性物質。

129．前記ウイルスが、樹状細胞（DC）を特異的に標的化し、かつ/または、樹状細胞指向性である、態様126の感染性物質。

130．前記ウイルスが、改変されたシンドビスウイルスエンベロープ産物で偽型化されたレンチウイルスベクターである、態様129の感染性物質。

131．標的細胞の死をもたらすかまたは免疫応答を増強もしくは強化することができるさらなる遺伝子産物をコードする核酸分子をさらに含む、態様121～130のいずれかの感染性物質。

132．前記さらなる遺伝子産物が、抗がん剤、抗転移剤、抗血管新生剤、免疫調節分子、免疫チェックポイント阻害剤、抗体、サイトカイン、成長因子、抗原、細胞傷害性遺伝子産物、アポトーシス促進性遺伝子産物、抗アポトーシス性遺伝子産物、細胞マトリックス分解性遺伝子、組織再生のための遺伝子、またはヒト体細胞の多能性へのリプログラミングのための遺伝子から選択される、態様131の感染性物質。

133．態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド、態様71～86のいずれかの免疫調節タンパク質、態様87～94のいずれかのコンジュゲート、態様107～120のいずれかの改変細胞、または態様121～132のいずれかの感染性物質を含む、薬学的組成物。

134．薬学的に許容し得る賦形剤を含む、態様133の薬学的組成物。

135．滅菌されている、態様123または134の薬学的組成物。

136．態様133～135のいずれかの薬学的組成物をバイアル中に含む、製造品。

137．前記バイアルが密閉されている、態様136の製造品。

138．態様133～135のいずれかの薬学的組成物と使用説明書とを含む、キット。

139．態様136および137の製造品と使用説明書とを含む、キット。

140．対象における免疫応答を調節する方法であって、態様133～135のいずれかの薬学的組成物を該対象に投与する工程を含む、方法。

141．対象における免疫応答を調節する方法であって、態様107～120のいずれかの改変細胞を投与する工程を含む、方法。

142．前記改変細胞が、前記対象にとって自家である、態様141の方法。

143．前記改変細胞が、前記対象にとって同種である、態様141の方法。

144．前記免疫応答の調節が、前記対象における疾患または病態を治療する、態様140～143のいずれかの方法。

145．前記免疫応答が増強される、態様140～144のいずれかの方法。

146．腫瘍局在化部分に連結されたバリアントICOSLポリペプチドを含む免疫調節タンパク質またはコンジュゲートが前記対象に投与される、態様140、144、および145のいずれかの方法。

147．前記腫瘍局在化部分が、腫瘍抗原を認識する結合分子であるかまたはそれを含む、態様146の方法。

148．前記結合分子が、抗体もしくはその抗原結合断片を含むか、または野生型IgSFドメインもしくはそのバリアントを含む、態様147の方法。

149．態様77～86のいずれかの免疫調節タンパク質または態様87～94のいずれかのコンジュゲートを含む薬学的組成物が前記対象に投与される、態様140および144～148のいずれかの方法。

150．膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が前記対象に投与され、かつ/または、該改変細胞が、態様107、108、および111～120のいずれかの改変細胞である、態様140～145のいずれかの方法。

151．膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で該感染性物質が腫瘍細胞または免疫細胞に感染しかつ該膜貫通型免疫調節タンパク質が該感染細胞の表面上に発現する条件下で、前記対象に投与される、

態様140、144、および145のいずれかの方法。
152. 前記膜貫通型免疫調節タンパク質が、態様63～70のいずれかの膜貫通型免疫調節タンパク質である、態様150または態様151のいずれかの方法。
153. 前記疾患または病態が、腫瘍またはがんである、態様140～152のいずれかの方法。
154. 前記疾患または病態が、黒色腫、肺がん、膀胱がん、血液悪性腫瘍、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、脾臓がん、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん、筋骨格がん、頭頸部がん、消化器がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんから選択される、態様140～153のいずれかの方法。
155. 前記免疫応答が低下する、態様140～144のいずれかの方法。
156. 可溶性であるバリアントICOSLポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が前記対象に投与される、態様140、144、および155のいずれかの方法。
157. 前記可溶性ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が、Fc融合タンパク質である、態様156の方法。
158. 態様1～62および68～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド、または態様71～76および80～86のいずれかの免疫調節タンパク質を含む薬学的組成物が前記対象に投与される、態様140、144および155～157のいずれかの方法。
159. 分泌性バリアントICOSLポリペプチドを含む改変細胞が前記対象に投与される、態様140～144および155～157のいずれかの方法。
160. 態様107～110および113～120のいずれかの改変細胞が前記対象に投与される、態様140～144、155～157、および159のいずれかの方法。
161. 分泌性免疫調節タンパク質であるバリアントICOSLポリペプチドをコードする感染性物質が、任意で該感染性物質が腫瘍細胞または免疫細胞に感染しかつ該分泌性免疫調節タンパク質が該感染細胞から分泌される条件下で、前記対象に投与される、態様140、144、および155～157、および159のいずれかの方法。
162. 前記疾患または病態が、炎症性または自己免疫性の疾患または病態である、態様140～144および155～161のいずれかの方法。
163. 前記疾患または病態が、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植手術（transplantation）、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である、態様140～144および155～162のいずれかの方法。
164. 前記疾患または病態が、炎症性腸疾患、移植（transplant）、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される、態様162または態様163の方法。
165. 前記アミノ酸改変が、アミノ酸置換、挿入、または欠失である、態様1～70のいずれかのバリアントICOSLポリペプチド。
【実施例】
【０４０４】
IX. 実施例
以下の実施例は、単に例示を目的に含まれるものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。
【０４０５】
実施例1
IgSFドメインの変異体DNA構築物の生成
実施例1は、酵母ディスプレイライブラリーとしての酵母の表面上での翻訳および発現のための、ヒトICOSL IgSFドメインの変異体DNA構築物の生成を記載する。
【０４０６】
A. 縮重ライブラリー
野生型ヒトICOSL配列の（UniProt Accession No. O75144.2に記載の配列の19～256番目の残基に相当するECDドメインを含有する）SEQ ID NO:32に記載の細胞外

ドメイン（ECD）：
DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLEN
VDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTL
HVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVF
LNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVS
TGEKNAAT

に基づいて構築物を生成した。

【０４０７】

縮重コドンでの完全または部分的ランダム化のための特異的残基を標的化するライブラリーについて、SEQ ID NO:32をコードするコーディングDNAを、Integrated DNA Technologies（Coralville, IA）から、最大80塩基対（bp）長の一連の重複オリゴヌクレオチドとして注文した。ECDの多様なバリアントのライブラリーを生成するために、オリゴヌクレオチドは、所望のアミノ酸位置に所望の縮重コドンを含有した。URL:rosettadesign.med.unc.edu/SwiftLib/におけるアルゴリズムを使用して、縮重コドンを生成した。

【０４０８】

概して、変異させる位置および縮重コドンを以下から選択した：関心対象の標的-リガンド対の相同性モデル（ICOSL）を使用して、リガンド接触残基ならびにタンパク質相互作用界面にある残基を同定した。この分析を、URL:spdbv.vital-it.ch）で利用可能な構造ビューア（structure viewer）を使用して実施した。

【０４０９】

ライブラリー設計における次の工程は、保存されている残基を同定するためのヒト、マウス、ラットおよびサルのICOSL配列のアライメントであった。この分析に基づいて、保存されている標的残基を縮重コドンで変異させたところ、保存的アミノ酸変化＋野生型残基を特定しただけであった。保存されていない残基を、より積極的に変異させたが、これも野生型残基を含んでいた。野生型残基をまたコードする縮重コドンを配置して、標的タンパク質の過度の変異誘発を回避した。同じ理由で、変異誘発のため最大20の位置までしか一度に標的化できなかった。これらの残基は、接触残基と非接触界面残基との組み合わせであった。

【０４１０】

オリゴヌクレオチドを滅菌水に溶解させ、等モル比で混合し、95℃に5分間加熱し、そして、アニーリングのためゆっくり室温まで冷ました。次いで、ECDの開始点および終点にアニーリングするECD特異的オリゴヌクレオチドプライマーをそれぞれ使用して、PCR産物を生成した。次いで、改変バージョンのpBYDS03クローニングベクター（Life Technologies USA）とBamH1およびKpn1クローニング部位以外および以内で40～50bpだけ重複するECD特異的オリゴヌクレオチドを使用して、前工程からのPCR産物100ngを増幅させ、合計5μgのDNAを生成した。両方のPCRは、OneTaq 2×PCR master mix（New England Biolabs, USA）を使用したポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によるものであった。PCR精製キット（Qiagen, Germany）を使用して第二のPCR産物を精製し、滅菌脱イオン水に再懸濁した。

【０４１１】

ライブラリー挿入を準備するために、改変された酵母ディスプレイバージョンのベクターpBYDS03をBamH1およびKpn1制限酵素（New England Biolabs, USA）で消化し、そして、大きなベクター断片をゲル精製して、滅菌脱イオン水に溶解させた。ライブラリーDNA 12μgと線状ベクター4μgを総容量50μlの脱イオンおよび滅菌水中で混合することによって、次の工程のためのエレクトロポレーション可能なDNAを生成した。標的化ライブラリーを生成するための代わりの方法は、縮重コドンを含有するオリゴヌク

レオチドを用いて標的ECDの部位特異的変異誘発（Multisite kit, Agilent, USA）を行うことであった。このアプローチを使用して、変異誘発のための標的タンパク質の特異的なストレッチのみを標的化するサブライブラリーを生成した。これらの場合、選択工程に進む前にサブライブラリーを混合した。概して、ライブラリーサイズは、10^7～10^8個のクローンの範囲であったが、ただし、サブライブラリーは、10^4～10^5個の範囲でしかなかった。大きなライブラリーおよびサブライブラリーをICOSLについて生成する。

【０４１２】

B．ランダムライブラリー

また、ランダムライブラリーを構築して、（UniProt Accession No. O75144.2に記載の配列の19～256番目の残基に相当するECDドメインを含有すし、野生型配列のN末端側およびC末端側の隣接残基を伴う）SEQ ID NO:32に記載のICOSLのECDのバリアントを同定した。野生型ECDをコードするDNAを、改変された酵母ディスプレイベクターpBYDS03のBamH1部位とKpn1部位との間にクローニングし、次いで、同じ制限酵素を使用して切り離した。次いで、ライブラリーバリアント当たり平均3～5つのアミノ酸変化を生成するために、切り離したDNAをGenemorph II kit（Agilent, USA）で変異誘発させた。次いで、変異誘発させたDNAを2工程PCRによって増幅させ、標的化ライブラリーについて上記のとおりさらに処理した。

【０４１３】

実施例2

酵母へのDNAライブラリーの導入

実施例2は、酵母へのICOSL DNAライブラリーの導入を記載する。

【０４１４】

縮重およびランダムライブラリーDNAを酵母に導入するために、酵母BJ5464系統（ATCC.org；ATCC number 208288）のエレクトロポレーションコンピテントセルを調製し、そして、上の工程からのエレクトロポレーション可能なDNAを用いてGene Pulser II（Biorad, USA）で基本的には記載のとおりエレクトロポレーションした（Colby, D.W. et al. 2004 Methods Enzymology 388, 348-358）。唯一の例外は、改変プラスミドpBYDS03によって担持されるLEU2選択マーカーに対応するために形質転換細胞を非誘導最小選択SCD-Leu培地中で成長させたことであった。

【０４１５】

ライブラリーサイズは、新たに回収した細胞の希釈物をSCD-Leu寒天プレート上にプレーティングし、次いで、1プレート当たり少なくとも50個のコロニーを生成したプレーティング由来の単一コロニーの数からライブラリーサイズを推定することによって決定した。エレクトロポレーションした培養物の残りを飽和まで成長させ、そして、この培養物に由来する細胞を同じ培地中でもう一度継代培養して、非形質転換細胞の画分を最小限に抑えた。ライブラリーの多様性を維持するために、計算したライブラリーサイズよりも少なくとも10×以上の細胞を含有する接種源を使用してこの継代培養工程を行った。第二の飽和培養物に由来する細胞を、滅菌25％（重量/体積）グリセロールを含有する新鮮培地に10^{10}個/mlの密度に再懸濁して、-80℃で凍結および貯蔵した（凍結ライブラリーストック）。

【０４１６】

SCD-Leu培地1リットルは、クエン酸ナトリウム14.7グラム、クエン酸一水和物4.29グラム、デキストロース20グラム、Difcoブランドの酵母用ニトロゲンベース6.7グラム、およびロイシン不含の酵母用合成ドロップアウト培地サプリメント1.6グラムからなる。0.2μMの真空濾過装置を使用して、使用前に培地を滅菌濾過した。

【０４１７】

ライブラリーサイズは、新たに回収した細胞の希釈物をSCD-Leu寒天プレート上にプレーティングし、次いで、1プレート当たり少なくとも50個のコロニーを生成したプレーティング由来の単一コロニーの数からライブラリーサイズを推定することによって決定した。

【０４１８】
２つ以上の異なるライブラリークローンを含有する細胞からプラスミドを分離するために、ライブラリーサイズの10倍に相当する数の細胞をSCD-Leu一晩培養物から採取し、新鮮SCD-Leu培地中に1/100に継代培養し、そして、一晩成長させた。この一晩培養物に由来する細胞を、滅菌25％（重量／体積）グリセロールに10^{10}個/mlの密度に再懸濁して、-80℃で凍結および貯蔵した（凍結ライブラリーストック）。
【０４１９】
実施例3
酵母の選択
実施例3は、ICOSLの親和性が改変されたバリアントを発現する酵母の選択を記載する。
【０４２０】
ライブラリーサイズの少なくとも10倍に等しい数の細胞を、個々のライブラリーストックから解凍し、非誘導SCD-Leu培地中0.1×10^{6}個の細胞/mlに懸濁し、一晩成長させた。翌日、ライブラリーサイズの10倍に等しい数の細胞を2000 RPMで2分間遠心分離し、誘導SCDG-Leu培地中0.5×10^{6}個の細胞/mlに再懸濁した。SCDG-Leu誘導培地1リットルは、水に溶解させて0.22μmの膜濾過装置に通して滅菌した、Na_2HPO_4 5.4グラム、$NaH_2PO_4\cdot H_20$ 8.56グラム、ガラクトース20グラム、デキストロース2.0グラム、Difco酵母用ニトロゲンベース6.7グラム、およびロイシン不含の酵母用合成ドロップアウト培地サプリメント1.6グラムからなる。培養物を20℃で2日間成長させて、酵母細胞表面でライブラリータンパク質の発現を誘導した。
【０４２１】
細胞を磁気ビーズで処理して、結合しないものを減らし、外因性組換えカウンター構造体タンパク質に結合する能力を有する全てのICOSLバリアントを富化させた。これに続いて、外因性カウンター構造体タンパク質染色を使用した2～3ラウンドのフローサイトメトリーソーティングを行って、改善された結合物を提示する酵母細胞の画分を富化させた。磁気ビーズによる富化およびフローサイトメトリーによる選択は、基本的には、Keith D. Miller,1 Noah B. Pefaur,2 and Cheryl L. Baird1 Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, July 2008 に記載のとおりである。
【０４２２】
ICOSLライブラリーと共に、標的リガンドタンパク質は、以下のとおりR&D Systems（USA）から供給された：ヒトrCD28.Fc（すなわち、組換えCD28-Fc融合タンパク質）、rCTLA4.Fc、およびrICOS.Fc。磁気ストレプトアビジンビーズをNew England Biolabs, USAから得た。カウンター構造体タンパク質のビオチン化のために、ビオチン化キット（cat# 21955, Life Technologies, USA）を使用した。2色フローサイトメトリーソーティングのために、Becton Dickinson FACS Aria II sorterを使用した。ICOSL提示レベルを、Alexafluor 488（Life Technologies, USA）で標識した抗ヘマグルチニン抗体でモニタリングした。リガンド結合Fc融合タンパク質rCD28.Fc、rCTLA4.Fc、またはrICOS.Fcを、PEコンジュゲートヒトIg特異的ヤギFab（Jackson ImmunoResearch, USA）で検出した。二重酵母を前方散乱（FSC）／側方散乱（SSC）パラメーターを使用してゲーティングし、そして、ソートゲートは、FL4で検出されたより高いリガンド結合に基づいており、FL1でより限定されたタグ発現結合を保有した。
【０４２３】
フローサイトメトリーソートからの酵母アウトプットを、より高い特異的結合親和性についてアッセイした。ソートアウトプット酵母を増殖および再誘導して、これらがコードする特定のIgSF親和性改変ドメインバリアントを発現させた。次いで、この集団を、フローサイトメトリーによって、親の野生型酵母系統、またはビーズアウトプット酵母集団のような任意の他の選択されたアウトプットと比較することができる。
【０４２４】

ICOSLについて、各集団を、抗HA（ヘマグルチニン）タグ発現および抗ヒトFc二次で二重染色してリガンド結合を検出することによって、各rICOS.Fc、rCD28.Fc、およびrCTLA4.Fcの結合について第二のソートアウトプット（F2）を親ICOSL酵母と比較した。

【０４２５】

ICOSに対する結合性について選択されたICOSL酵母バリアントの場合、F2ソートアウトプットは、5.6nM rICOS.Fcで染色したとき平均蛍光強度（MFI）値997を与えたが、一方で、親ICOSL系統のMFIは、同じ濃度のrICOS.Fcで染色したとき397と測定された。これは、このF2で選択されたクローンのプールでおおまかに3倍の平均結合の改善を表し、そして、個別に試験したときに、そのプールからの個々のクローンがはるかに良好な改善されたMFI/親和性を有すると予測される。

【０４２６】

CD28に対する結合性について選択されたICOSL酵母バリアントの場合、F2ソートアウトプットは、100nM rCD28.Fcで染色したときMFI値640を与えたが、一方で、親ICOSL系統のMFIは、同じ濃度のrCD28.Fcで染色したとき29と測定された（22倍改善）。CTLA4に対する結合性について選択されたICOSL酵母バリアントの場合、F2ソートアウトプットは、100nM rCTLA4.Fcで染色したときMFI値949を与えたが、一方で、親ICOSL系統のMFIは、同じ濃度のrCTLA4.Fcで染色したとき29と測定された（32倍改善）。

【０４２７】

重要なことに、上記の全てのF2アウトプットのMFIは、FL1にて抗HAタグ抗体を用いて測定したとき、野生型系統と比較して増加することなく、時に低下した場合もあったが、このことは、向上した結合性が選択されたバリアントの酵母の表面での増加した発現の関数ではなかったことを示しており、そして、高いリガンド結合を有する中から低エクスプレッサーのみを選択するゲーティング戦略を検証した。

【０４２８】

選択されたバリアントICOSL ECDドメインをさらに融合タンパク質としてフォーマット化し、以下のとおり、結合活性および機能活性について試験した。

【０４２９】

実施例4

Fc融合物としてのおよび種々の免疫調節タンパク質タイプにおける選択アウトプットの再編成

実施例4は、Fc分子に融合されたICOSLの親和性が改変された（バリアント）細胞外ドメイン（ECD）（バリアントECD-Fc融合分子）を含有する免疫調節タンパク質としての選択アウトプットの再編成を記載する。

【０４３０】

最終フローサイトメトリーICOSLソートからのアウトプット細胞をSCD-Leu培地中末端密度まで成長させた。各アウトプットからのプラスミドDNAを、酵母プラスミドDNA単離キット（Zymoresearch, USA）を使用して単離した。Fc融合物について、選択したFc融合ベクターへのクローニングに好適な制限部位を付加したPCRプライマーを使用して、プラスミドDNAプレップから変異体標的ECDのコーディングDNAをバッチ増幅させた。制限消化後、PCR産物を、適切なFc融合ベクターにライゲーションし、続いて、XL1 Blue系統大腸菌（Agilent, USA）またはNEB5α（New England Biolabs）に供給者の指示どおり化学形質転換した。例示的なFc融合ベクターは、pFUSE-hIgG1-Fc2（Invivogen, USA）である。

【０４３１】

形質転換反応の希釈物を、100μg/mlカルベニシリン（Teknova, USA）を含有するLB-寒天上にプレーティングして、単一コロニーを生成した。次いで、各形質転換からの最大96個のコロニーを、96ウェルプレート内、LB-ブロス（Teknova cat # L8112）中37℃で一晩飽和まで成長させ、そして、全てのクローン中の変異を同定するために

各ウェルからの小アリコートをECDインサートのDNAシークエンシングに送った。サービス提供会社（Genewiz；South Plainfield, NJ）によって提供されるプロトコールを使用して、DNAシークエンシング用の試料調製を行った。DNAシークエンシング用の試料を取り出した後、次いで残りの培養物にグリセロールを最終グリセロール含量25%まで加え、そして、後で使用するためプレートをマスタープレート（以下参照）として-20℃で貯蔵した。あるいは、DNAシークエンシング用の試料を、成長させた液体培養物から固体寒天プレートへのディスポーザブル96ウェルレプリケーター（VWR, USA）を使用したレプリカプレーティングによって生成した。これらのプレートを一晩インキュベートして成長パッチを生成し、そして、プレートをGenewizに規定されているとおりGenewizに送った。いくつかの場合は、変異を検証するために再度シークエンシングを実施した。

【０４３２】

Genewizで生成されたDNAシークエンシングデータの分析からの関心対象のクローンの同定後、関心対象のクローンをマスタープレートから回収し、100μg/mlカルベニシリン（Teknova, USA）を含有する液体LB-ブロス5ml中で密度まで個々に成長させ、次いで、各培養物2mlを、Pureyield kit（Promega）のような標準キットを使用する各クローンの約10μgのミニプレッププラスミドDNAの調製に使用した。関心対象のクローンの同定は、概して、以下の工程を包含した。最初に、DNA配列データファイルをGenewizウェブサイトからダウンロードした。次いで、ECDコード領域の開始点で始まるように全ての配列を手動で処理した。次いで、URL:www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/.で利用可能な好適なプログラムを使用して、処理した配列をバッチ翻訳した。次いで、翻訳した配列を、URL:multalin.toulouse.inra.fr/multalin/multalin.htmlで利用可能な好適なプログラムを使用してアライメントさせた。

【０４３３】

次いで、関心対象のクローンを以下の基準を使用して同定した：1.）同一のクローンがアライメント中に少なくとも2回生じる、および2.）変異がアライメント中に少なくとも2回、好ましくは別個のクローンで生じる。これらの基準のうちの少なくとも1つを満たしたクローンは、改善された結合に起因してソーティングプロセスによって富化されたクローンであった。

【０４３４】

少なくとも1つの親和性改変ドメインを有するICOSLのECDを含有するFc融合タンパク質である免疫調節タンパク質（例えば、バリアントICOSL ECD-Fc）を生成するために、以下のとおり設計されたタンパク質をコードするコーディング核酸分子を生成した：シグナルペプチド、続いてバリアント（変異型）ECD、続いて3つのアラニン（AAA）のリンカー、続いてSEQ ID NO:226に示される野生型ヒトIgG1 Fcを基準にした変異N82G（EUナンバリングによるN297Gに対応する）を含有するヒトIgG1 Fc。この例示的Fcは、それぞれSEQ ID NO:226に示される野生型ヒトIgG1 Fcを基準にした安定化システイン変異R77CおよびV87Cならびに5位のシステイン残基のセリン残基への置換（C5S）も含有していた（それぞれ、EUナンバリングによるR292C、V302C、およびC220Sに対応する）。いくつかの場合は、AAAリンカーを提供するNotIクローニング部位を除去して、ICOSL ECDとFcの開始部位との直接融合を生成した。その構築物は、システインと共有結合を形成することができる抗体軽鎖を含まないので、ヒトIgG1 Fcはまた、SEQ ID NO:226に示される野生型または未改変のFcと比較して、5位のシステイン残基のセリン残基への置換（C5S）を含有する。

【０４３５】

実施例5

Fc融合物の発現および精製

実施例5は、バリアントECD ICOSLを含有するFc融合タンパク質のハイスループット発現および精製を記載する。

【０４３６】

組換えバリアントFc融合タンパク質をExpi293発現系（Invitrogen, USA）で生産した。先の工程からの各プラスミドDNA 4μgをOpti-MEM（Invitrogen, USA）200μlに加え、同時に、ExpiFectamine 10.8μlを別のOpti-MEM 200μlに別々に加えた。5分後、プラスミドDNA 200μlをExpiFectamine 200μlと混合し、この混合物を細胞に加える前に追加で20分間さらにインキュベートした。1000万個のExpi293細胞を、10mlの滅菌円錐底ディープ24ウェル成長プレート（Thomson Instrument Company, USA）の別々のウェルのExpi293培地（Invitrogen, USA）容量3.4ml中に分注した。プレートを、湿度95％および8％CO_2に設定された哺乳動物細胞培養インキュベーター内、120RPMで5日間振盪した。5日間のインキュベーション後、細胞をペレット化し、培養上清を取り出した。

【０４３７】

ハイスループット96ウェルタンパク質A精製キット（Catalog number 45202, Life Technologies, USA）を使用し製造業者のプロトコールを使用して、上清からタンパク質を精製した。得られた溶出分画を、Zeba 96 well spin desalting plate（Catalog number 89807, Life Technologies, USA）を使用し製造業者のプロトコールを使用して、PBSに緩衝液交換した。Nanodrop instrument（Thermo Fisher Scientific, USA）によって測定した280nmの吸光度を使用して、精製したタンパク質を定量し、そして、タンパク質5μgを変性および還元条件下のNUPAGEプレキャストポリアクリルアミドゲル（Life Technologies, USA）上にロードし、その後ゲル電気泳動することによってタンパク質純度を評価した。標準的なクマシー染色を使用してゲル中でタンパク質を可視化した。

【０４３８】

実施例6

親和性成熟されたIgSFドメイン含有分子の結合および活性の評価

A．細胞に発現しているカウンター構造体に対する結合性

この実施例は、同族結合パートナーに対するICOSLドメインバリアント免疫調節タンパク質の特異性および親和性を示すFc融合物結合研究を記載する。

【０４３９】

同族結合パートナーを発現する細胞を生産するため、ヒトCD28およびICOSの各々についての全長哺乳動物表面発現構築物は、pcDNA3.1発現ベクター（Life Technologies）中で設計されており、これはGenscript, USAから供給された。上記のExpi293F一過性トランスフェクション系（Life Technologies, USA）を使用して結合研究を行った。実験に必要な細胞数を決定し、そして、製造業者の推奨プロトコールを使用して、適切な30mlスケールのトランスフェクションを実施した。CD28、ICOSまたはモックの30mlトランスフェクション毎に、7500万個のExpi293F細胞を発現構築物DNA 30μgおよび希釈したExpiFectamine 293試薬1.5mlと48時間インキュベートし、その時点で染色用に細胞を収集した。

【０４４０】

フローサイトメトリーによる染色のために、適切な一過性トランスフェクションまたは陰性対照の200,000個の細胞を96ウェル丸底プレート中にプレーティングした。細胞をスピンダウンし、染色緩衝液（PBS（リン酸緩衝食塩水）、1％BSA（ウシ血清アルブミン）、および0.1％アジ化ナトリウム）中に20分間再懸濁して、非特異的結合をブロッキングした。その後、細胞を再度遠心分離し、これを、50μlの各候補CD80バリアントFc、ICOSLバリアントFc、またはスタックされたIgSFバリアントFc融合タンパク質の実験に応じて、100nM～1nMのバリアント免疫調節タンパク質を含有する染色緩衝液に再懸濁した。一次染色を氷上で45分間実施した後、染色緩衝液中で細胞を2回洗浄した。PEコンジュゲート抗ヒトFc（Jackson ImmunoResearch, USA）を染色緩衝液50μl中1:150に希釈し、細胞に加えて氷上でさらに30分間インキュベートした。二次抗体を2回洗い流し、細胞を4％ホルムアルデヒド／PBS中で固定し、そして、FACScan flow cytometer（Becton Dickinson, USA）またはHypercyt flow cytometer (In

tellicyte, USA)で試料を分析した。

【０４４１】

トランスフェクタントおよび陰性親系統毎に、Cell Quest Pro software（Becton Dickinson, USA）またはHypercyt flow cytometer (Intellicyte, USA)で平均蛍光強度（MFI）を計算した。

【０４４２】

B．生物活性の特性決定

この実施例は、ヒト初代T細胞インビトロアッセイにおけるFc融合バリアントタンパク質の生物活性の特性決定をさらに記載する。

【０４４３】

1．混合リンパ球反応（MLR）

可溶性rICOSL.Fcの生物活性をヒト混合リンパ球反応（MLR）で試験した。PBMC（BenTech Bio, USA）から単離された単球をEx-Vivo 15培地（Lonza, Switzerland）中500U/ml rIL-4（R&D Systems, USA）および250U/ml rGM-CSF（R&D Systems, USA）とインビトロで7日間培養することによって、ヒト初代樹状細胞（DC）を生成した。10,000個の成熟DCおよび100,000個の精製同種$CD4^+$T細胞（BenTech Bio, USA）を、96ウェル丸底プレート内、最終容量200μlのEx-Vivo 15培地中でICOSLバリアントFc融合タンパク質および対照と共培養した。5日目に、Human IFN-gamma Duoset ELISA kit（R&D Systems, USA）を使用して培養上清中のIFN-γ分泌を分析した。VMax ELISA Microplate Reader（Molecular Devices, USA）によって光学密度を測定し、IFN-gamma Duo-set kit（R&D Systems, USA）に含まれる用量設定したrIFN-γ標準に対して定量した。第二のMLRプロトコルは、PBMC（BenTech Bio, USA）から単離された単球をインビトロで50ng/mLのrIL-4（R&D Systems, USA）および80ng/mLのrGM-CSF（R&D Systems, USA）とEx-Vivo 15 media（Lonza, Switzerland）中で7日間培養することによって、ヒト初代樹状細胞（DC）を生成することからなる。3日目および5日目に、培地の半分を除去し、50ng/mLのrIL-4および80ng/mLのrGM-CSFを含有する新鮮培地に置き換えた。DC成熟を完全に誘導するために、6日目にリポ多糖（LPS）(InvivoGen Corp., USA）を100ng/mLでDC培養物に加え、細胞をさらに24時間インキュベートした。およそ10,000の成熟DCおよび100,000の精製された同種CD3+T細胞（BenTech Bio, USA）をICOSLバリアントFc融合タンパク質および対照と、96ウェル丸底プレート内、最終容量200μlのEx-Vivo 15 media中で共培養した。4～5日目に、培養上清中のIFN-γ分泌を、Human IFN-gamma Duoset ELISA kit（R&D Systems, USA）を使用して分析した。光学密度を、BioTek Cytation Multimode Microplate Reader（BioTek Corp., USA）で測定し、IFN-gamma Duo-set kit（R&D Systems, USA）に含まれる力価測定されたrIFN-γ標準に対して定量した。

【０４４４】

2．抗CD3同時固定アッセイ

ICOSL融合バリアントの共刺激生物活性を抗CD3同時固定アッセイで決定した。1nMまたは10nMのマウス抗ヒトCD3（OKT3, Biolegends, USA）を、1nM～80nMのrICOSL.FcバリアントタンパクPBS溶液で希釈した。この混合物を、組織培養処理平底96ウェルプレート（Corning, USA）に一晩加え、プレートのウェルへの刺激タンパク質の付着を促進させた。翌日、未結合のタンパク質をプレートから洗い出し、最終容量200μlのEx-Vivo 15 media（Lonza, Switzerland）中、100,000個の精製ヒトパンT細胞（BenTech Bio, US）またはヒトT細胞クローンBC3（Astarte Biologics, USA）を、各ウェルに加えた。いくつかの場合は、0.25uMのカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE, ThermoFisher Scientific, USA）でヒトパンT細胞を標識した。細胞を3日間培養した後、培養上清を採取し、上に述べたとおりDuoset ELISA kit（R&D Systems, USA）でヒトIFN-γレベルを測定した。LSR II（BD, USA）でのフローサイトメトリー解析によって、蛍光コンジュゲートされた抗CD4、抗C

D8抗体（BD, USA）で染色した細胞または全T細胞に対する、CFSEの希釈により測定した分裂増殖に入ったインプット細胞の割合（%）によって、細胞増殖を決定した。

【0445】

C. 結果

例示的な試験バリアントについての結合および活性研究の結果を表7に示し、表7は、それぞれの同族構造体ICOSおよびCD28に対する親和性成熟スクリーニングにおいて選択されたICOSLのECDにおける例示的なIgSFドメインアミノ酸置換（交換）を示す。当該表において、例示的なアミノ酸置換は、以下のとおり、それぞれの参照未改変ECD配列に対応するアミノ酸位置番号によって示されている。例えば、表7の参照未改変ECD配列（WT ICOSL）は、SEQ ID NO:32に示される未改変ICOSL ECD配列である。アミノ酸位置が中央に示されており、対応する未改変（例えば、野生型）アミノ酸が番号の前に示されており、同定されたバリアントアミノ酸置換が番号の後に示されている。2列目は、各バリアントECD-Fc融合分子のバリアントECDの配列番号を示す。

【0446】

また、同族リガンドを発現するようにトランスフェクトされた細胞への各バリアントFc融合分子の結合についての平均蛍光強度（MFI）値によって測定した結合活性、および同じ細胞が発現するカウンター構造体リガンドへのアミノ酸置換を含有しない対応する未改変ECD-Fc融合分子の結合についてのMFIと比べた比によって測定した結合活性が示されている。また、バリアントFc融合分子の、T細胞の活性を調節する機能活性が、i）抗CD3と同時固定された表示のバリアントECD-Fc融合分子、またはii）MLRアッセイにおける表示のバリアントECD-Fc融合分子のいずれかで生成された培養上清中のIFN-γの計算レベル（pg/ml）に基づいて示されている。表はまた、両方の機能性アッセイにおける、各バリアントECD-Fcによって産生されたIFN-γの、対応する未改変（野生型）ECD-Fcと比べた比も示している。

【0447】

示すとおり、選択は、少なくとも1つ、いくつかの場合では複数の同族カウンター構造体リガンドに対して向上した結合性を示すように親和性が改変された多数のICOSL IgSFドメインバリアントの同定をもたらした。加えて、その結果は、バリアント分子の親和性改変がまた、分子のフォーマットに応じて免疫活性を増強および/または低減する改善された活性を発揮したことを示した。例えば、リガンドの同時固定は、おそらく、アミノ酸交換を含有しない未改変（例えば、野生型）ECD-Fc分子と比較して、細胞との多価相互作用を提供してクラスタ化するか、またはアゴニスト活性を有利にするアビディティを増加させてT細胞活性化を増加させる。しかしながら、分子が溶液で二価Fc分子として提供されるとき、同じIgSFドメインバリアントは、アミノ酸交換を含有しない未改変（例えば、野生型）ECD-Fv分子と比較して、T細胞活性化を減少させるアンタゴニスト活性を示した。

【0448】

（表7）CD28またはICOSに対して選択されたICOSLバリアント。分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合		抗CD3との同時固定	MLR
		ICOS OD (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
N52S	109	1.33 (1.55)	162 (9.00)	1334 (1.93)	300 (0.44)
N52H	110	1.30 (1.51)	368 (20.44)	1268 (1.83)	39 (0.06)
N52D	111	1.59 (1.85)	130 (7.22)	1943 (2.80)	190 (0.28)
N52Y/N57Y/ F138L/L203P	112	1.02 (1.19)	398 (22.11)	510* (1.47*)	18 (0.03)
N52H/N57Y/Q100P	113	1.57 (1.83)	447 (24.83)	2199 (3.18)	25 (0.04)
N52S/Y146C/Y152C	114	1.26 (1.47)	39 (2.17)	1647 (2.38)	152 (0.22)
N52H/C198R	115	1.16 (1.35)	363 (20.17)	744* (2.15*)	ND (ND)
N52H/C140del/ T225A	372	ND (ND)	154 (8.56)	522* (1.51*)	ND (ND)
N52H/C198R/T225A	117	1.41 (1.64)	344 (19.11)	778* (2.25*)	0 (0)
N52H/K92R	118	1.48 (1.72)	347 (19.28)	288* (0.83*)	89 (0.13)
N52H/S99G	119	0.09 (0.10)	29 (1.61)	184* (0.53*)	421 (0.61)
N52Y	120	0.08 (0.09)	18 (1.00)	184* (0.53*)	568 (0.83)
N57Y	121	1.40 (1.63)	101 (5.61)	580* (1.68*)	176 (0.26)
N57Y/Q100P	122	0.62 (0.72)	285 (15.83)	301* (0.87*)	177 (0.26)
N52S/S130G/Y152C	123	0.16 (0.19)	24 (1.33)	266* (0.77*)	1617 (2.35)
N52S/Y152C	124	0.18 (0.21)	29 (1.61)	238* (0.69*)	363 (0.53)

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合		抗CD3との同時固定	MLR
		ICOS OD (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
N52S/C198R	125	1.80 (2.09)	82 (4.56)	1427 (2.06)	201 (0.29)
N52Y/N57Y/Y152C	126	0.08 (0.09)	56 (3.11)	377* (1.09*)	439 (0.64)
N52Y/N57Y/ H129P/C198R	127	ND (ND)	449 (24.94)	1192 (1.72)	ND (ND)
N52H/L161P/C198R	128	0.18 (0.21)	343 (19.05)	643* (1.86*)	447 (0.65)
N52S/T113E	129	1.51 (1.76)	54 (3.00)	451* (1.30*)	345 (0.50)
S54A	130	1.62 (1.88)	48 (2.67)	386* (1.12*)	771 (1.12)
N52D/S54P	368	1.50 (1.74)	38 (2.11)	476* (1.38*)	227 (0.33)
N52K/L208P	132	1.91 (2.22)	291 (16.17)	1509 (2.18)	137 (0.20)
N52S/Y152H	133	0.85 (0.99)	68 (3.78)	2158 (3.12)	221 (0.32)
N52D/V151A	134	0.90 (1.05)	19 (1.06)	341* (0.99*)	450 (0.66)
N52H/I143T	135	1.83 (2.13)	350 (19.44)	2216 (3.20)	112 (0.16)
N52S/L80P	136	0.09 (0.10)	22 (1.22)	192* (0.55*)	340 (0.49)
F120S/Y152H/ N201S	137	0.63 (0.73)	16 (0.89)	351* (1.01*)	712 (1.04)
N52S/R75Q/L203P	138	1.71 (1.99)	12 (0.67)	1996 (2.88)	136 (0.20)
N52S/D158G	139	1.33 (1.55)	39 (2.17)	325* (0.94*)	277 (0.40)
N52D/Q133H	140	1.53 (1.78)	104 (5.78)	365* (1.05*)	178 (0.26)
WT ICOSL	32	0.86 (1.00)	18 (1.00)	692 / 346* (1.00)	687 (1.00)

＊：親に対する比率は、WT ICOSLに対して346pg/mlのIFN-γを使用して計算された

【０４４９】

完全長ヒトCTLA4を発現する細胞に対しても結合を評価した以外は、結合アッセイを実質的に上記のとおり繰り返した。また、ICOSLバリアントFc融合タンパク質も、抗CD3同時固定アッセイで実質的に上記のとおりさらに評価した。その結果は、少なくとも1つ、いくつかの場合では複数の同族リガンドに対して向上した結合親和性を示した多数のICOSL IgSFドメインバリアントの同定を確認した。加えて、その結果は、バリアント分子の親和性改変がまた、同時固定アッセイにおいて改善された活性を発揮したことを示した。

【０４５０】

実施例7
追加の親和性改変IgSFドメイン
この実施例は、免疫活性化および阻害の両方において実証された二重の役割を有する免疫シナプス（IS）の他の成分である、追加の親和性が改変されたCD80（B7-1）、CD86（B7-2）およびNKp30免疫調節タンパク質の設計、作製、およびスクリーニングを記載する。これらの実施例は、IgSFドメインの親和性改変が、免疫活性を増強および低減するようにいずれにも作用できるタンパク質を生成することを実証する。この仕事はまた、II型免疫調節タンパク質を形成して免疫調節活性を達成する、バリアント親和性改変ICOSLと対になって融合された（すなわち、スタックされた）これらのドメインの種々の組み合わせを記載する。

【０４５１】
酵母ディスプレイライブラリーとしての翻訳および発現のためのヒトCD80、CD86、およびNKp30のIgSFドメインの変異体DNA構築物を、実施例1に実質的に記載のとおり生成した。縮重コドンでの完全または部分的ランダム化のための標的タンパク質の特定残基を標的化するライブラリーについて、ヒトCD80の細胞外ドメイン（ECD）（SEQ ID NO:28）およびNKp30の細胞外ドメイン（ECD）（SEQ ID NO:54）をコードするDNAを、Integrated DNA Technologies（Coralville, IA）から、最大80塩基対（bp）長の一連の重複オリゴヌクレオチドとして注文した。あるいは、残基を、実施例1に実質的に記載のとおり、部位特異的標的化変異導入によって変異させた。あるいは、実施例1に実質的に記載のとおり、CD80のECD（SEQ ID NO:28）、CD86のECD（SEQ ID NO:29）、およびNKp30のECD（SEQ ID NO:54）のバリアントを同定するために、ランダムライブラリーを構築した。

【０４５２】
標的化およびランダムライブラリーDNAを、実施例2に実質的に記載のとおり酵母に導入して、酵母ライブラリーを生成した。このライブラリーを使用して、実施例3に実質的に記載のとおり、CD80、CD86およびNKp30の親和性改変バリアントを発現する酵母を選択した。実施例3に実質的に記載のとおりに細胞を処理して結合しないものを減らし、外因性組換えカウンター構造体タンパク質と結合する能力を有するCD80、CD86、またはNKp30のバリアントを濃縮した。例えば、酵母提示された標的化またはランダムCD80ライブラリーを、CD28、CTLA-4、およびPD-L1の各々に対して別々に選択した。これに続いて、外因性カウンター構造体タンパク質染色を使用した2～3ラウンドのフローサイトメトリーソーティングを行って、改善された結合物を提示する酵母細胞の画分を濃縮した。磁気ビーズ濃縮およびフローサイトメトリーによる選択は、基本的には、Keith D. Miller,1 Noah B. Pefaur,2 and Cheryl L. Baird1 Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, July 2008 に記載のとおりである。

【０４５３】
CD80、CD86およびNKp30ライブラリーと共に、標的リガンドタンパク質は、以下のとおりR&D Systems（USA）から供給された：ヒトrCD28.Fc（すなわち、組換えCD28-Fc融合タンパク質）、rPDL1.Fc、rCTLA4.Fc、およびrB7H6.Fc。2色フローサイトメトリーを実施例3に実質的に記載のとおり実施した。フローサイトメトリーソートからの酵母アウトプットを、より高い特異的結合親和性についてアッセイした。ソートアウトプット酵母を増殖させて再誘導し、これらがコードする特定の親和性改変IgSFドメインバリアントを発現させた。次いで、この集団を、フローサイトメトリーによって、親、野生型酵母系統、または任意の他の選択されたアウトプット、例えばビーズアウトプット酵母集団と比較することができる。

【０４５４】
B7-H6への結合について選択されたNKp30酵母バリアントの場合、F2ソートアウトプットは、16.6nMのrB7H6.Fcで染色されたときMFI値533を与えたが、一方で、親NKp30系統のMFIは、同じ濃度のrB7H6.Fcで染色されたとき90と測定された（6倍改善）。

【０４５５】
中でも、同定されたNKp30バリアントは、SEQ ID NO:54に示される位置に対応するNKp30細胞外ドメイン内の位置を基準に変異L30V/A60V/S64P/S86Gを含有するバリアントであった。中でも、同定されたCD86バリアントは、SEQ ID NO:29に示される位置に対応するCD86細胞外ドメイン内の位置を基準に変異Q35H/H90L/Q102Hを含有するバリアントであった。中でも、同定されたCD80バリアントは、表8に示されかつ以下にさらに記載されるバリアントであった。
【０４５６】
ICOSLと同様に、上記の全てのF2アウトプットのMFIは、FL1にて抗HAタグ抗体を用いて測定したとき、野生型系統と比較して増加することなく、時に低下した場合もあったが、このことは、向上した結合性が、選択されたバリアントの酵母の表面での増加した発現と、高いリガンド結合を有する中から低エクスプレッサーを選択するだけの検証したゲーティング戦略と相関しなかったことを示唆している。
【０４５７】
例示的な選択アウトプットを、実施例4に実質的に記載のとおり、Fc分子に融合されたCD80の親和性改変（バリアント）細胞外ドメイン（ECD）（バリアントECD-Fc融合分子）を含有する免疫調節タンパク質として再フォーマットし、Fc融合タンパク質を実施例5に実質的に記載のとおり発現させかつ精製した。
【０４５８】
次いで、細胞が発現したカウンター構造体への例示的なCD80 Fc融合バリアントの結合を、実施例6に実質的に記載のとおり評価した。同族結合パートナーを発現する細胞を生産するために、ヒトCD28、CTLA4およびPD-L1の各々に対する完全長の哺乳動物表面発現構築物を実施例6に記載のとおり実質的に生産した。結合研究およびフローサイトメトリーを実施例6に記載のとおり実質的に行った。加えて、Fc融合バリアントタンパク質の生物活性を、実施例6に記載のとおり、混合リンパ球反応（MLR）または抗CD3同時固定アッセイのいずれかによって実質的に特性解析した。
【０４５９】
例示的な試験バリアントについての結合および活性研究の結果を表8および9に示す。具体的には、表8は、それぞれの同族構造CD28に対する親和性成熟のスクリーニングにおいて選択されたCD80のECDにおける例示的なIgSFドメインアミノ酸置換（交換）を示す。表9は、それぞれの同族構造PD-L1に対する親和性成熟のスクリーニングにおいて選択されたCD80のECDにおける例示的なIgSFドメインアミノ酸置換（交換）を示す。上記のとおり、表毎に、例示的なアミノ酸置換は、以下のとおり、それぞれの参照未改変ECD配列に対応するアミノ酸位置番号によって示される。例えば、表8および9中の参照未改変ECD配列は、SEQ ID NO:28に示される未改変のCD80 ECD配列である。アミノ酸位置が中央に示されており、対応する未改変（例えば、野生型）のアミノ酸が番号の前に記載されており、同定されたバリアントアミノ酸置換が番号の後に記載されている。2列目は、各バリアントECD-Fc融合分子のバリアントECDの配列番号を示す。
【０４６０】
また、同族カウンター構造体リガンドを発現するように改変された細胞への各バリアントFc融合分子の結合についての平均蛍光強度（MFI）値と、同じ細胞が発現するカウンター構造体リガンドへのアミノ酸置換を含有しない対応する未改変のECD-Fc融合分子の結合と比較したMFIの比とによって測定された場合の、結合活性が示される。また、バリアントFc融合分子のT細胞の活性を調節する機能活性が、i）抗CD3と同時固定された表示のバリアントECD-Fc融合分子またはii）MLRアッセイ中の表示のバリアントECD-Fc融合分子のいずれかで生成された培養上清中のIFN-γの計算値（pg/ml）に基づいて示されている。また、表は、両方の機能性アッセイにおける各バリアントECD-Fcによって生産されたIFN-γの、対応する未改変のECD-Fcと比べた比も示している。
【０４６１】
示されるとおり、選択は、少なくとも1つ、いくつかの場合では複数の同族カウンター

構造体リガンドに対する向上した結合性を示すように親和性が改変された多数のCD80 IgSFドメインバリアントの同定をもたらした。加えて、その結果は、バリアント分子の親和性改変がまた、当該分子のフォーマットに応じて免疫活性を増強および低下させる改善された活性を示したことを示した。例えば、リガンドの同時固定は、おそらく、アミノ酸交換を含有しない未改変（例えば、野生型）のECD-Fc分子と比較して、細胞との多価相互作用を提供してクラスター化するか、またはアゴニスト活性を有利にするアビディティを向上させて、T細胞活性化を向上させる。しかしながら、分子が溶液で二価Fc分子として提供されるとき、同じIgSFドメインバリアントは、アミノ酸交換を含有しない未改変（例えば、野生型）のECD-Fv分子と比較して、T細胞活性化を低下させるアンタゴニスト活性を示した。

【０４６２】

（表８）CD28に対して選択されたCD80バリアント。分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ。

CD80 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定	MLR
		CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	PD-L1 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
L70Q/A91G/N144D	508	125 (1.31)	283 (1.36)	6 (0.08)	93 (1.12)	716 (0.83)
L70Q/A91G/T130A	56	96 (1.01)	234 (1.13)	7 (0.10)	99 (1.19)	752 (0.87)
L70Q/A91G/I118A/ T120S/T130A/K169E	59	123 (1.29)	226 (1.09)	7 (0.10)	86 (1.03)	741 (0.86)
V4M/L70Q/A91G/I118V/T120S/T130A/K169E	510	89 (0.94)	263 (1.26)	6 (0.09)	139 (1.67)	991 (1.14)
L70Q/A91G/ I118V/T120S/	59	106	263	6	104	741

CD80 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定	MLR
		CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	PD-L1 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
T130A/K169E		(1.12)	(1.26)	(0.09)	(1.25)	(0.86)
V20L/L70Q/A91S/ I118V/T120S/T130A	513	105 (1.11)	200 (0.96)	9 (0.13)	195 (2.34)	710 (0.82)
S44P/L70Q/A91G/ T130A	61	88 (0.92)	134 (0.64)	5 (0.07)	142 (1.71)	854 (0.99)
L70Q/A91G/E117G/ I118V/T120S/T130A	514	120 (1.27)	193 (0.93)	6 (0.08)	98 (1.05)	736 (0.85)
A91G/ I118V/T120S/T130A	515	84 (0.89)	231 (1.11)	44 (0.62)	276 (3.33)	714 (0.82)
L70R/A91G/ I118V/T120S/T130A/T199S	516	125 (1.32)	227 (1.09)	6 (0.09)	105 (1.26)	702 (0.81)
L70Q/E81A/A91G/ I118V/T120S/I127T/ T130A	517	140 (1.48)	185 (0.89)	18 (0.25)	98 (1.18)	772 (0.89)
L70Q/Y87N/A91G/ T130A	66	108 (1.13)	181 (0.87)	6 (0.08)	136 (1.63)	769 (0.89)
T28S/L70Q/A91G/I118V/ E95K/T120S/ I126V/T130A/K169E	518	32 (0.34)	65 (0.31)	6 (0.08)	120 (1.44)	834 (0.96)
N63S/L70Q/A91G/S114T/I118V /T120S/T130A	519	124 (1.30)	165 (0.79)	6 (0.08)	116 (1.39)	705 (0.81)
K36E/I67T/L70Q/A91G/ I118V/T120S/T130A/N152T	520	8 (0.09)	21 (0.10)	5 (0.08)	53 (0.63)	852 (0.98)
E52G/L70Q/A91G/ D107N/I118V/T120S/T130A K169E	521	113 (1.19)	245 (1.18)	6 (0.08)	94 (1.13)	874 (1.01)
K37E/F59S/L70Q/ A91G/ I118V/T120S/ T130A/K185E	522	20 (0.21)	74 (0.36)	6 (0.08)	109 (1.31)	863 (1.00)
A91G/S103P	72	39 (0.41)	56 (0.27)	9 (0.13)	124 (1.49)	670 (0.77)
K89E/T130A	73	90 (0.95)	148 (0.71)	75 (1.07)	204 (2.45)	761 (0.88)
A91G	74	96 (1.01)	200 (0.96)	85 (1.21)	220 (2.65)	877 (1.01)
D60V/A91G/ I118V/T120S/ T130A/K169E	523	111 (1.17)	222 (1.07)	12 (0.18)	120 (1.44)	744 (0.86)
K54M/ L70Q/A91G/Y164H	524	68 (0.71)	131 (0.63)	5 (0.08)	152 (1.83)	685 (0.79)

CD80 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定	MLR
		CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	PD-L1 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
M38T/L70Q/E77G/ A91G/ I118V/T120S/ T130A/N152T	525	61 (0.64)	102 (0.49)	5 (0.07)	119 (1.43)	796 (0.92)
R29H/E52G/L70R/ E88G/A91G/T130A	78	100 (1.05)	119 (0.57)	5 (0.08)	200 (2.41)	740 (0.85)
Y31H/T41G/ M43L/L70Q/ A91G/ I118V/T120S/I126V/T130A	526	85 (0.89)	85 (0.41)	6 (0.08)	288 (3.47)	782 (0.90)
V68A/T110A	80	103 (1.08)	233 (1.12)	48 (0.68)	163 (1,96)	861 (0.99)
L65H/D90G/T110A/ F116L	527	33 (0.35)	121 (0.58)	11 (0.15)	129 (1.55)	758 (0.88)
R29H/E52G/ D90N/I118V/T120S/ T130A	82	66 (0.69)	141 (0.68)	11 (0.15)	124 (1.49)	800 (0.92)
A91G/L102S	83	6 (0.06)	6 (0.03)	5 (0.08)	75 (0.90)	698 (0.81)
I67T/L70Q/A91G/I118V T120S	530	98 (1.03)	160 (0.77)	5 (0.08)	1751 (21.1)	794 (0.92)
L70Q/A91G/T110A/ I118V/T120S/T130A	531	8 (0.09)	14 (0.07)	5 (0.07)	77 (0.93)	656 (0.76)
M38V/T41D/M43I/ W50G/D76G/V83A/ K89E/ I118V/T120S/I126V/T130A	532	5 (0.06)	8 (0.04)	8 (0.11)	82 (0.99)	671 (0.78)
V22A/L70Q/S121P	87	5 (0.06)	7 (0.04)	5 (0.07)	105 (1.27)	976 (1.13)
A12V/S15F/Y31H/ M38L/ T41G/M43L/D90N/T130A/P137L/ N149D N152T	533	6 (0.06)	6 (0.03)	5 (0.08)	104 (1.25)	711 (0.82)
I67F/L70R/E88G/ A91G/I118V/T120S/T130A	534	5 (0.05)	6 (0.03)	6 (0.08)	62 (0.74)	1003 (1.16)
E24G/L25P/L70Q/A91G/I118V/T120S/N 152T	535	26 (0.27)	38 (0.18)	8 (0.11)	101 (1.21)	969 (1.12)
A91G/F92L/F108L/I118V/T120S	536	50 (0.53)	128 (0.61)	16 (0.11)	59 (0.71)	665 (0.77)
WT CD80	28	95 (1.00)	208 (1.00)	70 (1.00)	83 (1.00)	866 (1.00)

【０４６３】

（表９）ＰＤ-Ｌ１に対して選択されたＣＤ８０バリアント。分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ。

CD80変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定	MLR
		CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	PD-L1 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/ T41A/ M43R/M47T/E81V/ L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/ R94L/ I118T/N149S	92	1071 (0.08)	1089 (0.02)	37245 (2.09)	387 (0.76)	5028 (0.26)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M43R/M47T/E81V/ L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/R94L/ N144S/N149S	93	1065 (0.08)	956 (0.02)	30713 (1.72)	400 (0.79)	7943 (0.41)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M42T/M43R/M47T/ E81V/L85R/K89N/ A91T/F92P/K93V/ R94L/L148S/N149S	94	926 (0.07)	954 (0.02)	47072 (2.64)	464 (0.91)	17387 (0.91)
E24G/R29D/Y31L/ Q33H/K36G/M38I/ T41A/M43R/M47T/ F59L/E81V/L85R/ K89N/A91T/F92P/ K93V/R94L/H96R	95	1074 (0.08)	1022 (0.02)	1121 (0.06)	406 (0.80)	13146 (0.69)
R29D/Y31L/Q33H/ K36G/M38I/T41A/ M43R/M47T/E81V/ L85R/K89N/A91T/ F92P/K93V/R94L/ N149S	96	1018 (0.08)	974 (0.02)	25434 (1.43)	405 (0.80)	24029 (1.25)
R29V/M43Q/E81R/ L85I/K89R/D90L/ A91E/F92N/K93Q/ R94G	97	1029 (0.08)	996 (0.02)	1575 (0.09)	342 (0.67)	11695 (0.61)
T41I/A91G	98	17890 (1.35)	50624 (1.01)	12562 (0.70)	433 (0.85)	26052 (1.36)
E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R/N122S/ N178S	537	41687 (3.15)	49429 (0.99)	20140 (1.13)	773 (1.52)	6345 (0.33)
E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	538	51663 (3.91)	72214 (1.44)	26405 (1.48)	1125 (2.21)	9356 (0.49)
K36G/K37Q/M38I/ L40M/F59L/E81V/L85R/	539	1298 (0.10)	1271 (0.03)	3126 (0.18)	507 (1.00)	3095 (0.16)

CD80変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定	MLR
		CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	PD-L1 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/ml (親に対する比率)	IFN-γ レベル pg/ml (親に対する比率)
K89N/A91T/F92P/ K93V/R94L/E99G/ T130A/N149S						
AE88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R	102	31535 (2.38)	50868 (1.02)	29077 (1.63)	944 (1.85)	5922 (0.31)
K36G/K37Q/M38I/ L40M	103	1170 (0.09)	1405 (0.03)	959 (0.05)	427 (0.84)	811 (0.04)
K36G/L40M	540	29766 (2.25)	58889 (1.18)	20143 (1.13)	699 (1.37)	30558 (1.59)
WTCD80	28	13224 (1.00)	50101 (1.00)	17846 (1.00)	509 (1.00)	19211 (1.00)

【０４６４】

実施例８

異なる親和性改変ドメインを含有するスタックされた分子の生成および評価

この実施例は、同定されたバリアントICOSLポリペプチドと、もう1つのさらなるバリアントCD80、CD86、ICOSL、およびNKp30分子とが互いに連結されてFcに融合されたものに由来する、少なくとも2つの異なる親和性が改変されたドメインを含有するスタック構築物として生成された、さらなる免疫調節タンパク質について記載する。

【０４６５】

1つまたは複数のカウンター構造体リガンドについて親和性が改変された上記の選択されたバリアント分子を使用して、2つ以上の親和性改変IgSFドメインを含有する「スタック」分子（すなわち、II型免疫調節タンパク質）を生成した。Gibson assembly kit（New England Biolabs）を使用した標準的なGibsonアセンブリによってFcへのその融合を可能にするフォーマットで該スタックをコードする遺伝子ブロック（Integrated DNA Technologies, Coralville, IA）としてスタック構築物を得た。

【０４６６】

以下のとおり設計されたタンパク質をコードする全てのスタックのコーディング核酸分子を生成した：シグナルペプチド、続いて関心対象の第一のバリアントIgV、続いて3つのGGGGS（G4S）モチーフから構成される15アミノ酸リンカー（SEQ ID NO:228）、続いて関心対象の第二のIgV、続いて2つのGGGGSリンカー（SEQ ID NO: 229）、続いて3つのアラニン（AAA）、続いて上記のとおりのヒトIgG1 Fc。各スタックにおけるIgVドメインの正確なホールディングの可能性を最大限にするため、第一のIgVの前に、通常野生型タンパク質で生じる全ての残基をこのIgVとシグナルペプチド（リーディング配列）との間に置く。同様に、第一のIgVの後に、通常該IgVを野生型タンパク質中で次のIgドメイン（典型的には、IgCドメイン）またはこのような第二のIgVドメインが存在しない場合は該IgVを膜貫通ドメイン（トレーリング配列）に接続する残基のいずれかに接続する全ての残基が続く。両方のIgVドメインが同じ親タンパク質由来であった（例えば、別のICOSL IgVでスタックされたICOSL IgV）場合は両方の間のリンカーが繰り返し存在しなかったこと以外は、同じ設計原理を第二のIgVドメインに適用した。

【０４６７】

表10は、例示的なスタックされた構築物の設計を示す。表10に示される例示的なスタック分子は、表示のとおりのIgドメイン（例えばIgVドメイン）およびさらに上記のとお

りのトレーリング配列を含有する。表には、以下の成分が次の順序で存在する：シグナルペプチド（SP; SEQ ID NO:225）、Igドメイン1（例えばIg1）、トレーリング配列1（TS1）、リンカー1（LR1; SEQ ID NO:228）、Igドメイン2（Ig2）、トレーリング配列2（TS2）、リンカー2（LR2; SEQ ID NO:230）およびFcドメイン（C5S/R77C/N82G/V87Cアミノ酸置換を含有するSEQ ID NO:226）。いくつかの場合では、リーディング配列1（LS1）は、シグナルペプチドとIgV1の間に存在し、いくつかの場合では、リーディング配列2（LS2）は、リンカーとIgV2の間に存在する。

【０４６８】

（表１０）例示的なスタックされた構築物の成分のアミノ酸配列（SEQ ID NO）

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
ドメイン1: NKp30 WT ドメイン2: ICOSL WT	+	-	214	235	+	-	196	233	+	+

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/ S86G ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R	+	-	215	235	+	-	212	233	+	+
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/ S86G) ドメイン2: ICOSL N52D	+	-	215	235	+	-	199	233	+	+
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/ S86G ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	215	235	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: Nkp30 WT	+	-	196	233	+	-	214	235	+	+
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: NKp30 L30V/A60V/S64P/ S86G	+	-	199	233	+	-	215	235	+	+
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: NKp30 L30V/A60V/S64P/ S86G	+	-	201	233	+	-	215	235	+	+
ドメイン1: CD80 WT ドメイン2: ICOSL WT	+	-	152	471	+	-	196	233	+	+
ドメイン1: CD80 E88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S	+	-	189	471	+	-	213	233	+	+
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/	+	-	193	471	+	-	213	233	+	+

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
F59L/E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S										
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52D	+	-	193	471	+	-	199	233	+	+
ドメイン1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	189	471	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	193	471	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: CD80 WT	+	-	196	233	+	-	152	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R	+	-	213	233	+	-	189	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T	+	-	213	233	+	-	193	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52D	+	-	199	233	+	-	189	471	+	+

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R										
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/ F59L/E77K/P109S/ I118T	+	-	199	233	+	-	193	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/ A91G/F92Y/K93R	+	-	201	233	+	-	189	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/ F59L/E77K/P109S/ I118T	+	-	201	233	+	-	193	471	+	+
ドメイン1: CD86 WT ドメイン2: ICOSL WT	+	236	220	237	+	-	196	233	+	+
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/ Y87N/E88G/K89E/ D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S	+	-	192	471	+	-	213	233	+	+
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T 120S ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/ L96F/L98F/Q100R/ G103E/F120S	+	-	175	471	+	-	213	233	+	+
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/ Y87N/E88G/K89E/ D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52D	+	-	192	471	+	-	199	233	+	+

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S ドメイン2: ICOSL N52D	+	-	175	471	+	-	199	233	+	+
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	192	471	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	-	175	471	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	+	236	221	237	+	-	213	233	+	+
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52D	+	236	221	237	+	-	199	233	+	+
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	+	236	221	237	+	-	201	233	+	+
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: CD86 WT	+	-	196	233	+	236	220	237	+	+
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/	+	-	213	233	+	-	192	471	+	+

	SP	第一のドメイン			LR1	第二のドメイン			LR2	Fc
		LS1	Ig1	TS1		LS2	Ig2	TS2		
D90N/A91G/P109S										
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S ドメイン2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	+	-	213	233	+	-	175	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	+	-	199	233	+	-	192	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	+	-	199	233	+	-	175	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S	+	-	201	233	+	-	192	471	+	+
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	+	-	213	233	+	236	221	237	+	+
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	+	-	199	233	+	236	221	237	+	+
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	+	-	201	233	+	236	221	237	+	+

【０４６９】

少なくとも1つの親和性改変IgVドメインを含有するCD80、CD86、ICOSLまたはNkp30由来のバリアントIgVドメインの種々の組み合わせを含有するバリアントのIgVがスタックされたFc融合分子のハイスループット発現および精製を、実質的に実施例5に記載のとおりに行った。また、バリアントのIgVがスタックされたFc融合分子のそれぞれのカウンター構造体に対する結合性および抗CD3同時固定アッセイによる機能活性を、実質的に実施例6に記載されるとおりに評価した。例えば、スタックされたIgSF Fc融合タンパク質の共刺激生物活性を上記と同様の固定化抗CD3アッセイで決定した。この場合、4nMの抗CD3（OKT3, Biolegend, USA）を、組織培養処理96ウェルプレート（C

orning, USA）上で4nM～120nMのヒトrB7-H6.Fc（R&D Systems, USA）またはヒトrPD-L1.Fc（R&D Systems, USA）と一晩同時固定した。翌日、未結合タンパク質をPBSで洗い出し、そして、100,000個の精製したpan T細胞を各ウェルのEx-Vivo 15培地（Lonza, Switzerland）100ulに加えた。その後、スタックされたIgSFドメインを100ulの容量中8nM～40nMの濃度で合計200ulの容量で加えた。細胞を3日間培養した後、培養上清を収集し、上に述べたとおりDuoset ELISA kit（R&D Systems, USA）でヒトIFN-γレベルを測定した。

【０４７０】

結果を表11～13に示す。具体的には、表11は、NKp30 IgVドメインおよびICOSL IgVドメインを含有するバリアントIgVスタックFc融合分子についての結合および機能活性結果を示す。表12および13は、バリアントICOSL IgVドメインとバリアントCD80またはCD86 IgVドメインとを含有するバリアントIgVスタックFc融合分子についての結合および機能活性結果を示す。

【０４７１】

表11～13の各々について、1列目は、アミノ末端（N末端）ドメインから始まり、続いてC末端ヒトIgG1 Fcドメインの前に中央のWTまたは親和性が改変されたドメインが位置する、スタックされた、親和性が改変されたまたは野生型（WT）ドメインの構造的構成および配向を示す。2列目は、各「スタック」分子中に含有される各IgVドメインの配列の配列番号を示す。3列目は結合パートナーを示しており、当該結合パートナーに対して、1列目に表示されている親和性が改変されたスタックされたドメインが選択された。

【０４７２】

また、種々のカウンター構造体リガンドを発現するようにトランスフェクトされた細胞への各スタック分子の結合についての平均蛍光強度（MFI）値と、同じ細胞が発現するカウンター構造体リガンドへのアミノ酸置換を含有しない未改変IgVドメインを含有する対応するスタック分子の結合と比較したMFIの比率とによって測定された場合の、結合活性が示される。また、バリアントスタック分子の、T細胞の活性を調節する機能活性が、溶液の表示のバリアントスタック分子および実施例6に記載されるとおりの抗CD3と同時固定された適切なリガンドで生成された培養上清中のIFN-γの計算レベル（pg/ml）に基づいて示されている。また、表は、同時固定アッセイにおける各バリアントスタック分子によって生産されたIFN-γの、対応する未改変のスタック分子と比べた比率も示している。

【０４７３】

示されるとおり、結果は、それぞれの未改変（例えば、野生型）のIgVドメインを含有する対応するスタック分子と比較して、少なくとも1つの同族カウンター構造体リガンドに対して親和性が改変された向上した結合活性を示した少なくとも1つのバリアントIgSFドメインを含有するスタック分子を生成することが可能であったことを示した。いくつかの場合では、分子中の両方のバリアントIgSFドメインのうちの一方または組み合わせのいずれかに由来するスタック分子は、複数の同族カウンター構造体リガンドに対する向上した結合性を示した。結果はまた、スタックされた分子中のIgVドメインの順序が、いくつかの場合では、改善された結合活性の程度も変化させうることを示した。いくつかの場合では、標的化同時固定アッセイで評価したときに機能的T細胞活性もまた変化した。

【０４７４】

（表１１）NKp30 IgVドメインおよびICOSL IgVドメインを含有するスタックされたバリアントIgV Fc融合タンパク質

ドメイン構造 N末端からC末端： ドメイン1/ドメイン2/Fc	SEQ ID NO (Igドメイン)	カウンター構造選択対象	結合活性			抗CD3同時固定アッセイ
			B7H6 MFI (WT親のMFIに対する比率)	ICOS MFI (WT親のMFIに対する比率)	CD28 MFI (WT親のMFIに対する比率)	pg/ml IFN-γ (WT親のIFN-γに対する比率)
ドメイン1: NKp30 WT ドメイン2: ICOSL WT	214 196	-	64538 (1.00)	26235 (1.00)	6337 (1.00)	235 (1.00)
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G ドメイン2: ICOSL N52S N57Y H94D L96F L98F Q100R	215 212	B7-H6 ICOS-CD28	59684 (0.92)	12762 (0.49)	9775 (1.54)	214 (0.91)
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G ドメイン2: ICOSL N52D	215 199	B7-H6 ICOS-CD28	65470 (1.01)	30272 (1.15)	9505 (1.50)	219 (0.93)
ドメイン1: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G ドメイン2: ICOSL N52H N57Y Q100P	215 201	B7-H6 ICOS-CD28	38153 (0.59)	27903 (1.06)	11300 (1.78)	189 (0.80)
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: Nkp30 WT	196 214	- -	117853 (1.0)	70320 (1.0)	7916 (1.0)	231 (1.0)
ドメイン1:ICOSL N52D ドメイン2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	199 215	ICOS-CD28 B7-H6	100396 (0.85)	83912 (1.19)	20778 (2.62)	228 (0.98)
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: NKp30 L30V/A60V/S64P/S86G	201 215	ICOS-CD28 B7-H6	82792 (0.70)	68874 (0.98)	72269 (9.12)	561 (2.43)

【０４７５】

（表１２）CD80 IgVドメインおよびICOSL IgVドメインを含有するスタックされたバリアントIgV Fc融合タンパク質

ドメイン構造 N末端からC末端： ドメイン1/ドメイン2/Fc	SEQ ID NO (Igドメイン)	カウンター構造選択対象	結合活性			抗CD3同時固定アッセイ
			B7H6 MFI (WT親のMFIに対する比率)	ICOS MFI (WT親のMFIに対する比率)	CD28 MFI (WT親のMFIに対する比率)	pg/ml IFN-γ (WT親のIFN-γに対する比率)
ドメイン1: CD80 WT ドメイン2: ICOSL WT	152 196		1230 (1.00)	2657 (1.00)	11122 (1.00)	69 (1.00)
ドメイン1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/F92Y/K93R ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	189 213	PD-L1 ICOS/CD28	3383 (2.75)	4515 (1.70)	5158 (0.46)	90 (1.30)
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	193 213	PD-L1 ICOS/CD28	2230 (1.81)	2148 (0.81)	3860 (0.35)	112 (1.62)
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52D	193 199	PD-L1 ICOS/CD28	5665 (4.61)	6446 (2.43)	15730 (1.41)	126 (1.83)

ドメイン1: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	189 201	PD-L1 ICOS/CD28	6260 (5.09)	4543 (1.71)	11995 (1.08)	269 (3.90)
ドメイン1: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	193 201	PD-L1 ICOS/CD28	3359 (2.73)	3874 (1.46)	8541 (0.77)	97 (1.41)
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: CD80 WT	196 152		3000 (1.00)	2966 (1.00)	14366 (1.00)	101 (1.00)
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	213 189	ICOS/CD28 PD-L1	3634 (1.21)	4893 (1.65)	6403 (0.45)	123 (1.22)
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	213 193	ICOS/CD28 PD-L1	1095 (0.37)	5929 (2.0)	7923 (0.55)	127 (1.26)
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	199 189	ICOS/CD28 PD-L1	2023 (0.67)	5093 (1.72)	16987 (1.18)	125 (1.24)
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	199 193	ICOS/CD28 PD-L1	3441 (1.15)	3414 (1.15)	20889 (1.45)	165 (1.63)
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD80 E88D/K89R/D90K/A91G/ F92Y/K93R	201 189	ICOS/CD28 PD-L1	7835 (2.61)	6634 (2.24)	20779 (1.45)	95 (0.94)
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD80 A12T/H18L/M43V/F59L/ E77K/P109S/I118T	201 193	ICOS/CD28 PD-L1	8472 (2.82)	3789 (1.28)	13974 (0.97)	106 (1.05)

【０４７６】

（表１３）ＣＤ８０またはＣＤ８６ ＩｇＶドメインおよびＩＣＯＳＬ ＩｇＶドメインを含有するスタックされたバリアントＩｇＶ Ｆｃ融合タンパク質

ドメイン構造 N末端からC末端： ドメイン1/ドメイン2/Fc	SEQ ID NO (Igドメイン)	カウンター構造選択対象	結合活性		機能活性
			PD-L1 MFI (WT親のMFIに対する比率)	CTLA-4 MFI (WT親のMFIに対する比率)	MLR IFN-γ pg/ml
ドメイン1: CD80 WT ドメイン2: ICOSL WT	152 196		1230 (1.00)	11122 (1.00)	1756 (1.00)
ドメイン1: CD86 WT ドメイン2: ICOSL WT	220 196		29343 (1.00)	55193 (1.00)	6305 (1.00)
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	192 213	CD28 ICOS/CD28	2280 (1.85)	3181 (0.29)	2281 (1.30)
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/L98F/Q100R/G103E/F120S	175 213	CD28 ICOS/CD28	2309 (1.88)	26982 (2.43)	1561 (0.89)
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52D	192 199	CD28 ICOS/CD28	4285 (3.48)	22744 (2.04)	1612 (0.92)
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S ドメイン2: ICOSL N52D	175 199	CD28 ICOS/CD28	3024 (2.46)	16916 (1.52)	3857 (2.20)
ドメイン1: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/E88G/K89E/D90N/A91G/P109S ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	192 201	CD28 ICOS/CD28	6503 (5.29)	7240 (0.65)	6886 (3.92)
ドメイン1: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	175	CD28	3110 (2.53)	4848 (0.44)	3393 (1.93)

ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD28			
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S	221 213	CD28 ICOS/CD28	11662 (0.40)	21165 (0.38)	880 (0.14)
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52D	221 199	CD28 ICOS/CD28	24230 (0.83)	73287 (1.33)	1110 (0.18)
ドメイン1: CD86 Q35H/H90L/Q102H ドメイン2: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	221 201	CD28 ICOS/CD28	1962 (0.07)	1630 (0.03)	587 (0.09)
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: CD80 WT	196 152		3000 (1.00)	14366 (1.00)	4113 (1.00)
ドメイン1: ICOSL WT ドメイン2: CD86 WT	196 220		18005 (1.00)	53602 (1.00)	18393 (1.00)
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/ E88G/K89E/D90N/A91G/ P109S	213 192	ICOS/CD28 CD28	10426 (3.48)	51286 (3.57)	18680 (4.54)
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S ドメイン2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	213 175	ICOS/CD28 CD28	17751 (5.92)	29790 (2.07)	10637 (2.59)
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/ E88G/K89E/D90N/A91G/ P109S	199 192	ICOS/CD28 CD28	2788 (0.93)	25870 (1.80)	6205 (1.51)
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD80 I67T/L70Q/A91G/T120S	199 175	ICOS/CD28 CD28	2522 (0.84)	13569 (0.94)	5447 (1.32)
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P	201	ICOS/CD28	9701 (3.23)	9187 (0.64)	5690 (1.38)

ドメイン2: CD80 R29H/Y31H/T41G/Y87N/ E88G/K89E/D90N/A91G/ P109S	192	CD28			
ドメイン1: ICOSL N52S/N57Y/H94D/L96F/ L98F/Q100R/G103E/F120 S ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	213 221	ICOS/CD28 CD28	27050 (1.50)	21257 (0.40)	8131 (0.44)
ドメイン1: ICOSL N52D ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	199 221	ICOS/CD28 CD28	34803 (1.93)	80210 (1.50)	6747 (0.37)
ドメイン1: ICOSL N52H/N57Y/Q100P ドメイン2: CD86 Q35H/H90L/Q102H	201 221	ICOS/CD28 CD28	5948 (0.33)	4268 (0.08)	26219 (1.43)

【０４７７】

実施例９：膜貫通型免疫調節タンパク質を発現する改変細胞の生成および評価

上記のバリアントCD80、またはICOSL親和性改変IgSFドメインのいずれかを含有する細胞外ドメイン（ECD）を含有する膜貫通型免疫調節タンパク質（TIP）がキメラ抗原受容体（CAR）と共発現された、改変されたT細胞を生成した。当該TIPは、対応する野生型CD80またはICOSL膜貫通型タンパク質配列の膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインも含有していた。改変細胞の免疫調節活性を、CARだけを発現している細胞または対応する野生型CD80もしくはICOSL膜貫通型タンパク質をCARと共発現している細胞と比較した。

【０４７８】

例示的なCD80-TIPは、SEQ ID NO：28に示されるCD80細胞外ドメインならびにSEQ ID NO：1の243～288番目の残基に対応する膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインの位置に関してI67T/L70Q/A91G/T120Sに対応するIgVおよびIgCドメインにアミノ酸変異を含有する親和性改変IgSFドメインを有するバリアントCD80であった。例示的なCD80-TIPのアミノ酸配列は、SEQ ID NO：241に示され、かつ、SEQ ID NO：242に示されるヌクレオチドの配列によってコードされている。対応する野生型CD80膜貫通型タンパク質は、SEQ ID NO：1の35～288番目のアミノ酸残基として示されるアミノ酸配列を有しており、かつ、SEQ ID NO：251に示されるアミノ酸配列によってコードされている。

【０４７９】

例示的なICOSL-TIPは、SEQ ID NO：32に示されるICOSL細胞外ドメインならびにSEQ ID NO：5の257～302番目の残基に対応する膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインにおける位置に関してN52H/I143Tに対応するIgVドメインにおけるアミノ酸変異を含有する親和性改変IgSFドメインを有するバリアントICOSLであった。例示的なICOSL-TIPのアミノ酸配列は、SEQ ID NO：243に示され、かつ、SEQ ID NO：244に示されるヌクレオチドの配列によってコードされている。対応する野生型ICOSL膜貫通型タンパク質は、SEQ ID NO：5の19～302番目のアミノ酸残基として示されるアミノ酸配列を有しており、かつ、SEQ ID NO：252に示されるアミノ酸配列によってコードされている。

【０４８０】

親和性改変ドメインを含有するTIPまたは対応する親和性が改変されていないIgSFド

メインを含有する野生型膜貫通型タンパク質を、T細胞においてCD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含有する第1世代キメラ抗原受容体（CAR）と共発現させた。第1世代CARは、CD19に特異的なscFv（SEQ ID NO：245）、CD8に由来するヒンジおよび膜貫通ドメイン（SEQ ID NO：246）ならびにCD3ζに由来する細胞内シグナル伝達ドメイン（SEQ ID NO：47に示される）を含んだ。CD19 scFv-CD3ζCARをコードするヌクレオチド配列は、SEQ ID NO：248に示され、CD19 scFv-CD3ζCARのアミノ酸配列は、SEQ ID NO：479に示される。

【０４８１】

CARをコードする核酸分子のみ、または自己切断性T2A配列によってCARから分離された例示的なTIPもしくは野生型膜貫通型タンパク質のうちの1つ（SEQ ID NO：249に示されるヌクレオチドの配列によってコードされているSEQ ID NO：250）をコードする核酸分子も生成した。例示的な構築物は、表14に示される核酸配列を含有した。対照として、CD28共刺激ドメインを追加で含有する第2世代CARをコードする核酸構築物も生成した（CD19 scFv-CD28-CD3ζ）。

【０４８２】

（表１４）核酸構築物

	CAR (SEQ ID NO)	T2A リンカー (SEQ ID NO)	TIP (SEQ ID NO)
CD19 scFv – CD3ζ	+ (248)	-	-
CD19 scFv – CD3ζ – T2A – B7-1	+ (248)	+ (249)	野生型 CD80 (251)
CD19 scFv – CD3ζ – T2A – B7-1_TIP	+ (248)	+ (249)	CD80 TIP (242)
CD19 scFv – CD3ζ – T2A – ICOSL	+ (248)	+ (249)	野生型 ICOSL (252)
CD19 scFv – CD3ζ – T2A – ICOSL_TIP	+ (248)	+ (249)	ICOSL TIP (244)

【０４８３】

核酸分子をレンチウイルスベクターに個別にクローニングし、これを使用して3人の異なる健康なドナーから得られたヒトPBMC試料から単離されたT細胞を形質導入した。ベクターおよびレンチウイルスパッケージング構築物でのHEK293細胞の同時トランスフェクション後に、核酸配列を含有するレンチウイルス粒子を生産した。レンチウイルス粒子を超遠心分離によって培養培地から収集し、qRT-PCRによって滴定した。ヒト末梢血単核細胞（PBMC）を、3人の正常な血液ドナーから密度沈降法を使用して単離した。PBMCを抗CD3および抗CD28抗体ならびにIL-2と一晩培養し、次いで、レンチウイルス調製物を感染多重度5：1で形質導入した。対照の第2世代CARをコードするレンチウイルスベクターを、1人のドナー由来の細胞を形質導入するためだけに使用した。

【０４８４】

培養の2週間（14日）後、細胞を、96ウェルマイクロエレクトロニクスプレート（E-プレート）の培養培地中のインピーダンス変化を測定し、かつリアルタイムプロットで細胞の数および形態学の変化を示すAcea Real-Time Cell Analyzer（RTCA）を使用して、標的抗原を発現する細胞との共培養後の細胞傷害性について分析した。CD19発現HeLa標的細胞（HeLa-CD19）を96ウェルE-プレートに播種し、RTCAシステムを使用して各単層のインピーダンスを24時間モニタリングした。改変されたT細胞をウェルにエフェクター：標的比10：1で加え、ウェルをさらに48時間モニタリングした。その結果を、測定された電気インピーダンスの変化から生じる細胞指数（Cell Index）（CI）値として表示および記録し、次いで、全ての時点の全てのウェルのCI読み取り値を同じ時間（基準時間）の個々のウェルのCI値で割って比率変換し、基準時間での値の割合を表すノーマライズされた細胞指数値を得た（Zhang et al. “Introduction to the Da

ta Analysis of the Roche xCELLigence（登録商標）System with RTCA Package.” Bioconductor. May, 3, 2016, bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/RTCA/inst/doc/aboutRTCA.pdf. Accessed September 9, 2016を参照のこと）。このアッセイでは、単層のインピーダンスの減少は、形質導入細胞による標的細胞の殺傷を反映する。

【０４８５】

結果は、形質導入されていないT細胞と比較して第1世代CARを発現する細胞で減少したインピーダンスが得られたが、第1世代CARを発現する細胞についての減少したインピーダンスの程度は、第2世代CARを発現する細胞よりも小さかったことを示した。第1世代CARを発現する細胞における減少したインピーダンスは、概して、アッセイの最初の8時間まで続いたが、一方で、第2世代CARを発現する細胞のみその後もインピーダンスの減少が続いた。

【０４８６】

図1に示されるとおり、1人のドナーでは、TIPまたは対応する野生型膜貫通型タンパク質を第1世代CARと共発現する細胞の各々は、インピーダンスのより大きな減少を示し、このことは、第1世代CARのみを発現する細胞と比較して大きい細胞傷害活性を示した。さらに、結果は、親和性が改変されていないIgSFドメインを含有する対応する野生型CD80またはICOSL膜貫通型タンパク質を共発現しているCAR発現細胞と比較して、CD80-TIPまたはICOSL-TIPを共発現しているCAR発現細胞において細胞傷害活性がより大きかったことを示した。これらのTIP改変細胞の観察された結果は、CD80-TIPまたはICOSL-TIPをCARと共発現する細胞における細胞傷害活性が、抗原特異的T細胞、例えばCAR発現T細胞の細胞傷害性免疫応答を調節する活性の増強を発揮したこと示した。

【０４８７】

その他の2人のドナーでは、CD80-TIPを発現する細胞は、対応する野生型CD80膜貫通型タンパク質を発現する細胞と比較してより大きなインピーダンスの減少をもたらさなかった。1人のドナーでは、野生型膜貫通型タンパク質構築物を細胞に形質導入するのに十分ではなかったが、このドナーでは、ICOS-L TIPは、試験したその他の構築物と比較して最良の細胞傷害性を与えた。他のドナーでは、ICOS-L-TIPを発現する細胞は、対応する野生型ICOS-L膜貫通型タンパク質を発現する細胞と比較してより大きなインピーダンスの減少をもたらさなかった。試験した細胞において、CD80-TIP、ICOSL-TIPまたは対応する野生型膜貫通型タンパク質のいずれかをCARと共発現する全ての細胞は、第1世代CARのみを発現する細胞よりも大きな細胞傷害活性を示した。ドナーの中で観察された結果の違いは、ドナーの中のT細胞の違い、細胞の表面の種々の改変されたタンパク質の発現レベルの違い、細胞における殺傷の評価（例えば、14日目の形質導入細胞の評価、単一のエフェクター：標的細胞比の評価）のためのこの例示的アッセイにおいて使用された特定の条件、または他の要因に関連し得る。

【０４８８】

実施例10

ICOSL IgSFドメインバリアントの結合および活性の評価

追加のECD ICOSLバリアントを上記のとおり酵母選択法によって実質的に同定し、これを使用して、実施例5に記載のとおりECD-Fc融合タンパク質を生産した。結合研究を実施して、実施例6に記載のとおり同族結合パートナーに対するICOSLドメインバリアント免疫調節タンパク質の特異性および親和性を実質的に評価した。

【０４８９】

A. 結合および機能的特性解析

細胞が発現した完全長同族結合パートナーCD28、ICOSおよびCTLA-4への結合を実施例6に記載のとおり実質的に評価した。また、ECD ICOSLバリアントの生物活性を、同時固定アッセイについて、ヒトT細胞と10nMのプレート結合抗CD3および40nMのICOSL Fcバリアントタンパク質の混合物との培養によって共刺激活性を決定した以外は、実施例6に記載のとおり、抗CD3同時固定アッセイまたはヒト混合リンパ球反応（MLR

）で実質的に評価した。

【０４９０】

表１５は、細胞が発現したカウンター構造体への追加のＩＣＯＳＬ ＩｇＳＦドメインバリアントの結合、および抗ＣＤ３同時固定アッセイまたはＭＬＲアッセイにおける生物活性の例示的な結果を示す。表１５に示す例示的なアミノ酸置換は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２に示されるそれぞれの参照未改変ＩＣＯＳＬ ＥＣＤ配列に対応するアミノ酸位置番号によって指定されている。アミノ酸位置が中央に示されており、対応する未改変（例えば、野生型）アミノ酸が番号の前に記載されており、同定されたバリアントアミノ酸置換が番号の後に記載されている。２列目は、各バリアントＥＣＤ-Ｆｃ融合分子のバリアントＥＣＤの配列番号を示す。

【０４９１】

表１５の結果は、同族カウンター構造体リガンドを発現するように改変された細胞への各バリアントＦｃ融合分子の結合についての平均蛍光強度（ＭＦＩ）値、および同じ細胞が発現するカウンター構造体リガンドへのアミノ酸置換を含有しない対応する未改変ＥＣＤ-Ｆｃ融合分子の結合についてのＭＦＩのと比較した比率によって測定した場合の結合活性を示している。また、バリアントＦｃ融合分子の、Ｔ細胞の活性を調節する機能活性が、ｉ）抗ＣＤ３と同時固定された表示のバリアントＥＣＤ-Ｆｃ融合分子またはｉｉ）ＭＬＲアッセイにおける表示のバリアントＥＣＤ-Ｆｃ融合分子のいずれかで生成された培養上清中のＩＦＮ-γの計算レベル（ｐｇ/ｍｌ）に基づいて示されている。表はまた、両方の機能性アッセイにおける各バリアントＥＣＤ-Ｆｃによって産生されたＩＦＮ-γの、対応する未改変（親）ＥＣＤ-Ｆｃと比較した比率も示している。

【０４９２】

結果は、親和性が改変されたＩＣＯＳＬ ＩｇＳＦドメインバリアントの、少なくとも１つの同族カウンター構造体リガンドに対する結合親和性の変化（向上を含む）、および/または免疫活性の改善を示す。具体的には、実施例６で同定された初期ヒットと同様に、選択は、少なくとも１つ、いくつかの場合では複数の同族カウンター構造体リガンドに対して向上した結合性を示すように親和性が改変された多数の追加のＩＣＯＳＬ ＩｇＳＦドメインバリアントの同定をもたらした。加えて、その結果は、バリアント分子の親和性改変がまた、実施例６に記載のとおり、分子のフォーマットに応じて免疫活性を増加および/または減少させる改善された活性を発揮したことを示した。

【０４９３】

（表１５）ＩＣＯＳＬバリアント：結合データおよび共刺激生物活性データ

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (親に対する比率)	CD28 tfxn MFI (親に対する比率)	CTLA-4 tfxn MFI (親に対する比率)	抗CD3 IFN-γ 同時固定アッセイ pg/ml (親に対する比率)	MLR IFN-γ pg/ml (親に対する比率)
N52H, F78L, Q100R, C198R	373	9568 (0.12)	1966 (0.24)	1454 (0.12)	130 (0.31)	5927 (1.84)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	9418 (1.16)	136665 (16.55)	115352 (9.59)	944 (2.21)	821 (0.25)
N52H, N57Y, R75Q, Q100P, V110D	374	5558 (0.07)	7465 (0.90)	4689 (0.39)	122 (0.28)	1136 (0.35)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9148 (1.13)	134923 (16.33)	83241 (6.92)	1060 (2.48)	375 (0.12)
N52H, N57Y, L74Q, V110D, S192G	375	9448 (1.17)	128342 (15.54)	123510 (10.26)	1137 (2.66)	889 (0.28)
N52H, Q100R	285	9478 (1.17)	151977 (18.40)	133929 (11.13)	972 (2.28)	794 (0.25)
N52H, S121G, C198R	376	9128 (1.13)	124732 (15.10)	182607 (15.18)	827 (1.94)	1257 (0.39)
A20V, N52H, N57Y, Q100R, S109G	287	5828 (0.72)	76973 (9.32)	73640 (6.12)	447 (1.05)	2283 (0.71)

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (親に対する比率)	CD28 tfxn MFI (親に対する比率)	CTLA-4 tfxn MFI (親に対する比率)	抗CD3 IFN-γ 同時固定アッセイ pg/ml (親に対する比率)	MLR IFN-γ pg/ml (親に対する比率)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	9548 (1.18)	130676 (15.82)	81966 (6.81)	1125 (2.64)	643 (0.20)
N52H, N57Y, R61S, Q100R, V110D, L173S	289	1018 (0.13)	9129 (1.11)	5790 (0.48)	109 (0.25)	5094 (1.58)
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	9978 (1.23)	137372 (16.63)	70764 (5.88)	1316 (3.08)	473 (0.15)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1028 (1.27)	135821 (16.44)	73320 (6.09)	1561 (3.66)	486 (0.15)
N52H, N57Y, Q100R	283	9858 (1.22)	140612 (17.02)	75106 (6.24)	1648 (3.86)	778 (0.24)
N52S, F120S, N227K	377	9438 (1.17)	67796 (8.21)	82370 (6.85)	1157 (2.71)	1626 (0.50)
N52S, N194D	366	9798 (1.21)	59431 (7.19)	74502 (6.19)	1671 (3.91)	1690 (0.52)
N52S, V97A	294	3138 (0.04)	1733 (0.21)	1541 (0.13)	84 (0.20)	3858 (1.20)
N52S, F120S	293	9068 (1.12)	67233 (8.14)	97880 (8.13)	1178 (2.76)	2814 (0.87)
N52S, G72R	295	9288 (1.15)	51638 (6.25)	62339 (5.18)	1161 (2.72)	2947 (0.91)
N52S, A71T, A117T, T190A, C198R	378	8918 (1.10)	44044 (5.33)	56646 (4.71)	1076 (2.52)	4031 (1.25)
N52S, E220G	297	3878 (0.05)	2047 (0.25)	1796 (0.15)	122 (0.29)	1927 (0.60)
Y47H, N52S, V107A, F120S	298	3268 (0.04)	2562 (0.31)	2104 (0.17)	334 (0.78)	4390 (1.36)
WT ICOSL	32	8088 (1.00)	8260 (1.00)	12033 (1.00)	427 (1.00)	3226 (1.00)
T43A, N52H, N57Y, L74Q, D89G, V110D, F172S	379	2821 (0.02)	2180 (0.49)	2051 (0.12)	184 (0.75)	
N52H, N57Y, Q100R, V107I, V110D, S132F, I154F, C198R, R221G	381	174586 (0.97)	122383 (27.24)	76202 (4.31)	985 (4.01)	1037 (0.36)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	190765 (1.05)	129070 (28.73)	68488 (3.87)	4288 (17.46)	1225 (0.43)
Q37R, N52H, N57Y, Q100R, V110N, S142F, C198R, D217V, R221G	301	148638 (0.82)	91104 (20.28)	13498 (0.76)	62 (0.25)	7643 (2.68)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R	302	179194 (0.99)	123312 (27.45)	84136 (4.76)	762 (3.10)	1342 (0.47)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, V116A, L161M, F172S, S192G, C198R	303	5236 (0.03)	4160 (0.93)	3305 (0.19)	49 (0.20)	2039 (0.72)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	20154 (0.11)	8613 (1.92)	3903 (0.22)	83 (0.34)	7522 (2.64)

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (親に対する比率)	CD28 tfxn MFI (親に対する比率)	CTLA-4 tfxn MFI (親に対する比率)	抗CD3 IFN-γ 同時固定アッセイ pg/ml (親に対する比率)	MLR IFN-γ pg/ml (親に対する比率)
F27S, N52H, N57Y, V110N	304	5236 (0.03)	4160 (0.93)	2957 (0.17)	40 (0.16)	-
N52S, H94E, L96I, S109N, L166Q,	305	198604 (1.10)	100361 (22.34)	102892 (5.82)	1253 (5.10)	5645 (1.98)
S18R, N52S, F93L, I143V, R221G	306	154561 (0.85)	7625 (1.70)	4254 (0.24)	203 (0.83)	5239 (1.84)
A20T, N52D, Y146C, Q164L	307	149661 (0.83)	9073 (2.02)	6901 (0.39)	287 (1.17)	4829 (1.69)
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	180016 (1.00)	120230 (26.76)	62809 (3.55)	2218 (9.03)	7283 (2.56)
N52S, H94E, L96I, V122M	309	198717 (1.10)	88901 (19.79)	94231 (5.33)	590 (2.40)	618 (0.22)
N52H, N57Y, H94E, L96I, F120I, S126T, W153R, I218N	310	87711 (0.48)	42035 (9.36)	31798 (1.80)	67 (0.27)	2500 (0.88)
M10V, S18R, N30D, N52S, S126R, T139S, L203F	311	180665 (1.00)	64929 (14.45)	48362 (2.73)	1193 (4.86)	13647 (4.79)
S25G, N30D, N52S, F120S, N227K	312	178834 (0.99)	66127 (14.72)	46631 (2.64)	1246 (5.07)	2202 (0.77)
N30D, N52S, L67P, Q100K, D217G, R221K, T225S	313	18630 (0.10)	1986 (0.44)	1940 (0.11)	54 (0.22)	2752 (0.97)
WT ICOSL	32	180900 (1.00)	4493 (1.00)	17685 (1.00)	246 (1.00)	2850 (1.00)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, A117T, T190S, C198R	314	2831 (0.04)	2881 (0.57)	2464 (0.23)	59 (0.08)	-
N52H, N57Y, Q100R, V110D, F172S, C198R	315	58478 (0.79)	74031 (14.75)	56850 (5.33)	712 (0.96)	1093 (0.23)
S25G, F27C, N52H, N57Y, Q100R, V110D, E135K, L173S, C198R	316	22514 (0.30)	21320 (4.25)	20450 (1.92)	353 (0.48)	5765 (1.21)
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	84236 (1.14)	81842 (16.31)	121519 (11.39)	4593 (6.18)	1137 (0.24)
M10I, S13G, N52H, N57Y, D77G, V110A, H129P, I143V, F172S, V193M,C198R	318	6362 (0.09)	6001 (1.20)	4834 (0.45)	141 (0.19)	4326 (0.91)
N52H, N57Y, R61C, Y62F, Q100R, V110N, F120S, C198R	319	4355 (0.06)	4316 (0.86)	3430 (0.32)	110 (0.15)	6854 (1.44)
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	96736 (1.31)	77881 (15.52)	148012 (13.88)	8765 (11.79)	630 (0.13)
N52H, N57Y, Q100R, V110D, N144D, F172S,	321	67578 (0.91)	64953 (12.94)	95731 (8.98)	1672 (2.52)	1490 (0.31)

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	ICOS tfxn MFI (親に対する比率)	CD28 tfxn MFI (親に対する比率)	CTLA-4 tfxn MFI (親に対する比率)	抗CD3 IFN-γ 同時固定アッセイ pg/ml (親に対する比率)	MLR IFN-γ pg/ml (親に対する比率)
C198R						
N52S, H94E, L98F, Q100R,	322	80690 (1.09)	78750 (15.69)	148160 (13.89)	3564 (4.80)	1497 (0.32)
N52S, E90A	323	108908 (1.47)	31086 (6.19)	108866 (10.21)	4564 (6.14)	3927 (0.83)
N30D, K42E, N52S	324	85726 (1.16)	4293 (0.86)	10755 (1.01)	5211 (7.01)	5656 (1.19)
N52S, F120S, I143V, I224V	325	90862 (1.23)	28443 (5.67)	105229 (9.87)	4803 (6.46)	4357 (0.92)
WT ICOSL	32	73964 (1.00)	5018 (1.00)	10665 (1.00)	743 (1.00)	4748 (1.00)

【０４９４】

B．抗CD3共刺激アッセイにおけるサイトカイン産生

上記の例示的なバリアントECD ICOSL Fc融合分子を、上記の抗CD3共刺激（同時固定）生物活性アッセイにおけるサイトカインIL-17の刺激についてさらに評価した。ヒトT細胞を、プレートに結合した10nMの抗CD3および40nMのICOSL Fcバリアントタンパク質の混合物と共に培養した。上清を収集し、ELISAによってIL-17レベルを決定した。抗CD3と共に固定化された表示のバリアントECD-Fc融合分子および対応する未改変（親）ECD-Fcで生成された培養上清中のIL-17の量（pg/ml）を測定した。比較のために、この表に、例示的なバリアントに対する表15に示した同じアッセイにおけるIFN-γの産生の結果も示されている。

【０４９５】

上清中で測定されたIL-17のpg/mLならびに対応する未改変（野生型）ECD-Fcと比較して各バリアントECD-Fcによって産生されたIL-17の比率（倍増）を示す結果が表16に示されている。IFN-γについても類似の結果が示されている。また、細胞によって産生された総IL-17またはIFN-γサイトカインの割合（%）も示されている。結果は、バリアント分子の親和性改変が、共刺激アッセイにおいてIFN-γに加えてIL-17を増加させる変化した機能的T細胞活性を発揮したことを示した。

【０４９６】

（表１６）ICOSL IgSFドメインバリアントの共刺激生物反応性データ

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	IL-17A [pg/mL]	IL-17A 倍率 ↑WT	IFN-g [pg/mL]	IFN-g 倍率 ↑WT	総倍率 ↑WT	産生された総サイトカインにおける割合（%）		% 総 IL-17 + IFN-g
							% IL-17	% IFN-g	
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	617	7.93	1060	2.48	10.42	5.51	0.77	6.28
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	647	8.33	1316	3.08	11.41	5.79	0.96	6.75
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	549	7.06	1561	3.66	10.72	4.91	1.14	6.05
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	90	1.05	1999	2.69	3.74	0.81	2.91	3.72
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	319	3.16	2218	9.03	12.19	2.85	3.23	6.08
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	510	5.90	8765	11.79	17.70	4.56	12.78	17.33
N52H, N57Y, Q100R	283	473	6.08	1648	3.86	9.94	4.23	1.20	5.43
N52H, Q100R	285	358	4.60	972	7.01	11.62	3.20	0.71	3.91
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	124	1.60	944	2.21	3.81	1.11	0.69	1.80
N52H, N57Y, Q100P	113	127	1.47	4922	6.62	8.09	1.14	7.17	8.31
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	22	7.11	130	17.46	24.57	6.41	6.25	12.66
N30D, K42E, N52S	324	349	4.04	5211	7.01	11.05	3.12	7.60	10.71
N52S, F120S, I143V, I224V	325	292	3.39	4803	6.46	9.85	2.61	7.00	9.62
N52S, E90A	323	306	3.54	4564	6.14	9.68	2.73	6.65	9.39
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	290	3.35	4593	6.18	9.53	2.59	6.69	9.28
N52S, N194D	366	428	5.50	1671	3.90	9.4	1.52	5.19	5.40
N52H, I143T	135	84	-	1727	-	3.30	0.75	2.52	3.27
N52D	111	126	-	1447	-	3.41	1.13	2.11	3.23

【０４９７】

実施例１１

膜貫通型免疫調節タンパク質を発現するさらなる改変Ｔ細胞の生成および増殖の評価

この実施例は、ＩＣＯＳＬの親和性改変ＩｇＳＦドメインを含有する細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含有する膜貫通型免疫調節タンパク質（ＴＩＰ）をキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）と共に発現する、さらなる改変Ｔ細胞の生成を記載する。具体的には、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２に示されるＩＣＯＳＬ細胞外ドメイン内の位置を基準にアミノ酸変異Ｎ５２Ｄ、Ｎ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｐ、Ｅ１６Ｖ/Ｎ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｒ/Ｖ１１０Ｄ/Ｈ１１５Ｒ/Ｙ１５２Ｃ/Ｋ１５６Ｍ/Ｃ１９８Ｒ、またはＮ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｒを含有する例示的なバリアントＩＣＯＳＬ ＥＣＤを含むＴＩＰを生成した。

当該TIPは、対応する野生型ICOSL膜貫通型タンパク質配列の膜貫通ドメインおよび細胞質ドメイン（SEQ ID NO:5の257～302番目の残基に対応する）も含有していた。シグナルペプチドを有するおよび有さないTIPの配列は、以下のとおりである：N52D（SEQ ID NO:496および497）；N52H/N57Y/Q100P（SEQ ID NO:498および499）；E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198R（SEQ ID NO:500および501）、およびN52H/N57Y/Q100R（SEQ ID NO:502および503）。比較のために、完全長膜貫通野生型ICOSL（SEQ ID NO:5の19～302番目のアミノ酸残基）も細胞において発現させた。シグナルペプチドを有するおよび有さない野生型TIPの配列は、SEQ ID NO:494および495に示されている。TIPをコードする核酸は、自己切断T2A配列によってTIPから分離される緑色蛍光タンパク質（GFP）をコードする配列も含んだ。

【０４９８】

親和性が改変されたドメインを含有するTIPまたは対応する親和性が改変されていないIgSFドメインを含有する野生型膜貫通型タンパク質を、T細胞において、キメラ抗原受容体（CAR）と共に発現させた。CARをコードするヌクレオチド配列は、以下を次の順でコードする：CD8シグナル配列（SEQ ID NO:481）、抗CD19scFv（SEQ ID NO:482）、CD8に由来するヒンジ/膜貫通領域（SEQ ID NO:483）、4-1BBに由来する共刺激シグナル伝達ドメイン（SEQ ID NO:484）、およびCD3ζシグナル伝達ドメイン（SEQ ID NO:247）。得られた抗CD19 CARは、SEQ ID NO:490に示されるアミノ酸配列を有する。CARをコードする核酸はまた、自己切断T2A配列（SEQ ID NO:488に示される）によってCARから分離される青色蛍光タンパク質（BFP; SEQ ID NO:489）をコードする配列も含んだ。

【０４９９】

CAR単独をコードする核酸分子または例示的なTIPの1つもしくは野生型ICOSLをコードする核酸分子のいずれかをクローニングしたウイルスベクター構築物を別々に生成した。CARをコードするウイルスベクターおよびTIPまたは野生型ICOSLをコードするウイルスベクターを、T細胞に同時形質導入した。形質導入のために、初代T細胞を、抗CD3および抗CD28ビーズ（Dynal）でビーズ:細胞比1:1にて活性化し、100IU/mLのIL-2の存在下で37℃にて2日間インキュベートした。次いで、T細胞を採取し、8μg/mLのポリブレンの存在下、CARウイルス上清400μLおよびTIPウイルス上清400μLで形質導入した。細胞を、1000gにて30℃で30分間スピノキュレーションした。次いで、細胞を移し、37℃で一晩インキュベートした。インキュベーション後、細胞を収集し、ウイルス上清を除去した。細胞を完全培地および50IU/mLのIL-2に再懸濁した。細胞を増殖させ、2日毎に合計6日間IL-2および培地で再度満たした。磁石を使用してビーズを細胞から除去し、増殖アッセイで評価する前に計数した。例示的な形質導入T細胞におけるTIPおよびCARの例示的な発現プロファイルが図2Aに示されている。

【０５００】

抗原に応答するCAR T細胞およびCAR-TIP T細胞の増殖を評価するために、細胞を、細胞トレース遠赤色素で標識した。CD19を発現するNalm6標的細胞を、標的:T細胞比1.5:1から開始し、8点希釈での1:2希釈によって力価測定した。標識されたCAR T細胞またはCAR-TIP T細胞をNalm6細胞に加え、そして、培養物を4日間インキュベートした後、細胞をフローサイトメトリーによって解析した。上清を収集し、サイトカイン放出アッセイでさらに評価した。

【０５０１】

図2Bに示すとおり、CAR$^+$初代T細胞は、用量依存的にCD19$^+$NALM6細胞へと増殖する。CARのみのT細胞と比較して、CARおよび野生型ICOSLまたは例示的なICOSL TIPの1つのいずれかを共発現するT細胞は、CARのみ発現するT細胞と比較して、増強された増殖を示した。CARおよび

N52H/N57Y/Q100P, E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/C198RまたはN52H/N57Y/Q100R

バリアントICOSL ECDのいずれかを含有するTIPの共発現は、CARおよび野生型ICOSLを共発現するT細胞より大きい増殖を示したが、このことは、初代T細胞上に発現するTIPが、T細胞増殖を増強する改善された共刺激シグナルを提供することを示している。

【０５０２】

実施例12

ICOSL IgSFドメインバリアントの精製および精製されたICOSL IgSFドメインバリアントの評価

実施例6および10に記載される例示的な候補ヒットについて精製戦略を採用した。293細胞株（Expi293）に由来するヒト細胞に発現構築物を一過性にトランスフェクトし、ECD ICOSL Fc融合分子を細胞において発現させた。次いで、Fc融合タンパク質を、親和性クロマトグラフィー（MabSelect SuRe）によってプロテインAで上清から精製した。この初期の精製工程に続いて、分取サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）工程を行って、タンパク質をさらに精製した（Superdex200 16×60）。両精製工程からの試料を貯留し、分析用SECによって比較した。プロテインA精製後にタンパク質の濃度を決定した。得られた精製タンパク質をまた、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）での分析用SECによって分析して純度を評価した。

【０５０３】

精製された試料中の主要ピークの割合（%）を決定し、初期プロテインA工程で精製されたタンパク質（プロテインAプールの主要ピーク%）対プロテインAに続き分取SECで精製されたタンパク質（SECプール（T=D0）の主要ピーク%）と比較した。表17に示すとおり、追加のSEC工程は、精製タンパク質のタンパク質純度を実質的に増加させた。タンパク質の安定性をさらに評価するために、分取SECによって精製されたタンパク質を室温で24時間放置し、次に、HPLCによる主要ピーク%（SECプール（T=D24）の主要ピーク%）を評価し、D0試料と比較した。D0対D24の主要ピーク%の変化を決定した（SECプールの主要ピーク▲%）。表17に示すとおり、試験した例示的なバリアントECD ICOSL Fc融合分子の大部分は、この時点で主要ピーク%はほとんど変化を示すことなく、このことは、タンパク質バリアントの最小限の凝集が起こったことを示している。

【０５０４】

（表１７）ICOSLタンパク質バリアントの精製

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	Expi293 産生 プロテインA mg/L	プロテインA プールの 主要 ピーク%	SEC プールの 主要 ピーク% T=D0	SEC プールの 主要 ピーク% T=D24	SEC プールの 主要 ピーク %の差
N52S, N194D	366	120	87.9	93.5	92	1.5
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	217	86.9	97.4	95.6	1.8
N52S, E90A	323	128	86.5	89.5	88.3	1.2
N52H, Q100R	285	176	85.9	97.5	96.1	1.4
N52H, N57Y, Q100R	283	186	85.1	97.6	95.7	1.9
N52S, F120S, I143V, I224V	325	87	83.2	88.9	88.3	0.6
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	204	82.9	95.8	92.3	3.5
N52H, N57Y, Q100P	113	63	80.5	94.5	88.5	6
N30D, K42E, N52S	324	81	80	95.4	91.3	4.1
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	141	78.9	96	92.9	3.1
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	260	77.6	96.4	95.2	1.2
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	40	75.6	96.8	94.8	2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	60	73.8	97.1	95.8	1.3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	95	65.4	90.9	86	4.9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	73	50.6	87.9	78.6	9.3
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	58	-	-	-	-
N52H, I143T	135	134	93.2	96	92.7	3.3
N52D	111	136	90.4	95.5	93.3	2.2

【０５０５】

実施例１３

精製されたICOSL IgSFドメインバリアントヒットの共刺激生物活性の評価

実施例１２に記載のとおり精製された例示的なECD ICOSL Fc融合分子を、実施例６に実質的に記載のとおりMLRによって生物活性について評価した。１０ｎＭまたは４０ｎＭのICOSL Fcバリアントタンパク質の混合物を、１０ｎＭの抗CD３の存在下で９６ウェルプレートに一晩結合させた。プレートを洗浄し、１００,０００のCFSE標識パンT細胞を９６時間加えた。上清を収集し、IFN-γおよびIL-１７レベルをELISAによって測定した。

【０５０６】

例示的な試験バリアント（１０ｎＭおよび４０ｎＭのICOSL Fc）との抗CD３共刺激によって誘導されたサイトカイン分泌の結果を図３Aおよび３Bを示し、それはICOSLのECDにおける例示的なIgSFドメインアミノ酸置換（交換）を表示する。図３Aおよび３Bの棒グラフは、それぞれ、ELISAによる上清中の分泌されたIFN-γおよびIL-１７の量（ｐｇ/ｍL）を示す。WT ICOSLとの抗CD３共刺激によって誘導されたレベルと比較して試験バリアントとの抗CD３共刺激によって誘導されたサイトカイン放出のレベルを水平線によって表示する。結果は、バリアント分子の親和性改変が、共刺激アッセイにおいてIFN-γおよびIL-１７分泌を実質的に増加させることを含め、機能的T細胞活性を調節する活性を発揮したことを示した。増加した免疫活性をいくつかのバリアントで観察した。

【０５０７】

実施例14

精製されたICOSL IgSFドメインバリアントヒットの増殖の評価

実施例12に記載のとおり精製された例示的なバリアントECD ICOSL Fc融合分子を、T細胞の抗CD3誘導性増殖を共刺激する能力について評価した。初代T細胞を、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）で標識した。10nMまたは40nMのバリアントECD ICOSL Fcまたは野生型ECD ICOSLタンパク質の混合物を、10nMの抗CD3の存在下で96ウェルプレートに一晩結合させ、次いで、標識T細胞を加えて3日間インキュベートした。対照として、結合した抗CD3およびIgGまたはIgG単独の存在下で増殖も評価した。細胞をCD4またはCD8表面マーカーについて染色し、フローサイトメトリーによってCFSE希釈を評価することによって、全T細胞、$CD4^+$T細胞または$CD8^+$T細胞の増殖を決定した。

【０５０８】

結果を、図4Aおよび図4Bに、それぞれ、40nMおよび10nMのICOSLで試験した例示的なバリアントについて示す。図4Aに示すとおり、ほとんど全ての試験バリアントECD ICOSL Fc融合分子がWT対照より大きい増殖を誘導した。図4Bに示すとおり、増殖の違いは10nMでより顕著であったが、ある特定のバリアントはこのより低い濃度でさえ最大の増殖を提供した。

【０５０９】

実施例15

精製されたICOSL IgSFドメインバリアントヒットの結合および活性の評価

実施例12に記載のとおり精製された例示的なバリアントECD ICOSL Fc融合分子を、実施例6または実施例10に記載のとおりの方法を実質的に使用して結合および機能的活性について評価した。

【０５１０】

A. フローサイトメトリー結合アッセイ

293細胞株（Expi293）に由来するヒト細胞にCD28、CTLA-4、ICOSをトランスフェクトしたかまたはモックトランスフェクトした。次いで、細胞を、100,000pM～46pMで力価測定したECD ICOSL Fc融合分子または野生型ECD ICOSL-Fcとインキュベートし、実施例6に記載のとおり、PEコンジュゲートされた抗ヒトFcを使用して結合を観察した。フローサイトメトリーおよび平均蛍光強度（MFI）によって結合を評価し、Cell Quest Pro software（Becton Dickinson, USA）を使用してシグナルに陽性の細胞の割合（%）を決定した。半最大MFI応答（MFI EC50）または陽性細胞%（(+) EC50%）を与えたICOSL-Fcの濃度を決定した。

【０５１１】

表18は、結果を示す。表18に示されるICOSLアミノ酸置換は、SEQ ID NO:32に示されるそれぞれの参照未改変ICOSL ECD配列に対応するアミノ酸位置番号によって指定される。いくつかの値（例えば、CD28へのWT結合）について、EC50を得ることは不可能であったので、データフォーマット目的で1000000pMを任意に選んだ。上の実施例10に記載のとおりの先の結合アッセイから得られた結果と同様に、少なくとも1つの同族カウンター構造体リガンドに対するバリアントICOSL ECD-Fc融合分子の結合親和性の変化が観察された。

【０５１２】

（表１８）ICOSLバリアントについてのフローサイトメトリーEC50

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	CD28 MFI EC50 [pM]	CD28 % (+) EC50 [pM]	CTLA-4 MFI EC50 [pM]	CTLA-4 % (+) EC50 [pM]	ICOS MFI EC50 [pM]	ICOS % (+) EC50 [pM]
WT ICOSL	32	1000000	1000000	1000000	1000000	10543	762
N52H, I143T	135	19147	567	20259	1891	2666	286
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	950	159	73548	422	1032	179
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	29701	152	1008	293	302	64
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1006	231	1332	396	779	130
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	7844	386	7457	994	3104	408
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5961	595	6909	1026	5514	852
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1034	307	23328	579	3172	347
N52H, N57Y, Q100R	283	1665	238	11002	533	383	131
N52H, Q100R	285	1305	274	8593	1997	702	167
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	4987	594	30382	922	50219	814
N52H, N57Y, Q100P	113	21137	402	22651	758	4090	320
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	2508	387	5399	806	2381	421
N30D, K42E, N52S	324	-	3683800	8593	1997	3251	558
N52S, F120S, I143V, I224V	325	902400	9060	28126	2948	4366	245
N52S, E90A	323	1339700	31302	31419	5828	5225	473
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1809	426	7201	841	1293	433
N52S, N194D	366	944669	11876	1254880	5170	473	206
N52D	111	288617	17793	396841	3891	2642	137

【０５１３】

B. ForteBio結合アッセイ

受容体とICOSLドメインバリアント免疫調節タンパク質との間のタンパク質-タンパク質相互作用を、Fortebio結合アッセイを使用してさらに評価した。ICOS、CD28、およびCTLA-4受容体を抗ヒト捕捉センサー（ForteBio Octet AHC）上に個別にロードし、野生型未改変ICOSL ECD-Fc融合分子、野生型PD-L2 ED-Fc融合分子またはバリアントICOSL Fc融合分子を受容体に4点力価測定で結合させた。各力価測定を包括的に適合させて、各タンパク質の会合（k_{on}）および解離（K_{dis}）を計算した。バリアントICOSL ECD-Fc融合分子と共に試験した各受容体の抗ヒト捕捉センサーのローディング応答を決定した。解離定数（KD）を計算し、野生型と比較して改善倍率値（fold imp.）を決定した。

【０５１４】

ICOSへの結合結果を表19に示し、CD28への結合結果を表20に示し、CTLA-4への結合結果を表21に示す。表19～21に示される例示的なアミノ酸置換は、SEQ ID NO:32に示されるそれぞれの参照未改変ICOSL ECD配列に対応するアミノ酸位置番号によって指定される。

【０５１５】

（表１９）ICOS ForteBio結合アッセイ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	応答	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	全R^2	改善倍率
WT ICOSL	32	0.73	8.83E-10	1.78E+05	1.58E-04	0.9908	-
N52H, I143T	135	0.87	3.32E-10	3.13E+05	1.04E-04	0.9683	2.7
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	0.74	4.92E-10	3.85E+05	1.89E-04	0.9882	1.8
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	0.67	4.72E-10	3.77E+05	1.78E-04	0.9775	1.9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	0.68	4.20E-10	4.34E+05	1.82E-04	0.9545	2.1
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0.64	7.69E-10	2.22E+05	1.71E-04	0.9782	1.1
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0.67	3.62E-10	3.55E+05	1.29E-04	0.9687	2.4
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	0.76	4.77E-10	3.29E+05	1.57E-04	0.9616	1.9
N52H, N57Y, Q100R	283	0.74	3.69E-10	2.87E+05	1.06E-04	0.9817	2.4
N52H, Q100R	285	0.79	3.73E-10	4.45E+05	1.66E-04	0.968	2.4
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0.60	1.29E-09	1.66E+05	2.15E-04	0.9846	0.7
N52H, N57Y, Q100P	113	0.73	3.82E-10	3.71 E+05	1.42E-04	0.9729	2.3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	0.75	5.43E-10	2.65E+05	1.44E-04	0.9848	1.6
N30D, K42E, N52S	324	0.80	3.71E-10	4.48E+05	1.66E-04	0.9651	2.4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.80	3.11E-10	5.03E+05	1.56E-04	0.9673	2.8
N52S, E90A	323	0.88	3.40E-10	4.85E+05	1.65E-04	0.9792	2.6
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0.68	4.77E-10	3.15E+05	1.50E-04	0.976	1.9
N52S, N194D	366	0.88	3.37E-10	3.38E+05	1.14E-04	0.9723	2.6
N52D	111	0.87	3.38E-10	3.91E+ 05	1.32E-04	0.9792	2.6
野生型 PD-L2 ED-Fc	-	0.03					

【０５１６】

（表２０）ＣＤ２８ ＦｏｒｔｅＢｉｏ結合アッセイ

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	応答	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	全R^2	改善倍率
WT ICOSL	32	0.33	1.39E-08	6.69E+04	9.29E-04	0.9715	-
N52H, I143T	135	0.95	5.25E-10	4.27E+05	2.24E-04	0.9877	26.5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1.14	4.47E-10	4.12E+05	1.84E-04	0.9877	31.0
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1.04	3.90E-10	4.07E+05	1.59E-04	0.9878	35.6
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1.06	2.93E-10	4.26E+05	1.25E-04	0.9836	47.3
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	0.86	7.83E-10	1.79E+05	1.40E-04	0.993	17.7
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	0.92	5.53E-10	2.54E+05	1.40E-04	0.9906	25.1
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1.10	3.66E-10	3.41 E+05	1.25E-04	0.986	37.9
N52H, N57Y, Q100R	283	1.04	3.68E-10	3.72E+05	1.37E-04	0.983	37.7
N52H, Q100R	285	1.09	4.01E-10	5.0SE+05	2.02E-04	0.9938	34.7
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	0.94	8.96E-10	1.78E+05	1.60E-04	0.9961	15.5
N52H, N57Y, Q100P	113	0.99	4.36E-10	3.29E+05	1.43E-04	0.9835	31.8
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1.06	5.03E-10	3.06E+05	1.54E-04	0.9872	27.6
N30D, K42E, N52S	324	0.54	1.95E-09	2.74E+05	5.33E-04	0.9772	7.1
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.84	9.10E-10	4.51 E+05	4.10E-04	0.9742	15.3
N52S, E90A	323	0.94	9.69E-10	4.74E+05	4.59E-04	0.978	14.3
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	0.94	5.63E-10	2.63E+05	1.48E-04	0.9781	24.7
N52S, N194D	366	0.82	1.04E-09	3.53E+05	3.68E-04	0.9887	13.3
N52D	111	0.86	1.16E-09	3.36E+05	3.90E-04	0.989	11.9
野生型PD-L2 ED-Fc	-	-0.04					

【０５１７】

（表２１）CTLA-4 ForteBio結合アッセイ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	応答	KD (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	全 R^2	改善倍率
WT ICOSL	32	0.21	7.71E-08	1.92E+04	1.48E-03	0.8919	-
N52H, I143T	135	0.96	6.78E-10	7.26E+05	4.92E-04	0.9641	113.8
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	1.57	6.45E-10	4.79E+05	3.09E-04	0.9875	119.6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	1.43	5.76E-10	4.73E+05	2.72E-04	0.9926	133.9
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	1.47	5.36E-10	5.13E+05	2.75E-04	0.9924	144.0
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	1.33	8.33E-10	3.45E+05	2.87E-04	0.9943	92.6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	1.50	6.48E-10	3.12E+05	2.02E-04	0.9943	119.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	1.60	8.64E-10	4.79E+05	4.14E-04	0.9825	89.2
N52H, N57Y, Q100R	283	1.65	7.19E-10	4.28E+05	3.08E-04	0.9895	107.2
N52H, Q100R	285	1.17	5.92E-10	8.37E+05	4.96E-04	0.9629	130.3
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	1.32	1.47E-09	2.34E+05	3.44E-04	0.9937	52.6
N52H, N57Y, Q100P	113	1.51	6.47E-10	3.61 E+05	2.33E-04	0.9911	119.2
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	1.58	1.06E-09	4.24E+05	4.49E-04	0.9779	72.8
N30D, K42E, N52S	324	0.42	2.81E-09	2.42E+05	6.81E-04	0.9676	27.4
N52S, F120S, I143V, I224V	325	0.58	1.20E-09	3.10E+05	3.72E-04	0.9283	64.3
N52S, E90A	323	0.64	1.12E-09	3.28E+05	3.68E-04	0.9184	68.7
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	1.44	1.07E-09	4.0SE+05	4.32E-04	0.9811	72.3
N52S, N194D	366	0.59	2.52E-09	2.66E+05	6.69E-04	0.9643	30.6
N52D	111	0.62	1.52E-09	4.16E+05	6.32E-04	0.9234	50.7
野生型 PD-L2 ED-Fc	-	0.00					

【０５１８】

C. 同時固定アッセイ

ICOSL融合バリアントの共刺激生物活性を、実施例6に記載のとおり、抗CD3同時固定アッセイにおいて実質的に決定した。およそ0.37nM、1.3nM、または10nMのマウス抗ヒトCD3（OKT3, Biolegends, USA）を、10nMまたは40nMのバリアントICOSL ECD Fcまたは野生型ICOSL ECD-Fcを含むPBS中で希釈した。この混合物を組織培養処理平底96ウェルプレートに一晩加え、刺激タンパク質のプレートのウェルへの付着を促進させた。翌日、未結合タンパク質をプレートから洗い出し、100,000個の精製ヒトパンT細胞を各ウェルに加えた。細胞を3日間培養した後、培養上清を採取し、ヒトIFN-γレベルをELISAキットで測定した。

【０５１９】

表22は、抗CD3同時固定アッセイにおいて種々の条件下で細胞によって産生されたIFN-γの量（pg/mL）を示す。表において、例示的なバリアントECD ICOSL-Fc融合体のアミノ酸置換は、SEQ ID NO:32に示される未改変ICOSL ECD配列に対応するアミノ酸位置番号によって指定され、各バリアントICOSL ECD-Fc融合分子のバリアントECDの対応する配列番号を示す。機能的アッセイにおいて各バリアントICOSL ECD-Fcの存在下で産生されたIFN-γの、対応する未改変（野生型）ECD-Fcの存在下と比較した比率を示す（倍率↑WT）。示すとおり、バリアントICOSL-ECD-Fc分子の共刺激シグ

ナル伝達は、野生型ICOSLと比較して大幅に大きかった。

【０５２０】

（表２２）共刺激アッセイにおけるIFN-γ応答の評価

ICOSL変異	SEQ ID NO (ECD)	IFN-γ[pg/mL]						
		40nMリガンド		10nMリガンド		40nMリガンド		
		10mM OKT3	倍率 ↑WT	10mM OKT3	倍率 ↑WT	10mM OKT3	1.1 nM OKT3	0.37 nM OKT3
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	14372	17.3	4903	29.9	8379.2	7422.8	2893.7
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	10640	12.8	6456	39.4	5636.2	4724.2	2246.3
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	10379	12.5	3741	22.8	3979.7	4067.7	1415.5
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	9590	11.5	4048	24.7	4215.8	2787.1	1072.4
N52H, N57Y, Q100R	283	9568	11.5	3270	19.9	4412.3	3862.0	1820.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	6939	8.4	3234	19.7	5495.2	4081.6	1442.8
N52S, F120S, I143V, I224V	325	6567	7.9	717	4.4	2145.4	2185.7	646.1
N52S, N194D	366	5690	6.8	272	1.7	2315.1	1485.0	1140.6
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	5345	6.4	1152	7.0	2747.0	3383.4	1701.2
N52S, E90A	323	5097	6.1	706	4.3	5019.8	3036.4	1482.4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	4737	5.7	520	3.2	2501.5	1632.1	937.5
N52H, Q100R	285	4122	5.0	1466	8.9	5782.1	2861.4	967.5
N30D, K42E, N52S	324	4080	4.9	273	1.7	1336.8	1260.7	541.1
N52H, N57Y, Q100P	113	3344	4.0	229	1.4	2525.4	2439.5	1233.9
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	3064	3.7	1471	9.0	2699.5	2629.9	678.2
N52Y, N57Y, F138L, L203P	112	2177	2.6	200	1.2	1889.5	1757.9	808.8
N52H, I143T	135	1906	2.3	138	0.8	1417.1	1367.9	275.2
WT ICOSL	32	831	1.0	164	1.0	558.8	377.7	152.0
N52D	111	88	0.1	231	1.4	1288.9	1737.9	289.0

【０５２１】

D．生物反応性抑制の評価のための混合リンパ球反応

融合バリアントによるT細胞活性の調節を、実施例6に記載のとおり、実質的に混合リンパ球反応（MLR）で決定した。ヒト単球を、IL-4およびGM-CSFの存在下で6日間インキュベートし、最後の24時間で追加のLPSを用いて樹状細胞へと成熟させた。1ウェル当たり1×10^4の樹状細胞および1×10^5のヒトCFSE標識T細胞をプレーティングし、

PBS中で希釈した3つの異なる濃度（40nM、13.3nMまたは4.4nM）の野生型または組換えバリアントICOSL ECD-Fc分子の存在下で4日間インキュベートした。同じ濃度のヒトIgG、PD-L2-FcまたはベラタセプトL104EおよびA29Y変異を含有するCTLA4-Fc）を対照として使用した。上清を採取し、IFN-γ応答をELISAによって特性解析した。

【０５２２】

図5は、種々の条件下でのIFN-γ産生を示す。野生型ICOSLの存在下で細胞によって産生されたIFN-γのレベルを水平線によって示す。陰性対照タンパク質PD-L2-Fcの存在下では、IFN-ガンマ産生の抑制は観察されなかった。対照的に、試験ICOSLバリアントの大部分は、MLRにおいてIFN-γ産生のある程度の阻害を示した。ある特定のバリアントは、試験した最低濃度の4.4nMでさえ、培養物中で産生された検出可能なIFN-γが非常に低いか全くないIFN-γの大幅な阻害を示した。バリアントECD ICOSL-Fcの4.4nMのバリアントの存在下でのMLR抑制割合（%）を表23に示す。表において、負の値は、アッセイにおける炎症効果を表示する。

【０５２３】

（表２３）MLRにおけるICOSLについての共刺激生物活性データ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	MLR 抑制% (4.4nM)
N52H, N57Y, Q100R, C198R	365	93.6
N52H, N57Y, Q100R, V122A	290	94.4
N52H, N57Y, Q100R, F172S	291	100.0
N52Y/N57Y/F138L/L203P	112	100.0
V11E, N30D, N52H, N57Y, H94E, L96I, L98F, N194D, V210A, I218T	308	100.0
N52H, N57Y, Q100R, L102R, V110D, H115R, C198R	367	100.0
N52H, N57Y, Q100R	283	98.2
N52H, Q100R	285	97.5
N52H, N57Y, Q100R, V110D, C198R, S212G	364	90.4
N52H, N57Y, Q100P	113	100.0
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, C198R	300	100.0
N30D, K42E, N52S	324	-38.8
N52S, F120S, I143V, I224V	325	-44.2
N52S, E90A	323	-30.4
N52H, N57Y, V110A, C198R, R221I	317	100.0
N52S, N194D	366	-22.3
N52H, I143T	135	-78.0
N52D	111	0.5

【０５２４】

E. フローサイトメトリーによる増殖および細胞内サイトカインマーカーの評価

野生型または組換えバリアントICOSL ECD-Fc分子の存在下で4日間インキュベートした上記のとおりのMLR研究からのカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）標識パンT細胞を、ゴルジ阻害剤（Golgi/Block/Plug）の存在下でのホルボールミリスタートアセタート（PMA)/イオノマイシンとの6時間の再刺激によって、サイトカインレベルについてさらに試験した。ヒトIgG、抗CD28、抗ICOSL、PD-L2-Fc、またはベラタセプトL104EおよびA29Y変異を含有するCTLA4-Fc）とインキュベートしたMLR研究からのT細胞もまた再刺激した。T細胞をCD4またはCD8表面マーカーについて染色し、固定し、透過処理し、そして、表24および25に示すとおりの種々の

サイトカインについて細胞内染色した。

【０５２５】

特定の細胞内サイトカインに陽性であったCD4$^+$およびCD8$^+$T細胞の割合（％）をそれぞれ表24に示す。結果は、多数のバリアントICOSL ECD-Fc分子がまた、1つまたは複数のサイトカイン（いくつかの場合では、大半のサイトカインを含む）を抑制できたことを示した。総スコアおよび平均スコアを計算して、このアッセイで調べたパラメーター全体で試験した個々の分子の効果の合計を評価した。また、増殖も評価し、そして、CFSE希釈によって決定した場合の分化した細胞の割合（％）も表24および25に示す。提供した結果の中で、特にCD8$^+$細胞から、ある特定のバリアントがベラタセプトと同等またはより良好な活性を示すことを結果は示している。

【０５２６】

（表２４）CD4$^+$T細胞の増殖および細胞内サイトカインレベルの評価

		% サイトカイン +									
バリアント SEQ ID NO(ECD) またはタンパク質	増殖	% IFNg+	%IL4+	% IL21+	% IL22+	%TNF+	%IL2+	%IL10+	% IL17A+	総スコア	平均スコア
308	3.0	9.9	3.0	1.0	1.3	34.9	31.3	0.1	0.2	41.0	4.6
300	2.7	11.1	3.4	1.1	1.4	38.0	35.0	0.0	0.1	63.0	7.0
317	2.9	10.9	3.3	1.1	1.5	37.3	34.1	0.1	0.2	65.0	7.2
291	3.2	8.1	2.5	0.6	1.1	27.9	24.1	0.9	1.3	66.0	7.3
283	3.3	9.2	3.0	0.8	1.4	31.1	26.3	0.8	1.3	70.0	7.8
364	3.4	10.9	3.3	1.0	1.6	36.5	32.3	0.5	0.9	89.0	9.9
390	3.6	9.5	3.1	0.9	1.5	33.8	29.4	0.8	1.4	92.0	10.2
367	2.8	12.0	3.5	1.1	1.6	40.9	38.5	0.1	0.3	92.0	10.2
CTLA-4-Ig: L104E, A29Y (ベラタセプト)	10.7	10.5	2.7	2.4	2.0	24.5	19.6	0.6	1.4	99.0	11.0
112	3.5	12.0	3.8	1.3	1.6	41.3	36.7	0.2	0.4	109.0	12.1
285	4.4	9.8	3.2	1.2	1.7	32.7	29.3	0.9	1.4	114.0	12.7
113	3.0	13.2	4.1	1.2	1.8	43.2	39.8	0.1	0.2	115.0	12.8
365	3.6	11.3	3.9	1.0	2.0	39.1	34.6	0.8	1.3	118.0	13.1
WT ICOSL	12.7	16.7	5.8	4.9	4.7	36.2	29.2	0.2	0.4	127.0	14.1
113	3.5	12.3	3.9	1.1	1.8	39.2	37.5	0.4	0.6	127.0	14.1
366	10.9	16.0	7.2	4.9	5.4	40.6	33.0	0.1	0.2	135.0	15.0
321	10.6	16.7	6.0	4.3	5.0	41.3	37.3	0.2	0.3	146.0	16.2
mIgG ctl	15.5	15.6	5.9	5.2	4.6	31.7	26.0	0.4	1.7	146.0	16.2
PDL2	12.3	17.9	5.7	4.7	5.2	41.4	36.0	0.3	0.6	163.0	18.1
323	11.9	17.7	6.2	5.2	5.3	42.4	37.5	0.2	0.4	167.0	18.6
WT ICOSL	12.8	17.4	6.3	5.4	5.6	38.9	32.1	0.3	0.6	167.0	18.6
抗 ICOSL	15.5	16.3	6.5	5.2	5.5	35.1	29.1	0.7	2.0	168.0	18.7
135	12.6	17.4	6.5	5.4	4.9	44.3	37.2	0.4	0.5	179.0	19.9
HuIgG	12.7	17.1	6.3	5.9	4.9	41.1	32.4	0.7	1.3	181.0	20.1
抗CD28	88.2	42.9	5.0	5.8	5.4	43.5	25.5	0.4	1.4	183.0	20.3
325	12.7	18.7	6.5	5.4	5.6	44.2	40.0	0.1	0.3	186.0	20.7
111	13.7	18.3	6.8	5.9	6.1	42.1	35.2	0.3	0.5	194.0	21.6

【０５２７】

（表２５）CD8$^+$T細胞の増殖および細胞内サイトカインレベルの評価

		% サイトカイン +									
バリアント SEQ ID NO(ECD) または タンパク質	増殖	% IFNg+	%IL4+	% IL21+	% IL22+	%TNF+	%IL2+	%IL10+	% IL17A+	総スコア	平均スコア
308	4.2	8.4	1.6	2.2	47.2	7.6	8.0	0.2	0.1	67.0	7.4
300	3.8	8.5	2.0	2.2	47.2	8.1	9.1	0.1	0.0	69.0	7.7
317	3.9	8.8	2.0	1.7	45.6	8.4	9.0	0.1	0.1	64.0	7.1
291	3.8	7.0	1.4	1.8	46.6	5.9	5.9	1.1	1.1	78.0	8.7
283	4.3	8.4	1.9	1.7	50.2	7.1	6.6	1.1	1.1	98.0	10.9
364	4.1	9.0	1.8	1.8	46.4	8.2	8.5	0.7	0.8	87.0	9.7
390	4.1	7.9	1.8	1.8	49.8	7.3	7.2	1.0	1.2	93.0	10.3
367	3.5	9.0	1.7	2.0	47.3	8.6	10.4	0.2	0.2	78.0	8.7
CTLA-4-Ig: L104E, A29Y (ベラタセプト)	12.3	14.5	2.0	3.2	38.1	11.2	8.8	0.9	1.6	121.0	13.4
112	4.2	9.6	1.9	1.8	40.4	9.4	9.9	0.3	0.3	81.0	9.0
285	5.4	9.5	2.0	2.7	44.2	7.8	8.4	1.2	1.3	112.0	12.4
113	3.7	9.5	1.9	1.3	44.4	9.4	10.5	0.1	0.1	62.0	6.9
365	4.1	9.6	2.3	1.8	46.8	9.0	9.3	0.9	1.0	122.0	13.6
ICOSL	17.2	22.3	4.9	6.4	46.4	22.0	15.7	0.4	0.7	181.0	20.1
113	4.2	9.5	2.0	2.1	45.6	8.9	10.7	0.5	0.5	110.0	12.2
366	14.5	19.4	5.6	4.8	48.4	19.2	13.8	0.1	0.2	142.0	15.8
321	13.4	18.9	4.3	5.0	46.3	18.4	15.4	0.3	0.6	138.0	15.3
mIgG ctl	20.2	25.0	4.4	4.1	35.5	24.6	15.8	0.7	1.8	174.0	19.3
PDL2	15.6	21.2	4.1	4.8	44.1	20.7	15.6	0.5	0.8	147.0	16.3
323	15.4	20.8	4.7	5.6	44.9	20.6	17.1	0.2	0.5	149.0	16.6
WT ICOSL	17.5	22.1	5.5	4.6	45.0	21.0	12.8	0.2	0.4	148.0	16.4
抗 ICOSL	21.5	26.4	4.8	5.3	33.4	26.9	19.0	1.0	2.3	198.0	22.0
135	17.2	22.2	4.7	6.7	39.4	22.5	18.1	0.8	0.9	178.0	19.8
HuIgG	15.9	21.5	4.4	6.4	41.6	21.4	15.1	1.4	1.7	179.0	19.9
抗 CD28	60.6	44.3	3.5	2.1	38.6	32.5	16.0	1.2	1.6	182.0	20.2
325	16.5	22.0	4.9	5.4	44.0	21.9	18.5	0.2	0.6	161.0	17.9
111	17.7	22.8	5.3	6.1	45.4	22.9	16.7	0.4	0.6	183.0	20.3

【０５２８】

実施例１６

Ｂ細胞とＴ細胞の共培養におけるサイトカイン産生の評価

Ｂ細胞およびＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を同じドナーから精製し、ＣＳＦＥで標識し、１:１の細胞比にて、各々１ウェル当たり５×１０^{4}の細胞で９６ウェルプレートにプレーティングした。バリアントＩＣＯＳＬ ＥＣＤ-Ｆｃ融合分子またはベラタセプトを１ウェル当たり終濃度４０ｎＭで加えた。細胞を刺激しないか、または１００ｎｇ/ｍｌのブドウ球菌エンテロトキシンＢ（ＳＥＢ）、１μｇ/ｍｌのヤマゴボウマイトジェン（ＰＷＭ）もしくは両方と２００μｌ/ウェルの終容量にて３７℃で７日間インキュベートした。

【０５２９】

細胞を採取し、表面を以下のＢおよびＴ細胞系列マーカーについて染色した（ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、ＣＤ２７、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ３）。フローサイトメトリーによって増殖を評価し、培養上清を、ＬＥＧＥＮＤｐｌｅｘ ｈｕｍａｎ Ｔｈ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ，ＵＳＡ）を使用してＩＬ-５、ＩＬ-１３またはＩＬ-２１サイトカインについて解析した。

【０５３０】

図６Ａに示すとおり、分化したＢ細胞の数は、Ｂ/Ｔ細胞共培養物において、バリアントＩ

COSL ECD Fc融合分子の存在下でインキュベートしたときタンパク質なし対照と比較して低減した。試験した例示的なバリアントに対する拮抗効果の程度は、CTLA-4-Igベラタセプト（L104E、A29Y）と似ていた。同じく、図6B～6Dに示すとおり、バリアントICOSL ECD Fc融合分子は、インビトロの初代ヒトB細胞/T細胞共培養において、タンパク質なし対照ならびに野生型ICOSL対照を含有する培養物と比較してサイトカイン産生を阻害した。ベラタセプトと比較して、例示的な試験バリアントICOSL ECD Fc融合分子は、いくつかの場合ではサイトカイン産生の遮断においてより効果的であった。

【０５３１】

実施例17

移植片対宿主-疾患（GvHD）モデルにおける生存および疾患活動の評価

例示的なICOSLバリアントECD-Fcタンパク質を、移植片対宿主疾患（GvHD）モデルにおいて活性について評価した。雌のNGSマウス（1群当たりn=10）に照射し（100ラド）、-1日目にγグロブリン10mgを皮下投与した。0日目に、マウスは、1000万のヒト末梢血単核細胞（PBMC）を、ならびに、100μgのWT-ICOSL ECD Fc、バリアントICOSL ECD Fc分子N52H/I143T（SEQ ID NO:135に示されるECD）、バリアントICOSL ECD Fc分子N52H/N57Y/Q100P（SEQ ID NO:113に示されるECD）、対照として75μgのベラタセプト（CTLA-4-Ig L104E/A29Y; 米国特許出願公報第US20160271218号）または食塩水のいずれかの腹腔内注射投薬を受けた。15日目に、移植したヒトCD45+細胞の表現型をフローサイトメトリーによって決定した。35日目に研究を終了した後、生存、体重減少、および疾患活動のエンドポイント測定値を評価した。

【０５３２】

図7Aは、食塩水、WT ICOSL-ECD Fc、バリアントICOSL ECD-Fc分子、またはベラタセプトで処置された、GVHDマウスの生存を示す。食塩水またはWT ICSOL ECD-Fcを投与したマウスと比較して、バリアントICOSL ECD-Fc N52H/N57Y/Q100P（SEQ ID NO:113に示されるECD）を投与したマウスの生存の有意な差が観察された（マンテル-コックスおよびゲーハン-ブレスロウ-ウィルコクソン検定によってp〈0.0001）。図7Bは、食塩水、WT ICOSL ECD-Fc、バリアントICOSL ECD-Fc分子、またはベラタセプトで処置されたマウスの体重減少に、研究過程にわたって類似の差があることを示す。

【０５３３】

疾患活動指数（DAI）を研究中1週間に3回決定し、マウスの体重減少、姿勢、活動、被毛状態の外観および皮膚のスコアリングを評価した。研究過程にわたる疾患の等級を図7Cに示す。ICOSL FcバリアントN52H/N57Y/Q100P（SEQ ID NO:113に示されるECD）またはベラタセプトを受けた処置群は、大幅に改善されたDAIスコアを示した。また、研究14日目の末梢血中のヒトT細胞の割合（%）もフローサイトメトリーによって評価した。測定値を処置群で平均化し、誤差バーは平均の標準誤差（SEM）を表す。図7Dは、血液中の生$CD3^+/CD4^+$または$CD3^+/CD8^+$細胞の割合（%）を示す。N52H/N57Y/Q100Pを有するバリアントICOSL ECD Fc（SEQ ID NO:113に示されるECD）またはベラタセプトを受けた処置群は、食塩水処置群と比較して有意に異なる$CD4^+$T細胞のレベルを示した（それぞれ対応のないt検定によってp=0.008および0.006）。この研究は、インビボモデリング中のヒト初代T細胞およびGVHDに対するバリアントICOSL Fcバリアントタンパク質の治療効果を実証する。

【０５３４】

実施例18

スタックされた分子による活性化の評価

実施例8に記載のとおり、局在化ドメインとしてのNKp30 IgVドメイン（「L」で指定される）および共刺激ドメインとしてのICOSL IgVドメイン（「C」で指定される）を含有するスタックされたバリアントIgV Fc融合タンパク質を実質的に生成および評価した。具体的には、この実験において試験される構築物は、（1）コンセンサスNKp30

バリアントのIgからなるNKp30（SEQ ID NO:493）とICOSLバリアントN52H/N57Y/Q100PのIgVドメイン（SEQ ID NO:113に示されるECDおよびSEQ ID NO:201に示されるIgV）を含有する、バリアントIgV Fc融合タンパク質（vIgD C-L）を有するスタックされた構築物；（2）NKp30野生型ドメインIgドメイン（SEQ ID NO:214）および野生型ICOSL（WT C-L）のVドメイン(SEQ ID NO:196）を有するスタックされた構築物；（3）野生型ICOSL IgVドメイン（WT Cドメイン; SEQ ID NO:196）を有する構築物、ならびに（3）野生型NKp30ドメイン（WT Lドメイン; SEQ ID NO:214）を有する構築物を含む。

【０５３５】

CD32+K562細胞を、細胞表面にB7-H6を安定に発現するように改変した。次いで、細胞をマイトマイシンで処置し、10nMの抗CD3およびスタックされたバリアントまたは対照ドメイン100、33、11、または3.7nMの存在下または非存在下でパンT細胞と共にプレートティングした。細胞を3日間培養した後、培養上清を採取し、ELISAを使用してヒトIFN-γレベルを測定した。

【０５３６】

図8に示すとおり、バリアントおよび野生型の両方の共刺激局在化ドメインスタックは、改変されたK562細胞に局在化して共刺激シグナルをパンT細胞に送達し、IFN-γ分泌を誘導することができた。バリアントIgV Fc融合タンパク質（vIgD C-L）を有するスタックされた構築物は、試験した全ての濃度で増加した機能的活性結果を示した一方で、個々のドメイン成分は、互いに組み合わせなかったとき効果がなかった。

【０５３７】

実施例19

インビボ遅延型過敏症の評価

バリアントICOSL ECD-Fc融合分子を、マウス遅延型過敏症（DTH）モデルでインビボ抗炎症活性について評価した。オボアルブミン（OVA）で感作したマウスで遅延型過敏症免疫反応を誘発し、チャレンジ後の応答を評価した。試験したバリアントICOSL ECD-Fc融合分子は、以下のアミノ酸置換を有するバリアントECDを含有していた：N52H/N57Y/Q100P（SEQ ID NO:113に示されるECD）、N52H/Q100R（SEQ ID NO:285に示されるECD）、またはN52H/N57Y/Q100R/F172S（SEQ ID NO:291に示されるECD）。EUナンバリングによる変異C220S/L234A/L235E/G237Aを含有するFc骨格（Fc#1と指定される）（SEQ ID NO:477に示される）またはEUナンバリングによる変異C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267Kを含有するFc骨格（Fc#2と指定される）（SEQ ID NO:478に示される）のいずれかに、G4S（GGGGS）リンカーありまたはなしのいずれかでバリアントを融合させた。表26は、試験した構築物を示す。

【０５３８】

（表２６）ICOSL ECD-Fc融合構築物

	ICOSL ECD (SEQ ID NO)	G4Sリンカー	Fc (SEQ ID NO)
N52H/N57Y/Q100P (G4S)-Fc #1	113	+	477
N52H/Q100R (G4S)-Fc #1	285	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	478
N52H/N57Y/Q100R/F172S (G4S)-Fc	291	+	477
N52H/N57Y/Q100R/F172S-Fc	291	-	477

【０５３９】

感作のために、8週齢の雌のBALB/cマウスに、Sigma Adjuvant（100μL;カタロ

グ番号S6322-1VL）に乳化したOVA 100μgを尾の基部に0日目に皮下注射した。1日目および4日目に、マウスに、バリアントICOSL ECD-Fc融合タンパク質、75μgのCTLA-4 Fc（アバタセプト）、または陰性対照としてPBSを腹腔内注射によって投与した。7日目、OVAチャレンジの2～3時間前に、マウスに、対照としてPBS、75μgのCTLA-4 Fc（Orencia社のアバタセプト）、または表示のバリアントICOSLポリペプチドを腹腔内注射によってさらに投与した。アバタセプトおよびバリアントICOSL-Fc融合分子をモル当量で投薬した。

【０５４０】

OVAチャレンジのために、左耳介へのPBS 10μL容量中のOVA 10μgの皮内注射を、治療的処置の2～3時間後にイソフルランガス麻酔下で送達した。ベースラインの耳介厚を、OVAチャレンジ前に測定した。

【０５４１】

8日目に、イソフルラン麻酔下でMitutoyoキャリパーを使用して耳介厚を測定し、OVAチャレンジ前後の耳介厚の変化を決定した。図9に示すとおり、表示のバリアントICOSL ECD-Fc融合分子で処置されたマウスは、PBS対照と比較して有意に低いOVA誘導性耳介腫脹を示した（1元配置ANOVAによって〈0.0001）。試験した表示のバリアントICOSL ECD-Fc融合分子のいずれかと比較してアバタセプトで処置されたマウスの耳介厚間でも、バリアントICOSL処置間でも有意な差はなかった。これらの結果は、バリアントICOSL分子が免疫応答をインビボで低減することができることを実証する。

【０５４２】

実施例20

バリアントICOSL IgSFドメイン含有分子の生成ならびに結合および活性の評価

追加のバリアントICOSL IgSF（例えば、ECD）ドメイン含有分子を以下に記載のとおり生成した。以下の表の各々において、表は、バリアントICOSLのECDにおけるアミノ酸置換を、SEQ ID NO:32に示されるそれぞれの参照未改変ICOSL細胞外ドメイン（ECD）配列におけるアミノ酸位置に対応するアミノ酸位置番号によって指定されるとおり表示する。いくつかの場合では、バリアントICOSL ECD-FcのAAAリンカー配列の除去が「ΔAAA」によって表示される。2列目は、バリアントECD-Fc融合分子に含有される各バリアントECDドメインの配列番号を示す。

【０５４３】

A. 追加のバリアントの生成

1. 溶解性バリアント

下記

E16V, N30D, K42E, N52H, N52Y, N52S, N57Y, E90A, Q100R, Q100P, L102R, V110D, H115R, F120S, V122A, F138L, I143V, I143T, H152C, K156M, F172S, N194D, C198R, L203P, R221I, I224V

を含む変異を含有する変異体の収集物から、変異H115R、F172SおよびC198Rを、潜在的にタンパク質溶解性を増強またはタンパク質発現を増強し得る変異として同定した（「溶解性変異」）。これらの3つの変異（H115R、F172SおよびC198R）を部位特異的変異導入によって同じクローンセットにランダムに導入し、これらの溶解性変異の1つまたは複数を含有する誘導体の収集物を生成した。プールした変異原性オリゴをプールした親クローンと単一反応で反応させて部位特異的変異導入反応を実施したので、クローンのいくつかはまた、他の親クローン由来のいくつかの変異を含有する。生成したバリアントは、表27Aにまとめるとおり、3～10個の異なるアミノ酸変異を種々の組み合わせで含有していた。

【０５４４】

（表２７Ａ）例示的なバリアントICOSLポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO
野生型	32
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	435
N52H/N57Y/Q100R/F172S/C198R	436
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/C198R	437
N52H/N57Y/Q100R/H115R/I143V/F172S/C198R	438
N52H/N57Y/Q100R/L102R/H115R/F172S/C198R	439
N52H/V122A/F172S/C198R	440
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/N194D	441
N52H/N57Y/H115R/F172S/C198R	442
N52H/N57Y/Q100R/H115R/C198R	443
N52H/N57Y/H115R	444
N52H/N57Y/Q100R/H115R	445
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S/I224V	446
N52H/N57Y/Q100R/H115R/F172S	447
N52H/N57Y/Q100R/F172S	448
N52H/Q100R/H115R/I143T/F172S	449
N52H/N57Y/Q100P/H115R/F172S	450
N52Y/N57Y/Q100P/F172S	451
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/C198R	452
E16V/N52H/N57Y/Q100R/V110D/H115R/Y152C/K156M/F172S/C198R	453
N52S/E90A/H115R	454
N30D/K42E N52S/H115R	455
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R/R221I	456
N30D/K42E/N52S/H115R/C198R	457
N30D/K42E/N52S/H115R/F172S/N194D	458
N52S/H115R/F120S/I143V/C198R	459
N52S/H115R/F172S/C198R	460
N52H/N57Y/Q100P/C198R	461
N52H/N57Y/Q100P H115R/F172S/C198R	462
N52H/N57Y/Q100P/F172S/C198R	463
N52H/N57Y/Q100P/H115R	464
N52H/N57Y/Q100P/H115R/C198R	465
N52H/Q100R/C198R	466
N52H/Q100R/H115R/F172S	467
N52H/Q100R/H115X/F172S/C198R	468
N52H/Q100R/H115R/F172S/C198R	469
N52H/N57Y/Q100R /F172S/C198R	470

【０５４５】

２．バックバリアント

ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３２に示される位置を基準に野生型ＩＣＯＳＬのＥＣＤ骨格において、実施例６に記載の選択バリアントにおいて同定されたＮ５２Ｈ、Ｎ５２Ｙ、Ｎ５７Ｙ、Ｑ１００Ｒ、Ｑ１００Ｐ、Ｆ１３８Ｌ、Ｃ１９８Ｒ、Ｌ２０３Ｐを含む特定の例示的な変異をさらに組み合わせて、さらなる組み合わせバリアントを生成した。生成したバリアントは、表２７Ｂに示すとおり、１～３つの異なるアミノ酸変異を種々の組み合わせで含有していた。

【０５４６】

（表２７Ｂ）例示的なバリアントＩＣＯＳＬポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO
野生型	32
Q100R	427
F138L/L203P	428
N52Y/F138L/L203P	429
N57Y/Q100R/C198R	430
N57Y/F138L/L203P	431
N52H	110
N57Y	121
N57Y/Q100P	122
Q100R/F138L	432
L203P	433

【０５４７】

3．グリコシル化バリアント

SEQ ID NO:32に示される位置を基準に野生型ICOSLのECD骨格においてN52H、N52Q、N84Q、N119Q、N155H、N155Q、N168Q、N207Qから選択される例示的なグリコシル化変異を種々の組み合わせで組み合わせて、さらなる組み合わせバリアントを生成した。生成したバリアントは、表27Cに示すとおり、1～5つの異なるアミノ酸変異を種々の組み合わせで含有していた。「X」で指定されている変異は、表示の位置のNまたはQのいずれかを示す。

【０５４８】

（表２７Ｃ）(グリコシル化)：例示的なバリアントICOSLポリペプチド

変異	ECD SEQ ID NO
野生型	32
N84Q	387
N119Q	388
N168Q	389
N207Q	390
N52Q/N207X	391
N168X/N207X	392
N52Q/N168Q	393
N84Q/N207Q	394
N155Q/N207Q	395
N119Q/N168Q	396
N119Q/N207Q	397
N119Q/N155X	398
N52Q/N84Q	399
N52Q/N119Q	400
N84Q/N119Q	401
N52Q/N84Q/N168Q	402
N52Q/N84Q/N207Q	403
N84Q/N155Q/N168Q	404
N84Q/N168Q/N207Q	405
N84Q/N155H/N207Q	406
N155Q/N168Q/N207Q	407
N119Q N155Q/N168Q	408
N119Q/N168Q/N207Q	409
N84Q/N119Q/N207Q	410
N119Q/N155H/N207Q	411
N84Q/N119Q/N155Q	412
N52Q/N119Q/N155Q	413
N52H/N84Q/N119Q	414
N52H/N84Q/N168X/N207X	415
N52Q/N84Q/N155X/N168X	416
N52Q/N84Q/N119Q/N168Q	417
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q	418
N84Q/N155Q/N168Q/N207Q	419
N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	420
N52Q/N84Q/N119Q/N207Q	421
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q	422
N52Q/N84Q/N119Q/N155Q/N207Q	423
N84Q/N119Q/N155Q/N168Q/N207Q	424

【０５４９】

B．細胞が発現したカウンター構造体への結合

追加のバリアントを、実施例4に記載のとおり、Fc融合タンパク質としてフォーマットした。バリアントFc融合分子を結合研究において評価し、ICOSLドメインバリアント免疫調節タンパク質の同族結合パートナーに対する特異性および親和性を評価した。同族結合パートナーヒトCD28、ICOSおよびCTLA4をトランスフェクトしたExpi293細胞を、実施例6に記載のとおり結合研究において使用した。各形質転換体についてMFIを決定し、対応する未改変（親）ECD-Fcと比較した。

【０５５０】

例示的なバリアントICOSL ECD-Fc融合分子の結合に関する結果を表28A～Cに示す。表28A～Cに示すとおり、特定の変異の種々の組み合わせで生成されたICOSL IgSF（例えば、ECD）ドメインバリアントは、少なくとも1つ、いくつかの場合では複数の同族カウンター構造体リガンドに対して向上した結合性を示した。

【０５５１】

C．抗CD3同時固定アッセイを用いた生物活性特性解析

また、実施例6に記載のとおり、生成したバリアントFc融合分子の共刺激生物活性を抗CD3同時固定アッセイにおいて評価した。表28A～Cは、アッセイにおける各バリアントECD-Fcによって産生されたIFN-γの、対応する未改変（野生型）ICOSL ECD-Fcと比較して比率を示す。「X」で指定されている変異は、表示の位置でのSEQ ID NO:32の表示の位置に対応するQまたは野生型残基を示す。示すとおり、生成したバリアントFc融合分子は、免疫活性を増強する改善された活性を示した。

【０５５２】

（表２８Ａ）選択変異を含有するバリアントICOSL ECD-Fc分子の、分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	118145 (1.33)	59651 (29.60)	178790 (41.12)	5059 (37.90)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	125341 (1.41)	51604 (25.60)	211000 (48.53)	8218 (61.57)

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N52Y, N57Y, Q100P, F172S	451	121280 (1.37)	63663 (31.59)	174224 (40.07)	8123 (60.86)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, Y152C, K156M, F172S, C198R	453	107819 (1.22)	68883 (34.18)	170080 (39.12)	8936 (66.95)
N52S, H115R, F120S, I143V, C198R	459	116235 (1.31)	25582 (12.69)	22483 (5.17)	125 (0.93)
N52H, N57Y, Q100P, C198R	461	107164 (1.21)	56103 (27.84)	172319 (39.63)	1258 (9.43)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S, C198R	462	120864 (1.36)	54586 (27.08)	176637 (40.63)	5507 (41.26)
N52H, N57Y, Q100P, F172S, C198R	463	117954 (1.33)	59376 (29.46)	151265 (34.79)	3884 (29.10)
N52H, N57Y, Q100P, H115R	464	126221 (1.42)	53321 (26.46)	178812 (41.13)	4154 (31.13)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, C198R	465	137004 (1.55)	55454 (27.51)	148417 (34.14)	5069 (37.98)
N52H, Q100R, C198R	466	111428 (1.26)	58608 (29.08)	116111 (26.71)	3729 (27.94)
N52H, Q100R, H115R, F172S	467	105532 (1.19)	58287 (28.92)	106295 (24.45)	5294 (39.67)
N52H, Q100R, H115X, F172S, C198R	468	106555 (1.20)	73397 (36.42)	171815 (39.52)	6961 (52.16)
N52H, Q100R, H115R, F172S, C198R	469	114223 (1.29)	66686 (33.09)	157154 (36.15)	7592 (56.88)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	470	99350 (1.12)	61292 (30.41)	182288 (41.93)	9167 (68.68)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	114057 (1.29)	52011 (25.81)	146471 (33.69)	6545 (49.04)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	136143 (1.54)	66516 (33.00)	177376 (40.80)	8527 (63.89)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	132970 (1.50)	59633 (29.59)	133247 (30.65)	5999 (44.95)
Q100R	427	62064 (8.31)	16740 (8.31)	29654 (8.31)	35 (0.26)
Q100R ΔAAA	427	1594 (8.20)	16535 (8.20)	33457 (8.20)	87 (0.65)
F138L L203P	428	53804 (0.75)	1510 (0.75)	2151 (0.75)	35 (0.26)
F138L L203P ΔAAA	428	53044	1882	1623	35 (0.26)

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
		(0.93)	(0.93)	(0.93)	
N52Y F138L L203P	429	99761 (23.50)	47369 (23.50)	67300 (23.50)	1489 (11.16)
N52Y F138L L203P ΔAAA	429	59576 (26.23)	52865 (26.23)	66553 (26.23)	997 (7.47)
N57Y Q100R C198R	430	58706 (28.65)	57739 (28.65)	99426 (28.65)	9962 (74.64)
N57Y Q100R C198R ΔAAA	430	98514 (28.63)	57694 (28.63)	131458 (28.63)	6763 (50.67)
N57Y F138L L203P	431	109472 (20.98)	42276 (20.98)	64477 (20.98)	4979 (37.30)
N57Y F138L L203P ΔAAA	431	97777 (22.29)	44924 (22.29)	64742 (22.29)	6507 (48.75)
N52H	110	91598 (28.91)	58264 (28.91)	103025 (28.91)	3393 (25.42)
N57Y	121	109031 (21.71)	43754 (21.71)	50683 (21.71)	4881 (36.57)
N57Y, Q100P	122	72480 (29.85)	60161 (29.85)	109522 (29.85)	2797 (20.95)
Q100R, F138L	432	65974 (2.23)	4485 (2.23)	8136 (2.23)	685 (5.13)
L203P	433	61554 (0.76)	1533 (0.76)	2031 (0.76)	2434 (18.24)
野生型 ICOSL ECD	32	88625 (1.00)	2015 (1.00)	4348 (1.00)	133 (1.00)

【０５５３】

（表２８Ｂ）選択変異を含有するバリアントICOSL ECD-Fc分子の、分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N52H, N57Y, Q100R, H115R	445	165027 (1.97)	51666 (9.89)	287581 (60.27)	5858 (20.36)
N52H, N57Y, Q100R, F172S	448	184449 (2.20)	51394 (9.84)	182109 (38.16)	3449 (11.99)

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, I224V	446	165120 (1.97)	46636 (8.93)	274026 (57.43)	2053 (7.13)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S	447	164750 (1.97)	40046 (7.67)	259351 (54.35)	3722 (12.93)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	435	186017 (2.22)	39073 (7.48)	200505 (42.02)	3909 (13.58)
N52H, N57Y, Q100R, F172S, C198R	436	181118 (2.16)	38233 (7.32)	210709 (44.16)	1199 (4.17)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, F172S, C198R	437	155392 (1.85)	28828 (5.52)	169736 (35.57)	3449 (11.99)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, I143V, F172S, C198R	438	139977 (1.67)	31459 (6.02)	179089 (37.53)	1620 (5.63)
N52H, N57Y, Q100R, L102R H115R, F172S, C198R	439	146799 (1.75)	29636 (5.68)	200000 (41.91)	2712 (9.43)
N52H, N57Y, Q100R, H115R F172S, N194D	441	150863 (1.80)	31304 (5.99)	167783 (35.16)	15607 (54.24)
N52H, N57Y, H115R, F172S, C198R	442	126909 (1.51)	35803 (6.86)	152858 (32.03)	5374 (18.67)
N52H, N57Y, Q100R, H115R, C198R	443	131730 (1.57)	37595 (7.20)	139041 (29.14)	9306 (32.34)
N52H, N57Y, H115R	444	162632 (1.94)	49847 (9.55)	266878 (55.93)	2918 (10.14)
N52H, Q100R, H115R, I143T F172S	449	132873 (1.59)	52058 (9.97)	186366 (39.06)	3086 (10.72)
N52H, N57Y, Q100P, H115R, F172S	450	148160 (1.77)	46851 (8.97)	246636 (51.69)	4987 (17.33)
E16V, N52H, N57Y, Q100R, V110D, H115R, C198R	452	154036 (1.84)	48674 (9.32)	212905 (44.62)	5095 (17.71)
N52S, E90A, H115R	454	142963 (1.71)	3597 (0.69)	3772 (0.79)	2241 (7.79)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R R221I	456	124095 (1.48)	8066 (1.54)	7751 (1.62)	417 (1.45)
N30D, K42E, N52S, H115R, C198R	457	161734 (1.93)	2791 (0.53)	2919 (0.61)	841 (2.92)
N30D, K42E, N52S, H115R, F172S, N194D	458	117880 (1.41)	4395 (0.84)	4941 (1.04)	2904 (10.09)
N30D, K42E, N52S, H115R,	455	114107 (1.36)	2935 (0.56)	2748 (0.58)	549 (1.91)
N52S, E90A, H115R,	454	120450 (1.44)	12768 (2.45)	23282 (4.88)	2890 (10.04)

ICOSL 変異	SEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N30D, K42E, N52S, H115R	455	115273 (1.38)	11964 (2.29)	22779 (4.77)	2241 (7.79)
N52S, H115R, F172S, C198R	460	95537 (1.14)	7614 (1.46)	21701 (4.55)	1458 (5.07)
野生型	32	83813 (1.00)	5222 (1.00)	4772 (1.00)	288 (1.00)

【０５５４】

（表２８Ｃ）グリコシル化変異を含有するバリアントICOSL ECD-Fc分子の、分子配列、結合データ、および共刺激生物活性データ

ICOSL 変異	SSEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
N84Q	387	34426 (0.94)	1755 (1.16)	5757 (1.51)	100 (2.03)
N119Q	388	30806 (0.84)	4102 (2.70)	19836 (5.21)	81 (1.66)
N168Q	389	27041 (0.74)	1410 (0.93)	18641 (4.90)	67 (1.36)
N207Q	390	36516 (1.00)	11923 (7.86)	25701 (6.76)	206 (4.20)
N52Q, N207X	391	30216 (0.83)	12086 (7.97)	27952 (7.35)	77 (1.56)
N168X, N207X	392	37191 (1.02)	5787 (3.81)	12280 (3.23)	104 (2.12)
N52Q, N168Q	393	32576 (0.89)	12638 (8.33)	27167 (7.14)	101 (2.06)
N84Q, N207Q	394	37176 (1.02)	5292 (3.49)	3153 (0.83)	31 (0.63)
N155Q, N207Q	395	34884 (0.95)	1489 (0.98)	987 (0.26)	73 (1.48)
N119Q, N168Q	396	29099 (0.80)	2534 (1.67)	11289 (2.97)	51 (1.05)
N119Q, N207Q	397	32603 (0.89)	1861 (1.23)	6795 (1.79)	153 (3.12)
N119Q N155X	398	38516	15318	27498	173 (3.52)

ICOSL 変異	SSEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
		(1.05)	(10.10)	(7.23)	
N52Q, N84Q	399	33988 (0.93)	1675 (1.10)	3525 (0.93)	39 (0.80)
N52Q, N119Q	400	35729 (0.98)	11040 (7.28)	26139 (6.87)	51 (1.03)
N84Q, N119Q	401	34777 (0.95)	1493 (0.98)	2877 (0.76)	39 (0.80)
N52Q, N84Q, N168Q	402	27021 (0.74)	1584 (1.04)	958 (0.25)	38 (0.78)
N52Q, N84Q, N207Q	403	39942 (1.09)	13396 (8.83)	26360 (6.93)	37 (0.76)
N84Q, N155Q, N168Q	404	27812 (0.76)	357 (0.24)	466 (0.12)	30 (0.61)
N84Q, N168Q, N207Q	405	30659 (0.84)	737 (0.49)	861 (0.23)	25 (0.52)
N84Q, N155H, N207Q	406	13557 (0.37)	685 (0.45)	607 (0.16)	29 (0.59)
N155Q, N168Q, N207Q	407	13999 (0.38)	277 (0.18)	317 (0.08)	40 (0.82)
N119Q, N155Q, N168Q	408	36896 (1.01)	4094 (2.70)	2179 (0.57)	50 (1.02)
N119Q, N168Q, N207Q	409	29543 (0.81)	921 (0.61)	3744 (0.98)	72 (1.47)
N84Q, N119Q, N207Q	410	21357 (0.58)	569 (0.38)	640 (0.17)	59 (1.20)
N119Q, N155H, N207Q	411	37310 (1.02)	614 (0.40)	931 (0.24)	86 (1.75)
N84Q, N119Q, N155Q	412	2675 (0.07)	262 (0.17)	291 (0.08)	34 (0.70)
N52Q, N119Q, N155Q	413	27853 (0.76)	552 (0.36)	772 (0.20)	42 (0.87)
N52H, N84Q, N119Q	414	40700 (1.11)	4580 (3.02)	4601 (1.21)	39 (0.80)
N52H, N84Q, N168X, N207X	415	8796 (0.24)	587 (0.39)	481 (0.13)	32 (0.66)
N52Q, N84Q, N155X, N168X	416	43521 (1.19)	6605 (4.35)	4811 (1.26)	32 (0.66)
N52Q, N84Q, N119Q, N168Q	417	39342 (1.07)	4519 (2.98)	3300 (0.87)	37 (0.76)
N52Q, N84Q, N119Q, N207Q	421	7011	602	433	37 (0.75)

ICOSL 変異	SSEQ ID NO (ECD)	結合			抗CD3との同時固定
		ICOS MFI (親に対する比率)	CD28 MFI (親に対する比率)	CTLA-4 MFI (親に対する比率)	IFN-γ pg/mL (親に対する比率)
		(0.19)	(0.40)	(0.11)	
野生型 ICOSL ECD	32	36602 (1.00)	1517 (1.00)	3804 (1.00)	49 (1.00)

【０５５５】

実施例２１

ＨＥＲ２標的化抗体を有する融合分子の生成および評価

この実施例は、コンジュゲート（「ｖＩｇＤコンジュゲート」）を形成するための腫瘍標的化物質とコンジュゲートされたバリアントＩＣＯＳＬ ＥＣＤ-Ｆｃ融合分子の生成および評価を記載する。

【０５５６】

ＩＣＯＳＬ ｖＩｇＤのＶドメイン（Ｎ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｐ; ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２０１に示される）のみを、介在ＧＧＧＳＧＧＧＳリンカーを用いて、ＨＥＲ２標的化抗体の軽鎖（図１０Ａ）および重鎖（図１０Ｂ）のアミノおよびカルボキシル末端に融合させた。ｖＩｇＤコンジュゲートの例示的な配置を図１０Ｃに示す。

【０５５７】

ＨＥＲ２結合を評価するために、ＨＥＲ２ ＤＮＡまたはモックＥｘｐｉ２９３形質転換体を、１００ｐＭ～１００ｎＭの濃度のバリアントＩＣＯＳＬコンジュゲート（ｖＩｇＤ Ｎ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｐコンジュゲート）を含有する力価測定量のＨＥＲ２標的化抗体で染色した。野生型ＩＣＯＳＬ ＥＣＤ-Ｆｃ融合体、野生型ＰＤ-Ｌ２ ＩｇＶ-Ｆｃ融合体、およびＮ５２Ｈ/Ｎ５７Ｙ/Ｑ１００Ｐに変異を有するバリアントＩＣＯＳＬ ＥＣＤ-Ｆｃ融合分子を含む対照タンパク質も試験した。平均蛍光強度（ＭＦＩ）または陽性細胞の割合（％）を、実施例６に記載のとおり形質転換体毎に決定した。図１１Ａ～Ｂに示すとおり生成したＩｇＳＦコンジュゲートは全て、Ｅｘｐｉ２９３細胞において観察されるＨＥＲ２発現の内因性レベルと比較して、ＨＥＲ２への結合を保持した。同様に、ｖＩｇＤコンジュゲートはまた、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ-４、およびＩＣＯＳを含むＩＣＯＳＬの同族結合パートナーへの結合を示した。

【０５５８】

また、実施例６に記載のとおり、ヒト初代Ｔ細胞インビトロアッセイのタンパク質生物活性および増殖も特性解析した。ｖＩｇＤコンジュゲートを、１０ｎＭの抗ＣＤ３の存在下、３０～０.１ｎＭで９６ウェルプレートに一晩結合させた。プレートを洗浄し、１００,０００のＣＦＳＥ標識パンＴ細胞をプレートに加え、７２時間インキュベートした。上清中のＩＦＮγレベルをＥＬＩＳＡによってアッセイした。図１２に示すとおり、表示の配置を有するｖＩｇＤコンジュゲートは、親野生型ＩＣＯＳＬ ＥＣＤ-Ｆｃ融合分子コンジュゲートと比較して、より大きいＩＦＮγ分泌および増殖を示した。

【０５５９】

実施例２２

初代ヒトＴ細胞のＮａｎｏｓｔｒｉｎｇの転写シグネチャー

組織培養プレートを、１０ｎＭの抗ＣＤ３で、４０ｎＭのＦｃ対照タンパク質、野生型ＩＣＯＳＬ-Ｆｃ、野生型ＣＤ８０-Ｆｃ、これらのタンパク質の両方、または表示のとおりの変異を有するバリアントＩＣＯＳＬ Ｆｃ融合タンパク質と共にコートした。次いで、精製ヒトＴ細胞を、タンパク質でコートしたプレート上にプレーティングし、３７℃でインキュベートした。上記の各処置群からの培養物を２４、４８および７２時間で採取し、各細胞試料からトータルＲＮＡを調製した。ＲＮＡをＮａｎｏｓｔｒｉｎｇに転写し、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｅ ｃｈｉｐを使用して各試

料における750の遺伝子の転写産物を定量化した。処置群間および種々の時点にわたる転写産物レベルの比較を可能にするNanostringのプロプライエタリーソフトウエアを使用して、転写産物値をノーマライズした。図18および図19に示すとおり、試験したバリアントICOSL ECD-Fcポリペプチドは、野生型CD80 ECD-Fc、野生型ICOSL ECD-Fc、または両方の組み合わせと比較して変化した炎症活性を示す。

【０５６０】

実施例23

HER2標的化抗体を有する融合分子の生成および評価

また、VmAbおよびHER2発現標的細胞と共培養したヒトT細胞の増殖も特性解析した。CFSE標識パンT細胞を、VmAbまたは対照タンパク質の存在下、細胞表面抗CD3単鎖Fv（OKT3）およびHER2を提示するK562由来の人工標的細胞で72時間刺激した。増殖を、$CD4^+$または$CD8^+$染色T細胞に対するCFSE希釈のフローサイトメトリー解析によって測定した。Vmabを、標的細胞数または利用したVmAbの濃度のいずれかを変化させてアッセイした。第一のアッセイでは、K562標的細胞を2500～78の細胞/ウェルに力価測定し、100,000のT細胞にエフェクター:標的（E:T）範囲40～1280:1で加えた。VmAb、親IgSFドメイン、またはWT ICOSLを1000pMで加えた。第二のアッセイでは、K562標的細胞を、625の細胞/ウェルで、100,000のT細胞にエフェクター:標的比160:1で加えた。VmAbまたは対照タンパク質を力価測定し、3000～37pMで加えた。図20Aおよび20Bに示すとおり、アッセイの両配置共に、vIgDコンジュゲートを含有するVmAbが、親抗体、親IgSFドメイン、またはWT ICOSLと比較して優れた増殖を提供することを実証する。追加的に、vIgDコンジュゲートは、低いE:T比（1280:1）または低いタンパク質濃度（37pM）で増殖を媒介した。

【０５６１】

本発明は、例えば本発明の種々の局面を例示するために提供される、特定の開示された態様に範囲が限定されることを意図していない。記載の組成物および方法に対する種々の修飾は、本明細書の説明および教示から明らかとなるであろう。そのような変更は、本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく実践されてよく、これが本開示の範囲内にあると意図される。

【０５６２】

配列情報

SEQUENCE LISTING

〈110〉 Alpine Immune Sciences, Inc.

〈120〉 ICOS Ligand Variant Immunomodulatory Proteins and Uses Thereof

〈150〉 US 62/323,608

〈151〉 2016-04-15

〈150〉 US 62/394,745

〈151〉 2016-09-14

〈150〉 US 62/410,842

〈151〉 2016-10-20

〈150〉 US 62/472,568

〈151〉 2017-03-16

〈150〉 US 62/475,162

〈151〉 2017-03-22

〈160〉 544

〈170〉 PatentIn version 3.5

〈210〉 1

〈211〉 288

〈212〉 PRT

〈213〉 Homo sapiens

〈220〉

〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD80(B7-1)
〈400〉 1
Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr
1 5 10 15
Leu Asn Phe Phe Gln Leu Leu Val Leu Ala Gly Leu Ser His Phe Cys
20 25 30
Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu
35 40 45
Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile
50 55 60
Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp
65 70 75 80
Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr
85 90 95
Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly
100 105 110
Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg
115 120 125
Glu His Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr
130 135 140
Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile
145 150 155 160
Ile Cys Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu
165 170 175
Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp
180 185 190
Pro Glu Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met
195 200 205
Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg
210 215 220
Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro
225 230 235 240
Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly
245 250 255
Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg
260 265 270
Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
275 280 285
〈210〉 2
〈211〉 329
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD86(B7-2)
〈400〉 2
Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met
1 5 10 15
Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

20 25 30
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
35 40 45
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
50 55 60
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
85 90 95
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
100 105 110
His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
115 120 125
Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile
130 135 140
Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile
145 150 155 160
His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys
165 170 175
Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn
180 185 190
Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro
195 200 205
Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys
210 215 220
Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln
225 230 235 240
Pro Pro Pro Asp His Ile Pro Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val
245 250 255
Ile Ile Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys
260 265 270
Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu
275 280 285
Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro
290 295 300
Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser
305 310 315 320
Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe
325

〈210〉 3
〈211〉 290
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD274 (PD-L1, B7-H1)
〈400〉 3
Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15
Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30
Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45
Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60
Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80
Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95
Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110
Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125
Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140
Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160
Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175
Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190
Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205
Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220
Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240
Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255
Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270
Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285
Glu Thr
290

〈210〉 4
〈211〉 273
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PDCD1LG2(PD-L2, CD273)
〈400〉 4

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
1 5 10 15
Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
20 25 30
Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
35 40 45
His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn

50 55 60
Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
65 70 75 80
Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
85 90 95
Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
100 105 110
Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
115 120 125
His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
130 135 140
Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
145 150 155 160
Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
165 170 175
Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
180 185 190
Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
195 200 205
Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His
210 215 220
Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val
225 230 235 240
Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp
245 250 255
Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala
260 265 270
Ile

〈210〉 5
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)
〈400〉 5
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

〈210〉 6
〈211〉 534
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD276(B7-H3)
〈400〉 6

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15
Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30
Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45
Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
50 55 60
Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala
65 70 75 80
Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe
85 90 95
Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
100 105 110
Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp
115 120 125
Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
165 170 175
Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
180 185 190
Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu
195 200 205
Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn
210 215 220
Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln
225 230 235 240
Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val
245 250 255
Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro
260 265 270
Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr
275 280 285
Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
290 295 300
Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320
Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335
Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350
Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365
Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
370 375 380
Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400
Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415
Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430
Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445
Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro
450 455 460
Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu
465 470 475 480
Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys
485 490 495
Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly
500 505 510
Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp
515 520 525
Asp Gly Gln Glu Ile Ala
530

〈210〉 7
〈211〉 282
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 VTCN1(B7-H4)
〈400〉 7

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15
Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30
Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45
Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60
Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80
His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95
Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110
Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125
Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140
Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160
Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175
Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190
Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205
Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220
Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240
Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255
Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270
Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

〈210〉 8
〈211〉 220
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE

〈223〉 CD28
〈400〉 8
Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15
Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30
Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45
Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60
Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
65 70 75 80
Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95
Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110
Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220
〈210〉 9
〈211〉 223
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CTLA4
〈400〉 9
Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15
Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30
Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45
Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60
Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80
Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110
Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125
Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140
Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160
Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175
Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190
Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205
Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

〈210〉 10
〈211〉 288
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PDCD1(PD-1)
〈400〉 10

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15
Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30
Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45
Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60
Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80
Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
85 90 95
Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
100 105 110
Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125
Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
130 135 140
Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145 150 155 160
Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
165 170 175
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190
Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220
Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255
Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270
Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

〈210〉 11
〈211〉 199
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 ICOS
〈400〉 11
Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15
Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30
Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45
Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60
Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80
Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95
Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110
Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
115 120 125
His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140
Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160
Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
165 170 175
Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190
Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195

〈210〉 12
〈211〉 289
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE

〈223〉 BTLA(CD272)
〈400〉 12
Met Lys Thr Leu Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val
1 5 10 15
Phe Phe Leu Ile Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu
20 25 30
Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile
35 40 45
Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala
50 55 60
Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val
65 70 75 80
Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser
85 90 95
Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser
100 105 110
Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser
115 120 125
Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser
130 135 140
Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu Leu Pro
145 150 155 160
Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys
165 170 175
Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala
180 185 190
Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr
195 200 205
Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly
210 215 220
Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser
225 230 235 240
Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val
245 250 255
Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala
260 265 270
Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg
275 280 285
Ser
〈210〉 13
〈211〉 458
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD4
〈400〉 13
Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys

20 25 30
Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser
35 40 45
Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn
50 55 60
Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala
65 70 75 80
Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile
85 90 95
Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu
100 105 110
Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
115 120 125
Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu
130 135 140
Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
145 150 155 160
Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu
165 170 175
Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
180 185 190
Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser
195 200 205
Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro
210 215 220
Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
225 230 235 240
Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu
245 250 255
Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu
260 265 270
Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu
275 280 285
Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys
290 295 300
Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr
305 310 315 320
Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro
325 330 335
Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser
340 345 350
Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp
355 360 365
Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile
370 375 380
Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile
385 390 395 400
Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile
405 410 415
Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

420 425 430
Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro
435 440 445
His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
450 455
〈210〉 14
〈211〉 235
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD8A(CD8-alpha)
〈400〉 14
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30
Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45
Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60
Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95
Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110
Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125
Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
130 135 140
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145 150 155 160
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
165 170 175
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
180 185 190
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
195 200 205
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
210 215 220
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
225 230 235
〈210〉 15
〈211〉 210
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD8B(CD8-beta)

〈400〉 15
Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15
His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30
Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45
Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60
Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80
His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95
Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110
Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140
Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160
Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175
Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190
Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe
195 200 205
Tyr Lys
210
〈210〉 16
〈211〉 525
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 LAG3
〈400〉 16
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15
Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30
Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45
Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60
His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80
Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95
Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly

100 105 110
Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125
Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
130 135 140
Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
165 170 175
Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
180 185 190
Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
195 200 205
Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
210 215 220
Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
225 230 235 240
Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
245 250 255
Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
260 265 270
Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
275 280 285
Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
290 295 300
Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305 310 315 320
Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
325 330 335
Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350
Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
355 360 365
Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
370 375 380
Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400
Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
405 410 415
Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430
Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
435 440 445
His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
450 455 460
Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480
Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495
Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
515 520 525
〈210〉 17
〈211〉 301
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 HAVCR2(TIM-3)
〈400〉 17
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30
Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45
Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60
Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80
Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95
Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110
Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125
Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140
Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160
Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175
Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190
Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205
Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220
Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240
Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255
Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270
Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285
Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
290 295 300
〈210〉 18

〈211〉 526
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CEACAM1
〈400〉 18

Met Gly His Leu Ser Ala Pro Leu His Arg Val Arg Val Pro Trp Gln
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30
Thr Ala Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly
50 55 60
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val
65 70 75 80
Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser
85 90 95
Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
100 105 110
Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140
Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160
Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr
165 170 175
Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190
Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
195 200 205
Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn
210 215 220
Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro
225 230 235 240
Thr Ile Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser
245 250 255
Leu Ser Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu
260 265 270
Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
275 280 285
Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser
290 295 300
Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu
305 310 315 320
Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr
325 330 335
Val Thr Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp

340 345 350
Thr Gly Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser
355 360 365
Ser Glu Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn
370 375 380
Pro Val Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn
385 390 395 400
Pro Ile Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr
405 410 415
Asn Ala Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly
420 425 430
Ile Val Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu
435 440 445
Ala Cys Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg
450 455 460
Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His
465 470 475 480
Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu
485 490 495
Asn Phe Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser
500 505 510
Leu Thr Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
515 520 525

〈210〉 19
〈211〉 244
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 TIGIT
〈400〉 19

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15
Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30
Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45
Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60
Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80
Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95
Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110
Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125
Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140
Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val

145 150 155 160
Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175
Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190
Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205
Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220
Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240
Thr Glu Thr Gly
〈210〉 20
〈211〉 417
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PVR(CD155)
〈400〉 20
Met Ala Arg Ala Met Ala Ala Ala Trp Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu
1 5 10 15
Leu Val Leu Ser Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln
20 25 30
Ala Pro Thr Gln Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro
35 40 45
Cys Tyr Leu Gln Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu
50 55 60
Thr Trp Ala Arg His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln
65 70 75 80
Thr Gln Gly Pro Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala
85 90 95
Ala Arg Leu Gly Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly
100 105 110
Leu Arg Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe
115 120 125
Pro Gln Gly Ser Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys
130 135 140
Pro Gln Asn Thr Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro
145 150 155 160
Val Pro Met Ala Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln
165 170 175
Ile Thr Trp His Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val
180 185 190
Pro Gly Phe Leu Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu
195 200 205
Val Pro Ser Ser Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu
210 215 220
His Glu Ser Phe Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr
245 250 255
Leu Gly Gln Asn Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro
260 265 270
Glu Pro Thr Gly Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro
275 280 285
Phe Ala Val Ala Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys
290 295 300
Pro Ile Asn Thr Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala
305 310 315 320
Arg Gln Ala Glu Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu
325 330 335
His Ser Gly Ile Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile
340 345 350
Leu Val Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser
355 360 365
Lys Cys Ser Arg Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser
370 375 380
Thr Glu His Ala Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala
385 390 395 400
Val Ser Arg Glu Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr
405 410 415
Arg

〈210〉 21
〈211〉 538
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PVRL2(CD112)
〈400〉 21

Met Ala Arg Ala Ala Ala Leu Leu Pro Ser Arg Ser Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15
Leu Leu Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Glu Thr Gly Ala Gln
20 25 30
Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly Gly
35 40 45
Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu Tyr
50 55 60
Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His Gln
65 70 75 80
Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser Pro
85 90 95
Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser Thr
100 105 110
Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu His
115 120 125
Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala Thr
130 135 140
Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile Ala

145 150 155 160
Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln Asp
165 170 175
Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro Ala
180 185 190
Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr Gln
195 200 205
Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe Thr
210 215 220
Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys Val
225 230 235 240
Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu Ser
245 250 255
Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn Trp
260 265 270
Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser Asn
275 280 285
Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe Pro
290 295 300
Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val Asp
305 310 315 320
Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val Gly
325 330 335
Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn Thr
340 345 350
Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala Ala
355 360 365
Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg Gln
370 375 380
Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp Leu
385 390 395 400
Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu Glu
405 410 415
Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu His
420 425 430
Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr Glu
435 440 445
Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg Ser
450 455 460
Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro Val
465 470 475 480
Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu Asp
485 490 495
Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro Ile
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly Lys
515 520 525
Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
530 535

〈210〉 22

〈211〉 336
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD226
〈400〉 22

Met Asp Tyr Pro Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu His Val Tyr Arg Ala
1 5 10 15
Leu Cys Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn
20 25 30
Met Ser Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val
35 40 45
Glu Trp Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser
50 55 60
Pro Thr His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr
65 70 75 80
Phe Leu Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg
85 90 95
Asn Ala Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr
100 105 110
Tyr Pro Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp
115 120 125
Ser Phe Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro
130 135 140
Gly Lys Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val
145 150 155 160
Gln Ala Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu
165 170 175
Thr Tyr Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro
180 185 190
Arg Gln Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val
195 200 205
Ile Pro Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu
210 215 220
Gln Ala Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val
225 230 235 240
Ala Glu Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly
245 250 255
Thr Val Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val
260 265 270
Ile Phe Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr
275 280 285
Glu Ser Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile
290 295 300
Ser Thr Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp
305 310 315 320
Ile Tyr Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
325 330 335

〈210〉 23

〈211〉 351
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD2
〈400〉 23

Met Ser Phe Pro Cys Lys Phe Val Ala Ser Phe Leu Leu Ile Phe Asn
1 5 10 15
Val Ser Ser Lys Gly Ala Val Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu
20 25 30
Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe
35 40 45
Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp
50 55 60
Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu
65 70 75 80
Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His
85 90 95
Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr
100 105 110
Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu
115 120 125
Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu
130 135 140
Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln
145 150 155 160
Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp
165 170 175
Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val
180 185 190
Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu
195 200 205
Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met
210 215 220
Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys Gln
225 230 235 240
Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val
245 250 255
Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr
260 265 270
Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His
275 280 285
Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val
290 295 300
Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val
305 310 315 320
His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys
325 330 335
Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn

340 345 350

〈210〉 24
〈211〉 180
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD160
〈400〉 24

Met Leu Leu Glu Pro Gly Arg Gly Cys Cys Ala Leu Ala Ile Leu Leu
1 5 10 15
Ala Ile Val Asp Ile Gln Ser Gly Gly Cys Ile Asn Ile Thr Ser Ser
20 25 30
Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu Ile Cys Thr Val Trp His
35 40 45
Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val Phe Leu Cys Lys Asp Arg
50 55 60
Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu Lys Gln Leu Arg Leu Lys
65 70 75 80
Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu Ile Ser Ser Gln Leu Met
85 90 95
Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His Ser Gly Thr Tyr Gln Cys
100 105 110
Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg Leu Gln Gly His Phe Phe
115 120 125
Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr Thr Val Thr Gly Leu Lys
130 135 140
Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn Glu Gly Thr Leu Ser Ser
145 150 155 160
Gly Phe Leu Gln Glu Lys Val Trp Val Met Leu Val Thr Ser Leu Val
165 170 175
Ala Leu Gln Ala
180

〈210〉 25
〈211〉 278
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD200
〈400〉 25

Met Glu Arg Leu Val Ile Arg Met Pro Phe Ser His Leu Ser Thr Tyr
1 5 10 15
Ser Leu Val Trp Val Met Ala Ala Val Val Leu Cys Thr Ala Gln Val
20 25 30
Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro Ala Ser
35 40 45
Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val Thr Trp
50 55 60
Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe Ser Glu

65 70 75 80
Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile Asn Ile
85 90 95
Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn Ile Thr
100 105 110
Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe Gly Phe
115 120 125
Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln Pro Ile
130 135 140
Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile Thr Cys
145 150 155 160
Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val Pro Arg
165 170 175
Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn Gly Thr
180 185 190
Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn Gln Val
195 200 205
Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val Thr Asp
210 215 220
Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro Leu Leu
225 230 235 240
Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser Ile Leu
245 250 255
Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu Ser Gln
260 265 270
Gly Val Gln Lys Met Thr
275
〈210〉 26
〈211〉 325
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD200R1(CD200R)
〈400〉 26
Met Leu Cys Pro Trp Arg Thr Ala Asn Leu Gly Leu Leu Leu Ile Leu
1 5 10 15
Thr Ile Phe Leu Val Ala Ala Ser Ser Ser Leu Cys Met Asp Glu Lys
20 25 30
Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu Val Asn Thr Ser
35 40 45
Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys Cys Pro Pro Ile
50 55 60
Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile Ile Leu Arg Gly
65 70 75 80
Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr Asn Glu Thr Lys
85 90 95
Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val Ser Arg Pro Asp
100 105 110
Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile Thr His Asp Gly

115 120 125
Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn Phe His Arg Gly
130 135 140
Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr Leu Phe Gln Asn
145 150 155 160
Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly Lys Pro Ala Ala
165 170 175
Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr Lys Gln Glu Tyr
180 185 190
Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys His Trp Glu Val
195 200 205
His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His Leu Thr Gly Asn
210 215 220
Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly Ala Lys Lys Ser
225 230 235 240
Ala Lys Leu Tyr Ile Pro Tyr Ile Ile Leu Thr Ile Ile Ile Leu Thr
245 250 255
Ile Val Gly Phe Ile Trp Leu Leu Lys Val Asn Gly Cys Arg Lys Tyr
260 265 270
Lys Leu Asn Lys Thr Glu Ser Thr Pro Val Val Glu Glu Asp Glu Met
275 280 285
Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro Leu Tyr Asp Thr
290 295 300
Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser Glu Val Asp Thr
305 310 315 320
Asp Leu His Thr Leu
325

〈210〉 27
〈211〉 201
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 NC R3 (NKp30)
〈400〉 27
Met Ala Trp Met Leu Leu Leu Ile Leu Ile Met Val His Pro Gly Ser
1 5 10 15
Cys Ala Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly
20 25 30
Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu
35 40 45
Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys
50 55 60
Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu
65 70 75 80
Ala Ser Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg
85 90 95
Asp Val Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val
100 105 110
Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu

115 120 125
Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala
130 135 140
Gly Phe Tyr Ala Val Ser Phe Leu Ser Val Ala Val Gly Ser Thr Val
145 150 155 160
Tyr Tyr Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu
165 170 175
Pro Ala Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala
180 185 190
His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly
195 200

〈210〉 28
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD80(B7-1) ECD
〈400〉 28

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 29
〈211〉 224
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉

〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD86(B7-2) ECD
〈400〉 29
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
〈210〉 30
〈211〉 220
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD274 (PD-L1, B7-H1) ECD
〈400〉 30
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys

85 90 95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg
210 215 220

〈210〉 31
〈211〉 201
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PDCD1LG2(PD-L2, CD273) ECD
〈400〉 31

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
1 5 10 15
Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
20 25 30
Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
35 40 45
Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
50 55 60
Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
65 70 75 80
Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
85 90 95
Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
100 105 110
Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
115 120 125
Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
130 135 140
Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
145 150 155 160
Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
165 170 175
Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
180 185 190
Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr

195 200

〈210〉 32
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2) ECD
〈400〉 32

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 33
〈211〉 438
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD276(B7-H3) ECD
〈400〉 33

Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr
1 5 10 15
Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu

20 25 30
Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45
His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60
Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80
Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95
Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala
100 105 110
Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg
115 120 125
Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro
130 135 140
Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly
145 150 155 160
Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val
165 170 175
His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr
195 200 205
Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro
210 215 220
Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys
225 230 235 240
Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile
245 250 255
Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly
260 265 270
Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
275 280 285
Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
290 295 300
Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
305 310 315 320
Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
325 330 335
Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr
340 345 350
Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
355 360 365
Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
370 375 380
Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val
385 390 395 400
Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
405 410 415
Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met

420 425 430
Thr Phe Pro Pro Glu Ala
435
〈210〉 34
〈211〉 235
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 VTCN1(B7-H4) ECD
〈400〉 34
Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
1 5 10 15
Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys
20 25 30
Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
35 40 45
Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp
50 55 60
Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe
65 70 75 80
Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val
85 90 95
Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys
100 105 110
Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met
115 120 125
Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140
Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160
Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175
Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190
Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205
Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg
210 215 220
Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser
225 230 235
〈210〉 35
〈211〉 134
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD28 ECD
〈400〉 35
Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn

1 5 10 15
Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu
20 25 30
Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys
35 40 45
Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser Lys Thr
50 55 60
Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile
85 90 95
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125
Pro Gly Pro Ser Lys Pro
130

〈210〉 36
〈211〉 126
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CTLA4 ECD
〈400〉 36

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15
Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr
20 25 30
Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45
Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60
Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
65 70 75 80
Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95
Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110
Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120 125

〈210〉 37
〈211〉 150
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PDCD1(PD-1) ECD
〈400〉 37

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150

〈210〉 38
〈211〉 120
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 ICOS ECD
〈400〉 38
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30
Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45
Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60
Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80
His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95
Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110
Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

〈210〉 39
〈211〉 127
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 BTLA(CD272) ECD

〈400〉 39
Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15
Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
20 25 30
Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
35 40 45
Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
50 55 60
Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
65 70 75 80
Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser
85 90 95
His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
100 105 110
Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg
115 120 125
〈210〉 40
〈211〉 371
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD4 ECD
〈400〉 40
Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15
Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30
Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45
Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60
Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80
Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
85 90 95
Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln
100 105 110
Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val
115 120 125
Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu
130 135 140
Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr
145 150 155 160
Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val
165 170 175
Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu
180 185 190
Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr

195 200 205
Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys
210 215 220
Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg
225 230 235 240
Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His
245 250 255
Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu
260 265 270
Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn
275 280 285
Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu
290 295 300
Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu
305 310 315 320
Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu
325 330 335
Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln
340 345 350
Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro
355 360 365
Val Gln Pro
370

〈210〉 41
〈211〉 161
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD8A(CD8-alpha) ECD
〈400〉 41

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30
Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45
Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
50 55 60
Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
65 70 75 80
Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
85 90 95
Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
100 105 110
Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
115 120 125
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
130 135 140
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

145 150 155 160
Asp
〈210〉 42
〈211〉 149
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD8B(CD8-beta) ECD
〈400〉 42
Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15
Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30
Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45
Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60
Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80
Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95
Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110
Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125
Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140
Pro Leu Cys Ser Pro
145
〈210〉 43
〈211〉 422
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 LAG3 ECD
〈400〉 43
Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
1 5 10 15
Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
20 25 30
Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
35 40 45
Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
50 55 60
Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
100 105 110
Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
115 120 125
Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
130 135 140
Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
145 150 155 160
Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
165 170 175
Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
180 185 190
Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
195 200 205
Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
210 215 220
Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
225 230 235 240
Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
245 250 255
Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
260 265 270
Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
275 280 285
Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
290 295 300
Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320
Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
325 330 335
Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
340 345 350
Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
355 360 365
Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
370 375 380
Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
385 390 395 400
Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
405 410 415
Leu Pro Ala Gly His Leu
420

〈210〉 44
〈211〉 181
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 HAVCR2(TIM-3) ECD
〈400〉 44

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125
Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140
Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175
Thr Ile Arg Ile Gly
180

〈210〉 45
〈211〉 394
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CEACAM1 ECD
〈400〉 45

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15
Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30
Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
35 40 45
Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
50 55 60
Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65 70 75 80
Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95
Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
100 105 110
Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
115 120 125
Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
165 170 175
Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
180 185 190
Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
195 200 205
Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn
225 230 235 240
Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
245 250 255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr
260 265 270
Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser
275 280 285
Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300
Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320
Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335
Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val
340 345 350
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365
Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380
Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly
385 390

〈210〉 46
〈211〉 120
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 TIGIT ECD
〈400〉 46

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15
Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30
Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45
Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60
Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95
Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
100 105 110
His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro
115 120

〈210〉 47
〈211〉 323
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PVR(CD155) ECD
〈400〉 47

Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
1 5 10 15
Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
20 25 30
Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
35 40 45
His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro
50 55 60
Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly
65 70 75 80
Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu
85 90 95
Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
100 105 110
Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr
115 120 125
Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro Val Pro Met Ala
130 135 140
Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln Ile Thr Trp His
145 150 155 160
Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val Pro Gly Phe Leu
165 170 175
Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ser
180 185 190
Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu His Glu Ser Phe
195 200 205
Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
210 215 220
Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
225 230 235 240
Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
245 250 255
Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
260 265 270
Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
275 280 285

Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
290 295 300
Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320
Ser Arg Asn
〈210〉 48
〈211〉 329
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 PVRL2(CD112) ECD
〈400〉 48
Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30
Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45
Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60
Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80
Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95
His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
100 105 110
Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile
115 120 125
Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
130 135 140
Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
145 150 155 160
Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
165 170 175
Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
180 185 190
Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
195 200 205
Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
210 215 220
Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn
225 230 235 240
Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser
245 250 255
Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe
260 265 270
Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val
275 280 285
Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val

290 295 300
Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
305 310 315 320
Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly
325
〈210〉 49
〈211〉 236
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD226 ECD
〈400〉 49
Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
1 5 10 15
Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp
20 25 30
Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr
35 40 45
His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu
50 55 60
Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
65 70 75 80
Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
85 90 95
Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
100 105 110
Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
115 120 125
Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
130 135 140
Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
145 150 155 160
Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln
165 170 175
Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
180 185 190
Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
195 200 205
Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
210 215 220
Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala
225 230 235
〈210〉 50
〈211〉 185
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD2 ECD

〈400〉 50
Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp
1 5 10 15
Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp
20 25 30
Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg
35 40 45
Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys
50 55 60
Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile
65 70 75 80
Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys
85 90 95
Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser
100 105 110
Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr
115 120 125
Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser
130 135 140
Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe
145 150 155 160
Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro
165 170 175
Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp
180 185
〈210〉 51
〈211〉 133
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD160 ECD
〈400〉 51
Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
1 5 10 15
Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val
20 25 30
Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu
35 40 45
Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu
50 55 60
Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His
65 70 75 80
Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
85 90 95
Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
100 105 110
Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
115 120 125
Glu Gly Thr Leu Ser

130
〈210〉 52
〈211〉 202
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD200 ECD
〈400〉 52
Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro
1 5 10 15
Ala Ser Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val
20 25 30
Thr Trp Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe
35 40 45
Ser Glu Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile
50 55 60
Asn Ile Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn
65 70 75 80
Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe
85 90 95
Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln
100 105 110
Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile
115 120 125
Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val
130 135 140
Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn
145 150 155 160
Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn
165 170 175
Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val
180 185 190
Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly
195 200
〈210〉 53
〈211〉 215
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD200R1(CD200R) ECD
〈400〉 53
Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu
1 5 10 15
Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys
20 25 30
Cys Pro Pro Ile Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile
35 40 45
Ile Leu Arg Gly Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr

50 55 60
Asn Glu Thr Lys Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val
65 70 75 80
Ser Arg Pro Asp Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile
85 90 95
Thr His Asp Gly Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn
100 105 110
Phe His Arg Gly Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr
115 120 125
Leu Phe Gln Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly
130 135 140
Lys Pro Ala Ala Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr
145 150 155 160
Lys Gln Glu Tyr Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys
165 170 175
His Trp Glu Val His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His
180 185 190
Leu Thr Gly Asn Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly
195 200 205
Ala Lys Lys Ser Ala Lys Leu
210 215

〈210〉 54
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 NC R3 (NKp30) ECD
〈400〉 54
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115

〈210〉 55
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 CD80 v1 ECD
〈400〉 55
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 56
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v2 ECD
〈400〉 56
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 57
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v3 ECD
〈400〉 57
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ala Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 58
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v4 ECD

〈400〉 58
Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 59
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v5 ECD
〈400〉 59
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 60
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v6 ECD
〈400〉 60

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 61
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v7 ECD
〈400〉 61

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 62
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v8 ECD
〈400〉 62

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Gly Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 63
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v9 ECD
〈400〉 63
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 64
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v10 ECD
〈400〉 64
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 65
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v11 ECD
〈400〉 65

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 66
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v12 ECD
〈400〉 66

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 67
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v13 ECD
〈400〉 67

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 68
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v14 ECD
〈400〉 68

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 69
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v15 ECD
〈400〉 69

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 70
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v16 ECD
〈400〉 70

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 71
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v17 ECD
〈400〉 71

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 72
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v18 ECD
〈400〉 72
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Pro Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 73
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v19 ECD
〈400〉 73
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 74
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v20 ECD
〈400〉 74

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 75
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v21 ECD
〈400〉 75
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 76
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v22 ECD
〈400〉 76
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 77
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v23 ECD
〈400〉 77

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 78
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v24 ECD
〈400〉 78
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 79
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v25 ECD
〈400〉 79
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 80
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v26 ECD
〈400〉 80
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Ala Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 81
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v27 ECD
〈400〉 81
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 82
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v28 ECD
〈400〉 82
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 83
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v29 ECD
〈400〉 83
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Ser Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 84
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v30 ECD
〈400〉 84

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 85
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v31 ECD
〈400〉 85

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 86
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v32 ECD
〈400〉 86

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Gly Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

〈210〉 87
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v33 ECD
〈400〉 87

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Pro Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 88
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v34 ECD
〈400〉 88

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 89
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v35 ECD
〈400〉 89

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 90
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v36 ECD
〈400〉 90
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 91
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v37 ECD
〈400〉 91
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Leu Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 92
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v38 ECD
〈400〉 92
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Thr Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 93

〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v39 ECD
〈400〉 93
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Ser
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 94
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v40 ECD
〈400〉 94
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Thr Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Ser Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 95
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v41 ECD
〈400〉 95
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Ser Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 96
〈211〉 208

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v42 ECD
〈400〉 96

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 97
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v43 ECD
〈400〉 97

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 98
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v44 ECD
〈400〉 98

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 99
〈211〉 208
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v45 ECD
〈400〉 99

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Ser His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 100
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v46 ECD
〈400〉 100

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 101
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v47 ECD
〈400〉 101

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Gly Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 102
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 CD80 v48 ECD
〈400〉 102
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 103
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v49 ECD
〈400〉 103
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 104
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v50 ECD
〈400〉 104

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 105
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 CD80 v51 ECD
〈400〉 105
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Ser Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 106
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v52 ECD
〈400〉 106
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly Leu Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Val Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Lys Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Ser Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Thr Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 107
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v53 ECD
〈400〉 107
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Phe Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Leu Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Cys Ile Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 108
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v54 ECD

〈400〉 108
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 109
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v1 ECD
〈400〉 109
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 110
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v2 ECD
〈400〉 110

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
〈210〉 111
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v3 ECD
〈400〉 111
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 112
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v4 ECD
〈400〉 112
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 113
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v5 ECD
〈400〉 113
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 114
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v6 ECD
〈400〉 114
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Cys Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 115

〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v7 ECD
〈400〉 115

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 116
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v8 ECD
〈400〉 116

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Asp Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 117
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v9 ECD
〈400〉 117

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Ala Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 118
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v10 ECD
〈400〉 118
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 119
〈211〉 238
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v11 ECD
〈400〉 119

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 120
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v12 ECD
〈400〉 120

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 121
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v13 ECD
〈400〉 121

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 122
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v14 ECD
〈400〉 122

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 123
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 ICOSL v15 ECD
〈400〉 123
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Gly Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 124
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v16 ECD
〈400〉 124
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 125
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v17 ECD
〈400〉 125
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 126
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v18 ECD
〈400〉 126
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 127
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v19 ECD
〈400〉 127

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
Pro Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 128
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v20 ECD
〈400〉 128
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Pro Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 129
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v21 ECD
〈400〉 129
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Glu Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 130
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v22 ECD
〈400〉 130
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 131
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v23 ECD
〈400〉 131
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 132
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v24 ECD
〈400〉 132

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Pro
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 133
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v25 ECD
〈400〉 133
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val His Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 134
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v26 ECD
〈400〉 134

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Ala Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 135
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v27 ECD
〈400〉 135

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 136
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v28 ECD
〈400〉 136
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 137
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v29 ECD
〈400〉 137

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val His Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Ser Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 138
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v30 ECD
〈400〉 138
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 139
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v31 ECD
〈400〉 139
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Gly Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 140
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v32 ECD
〈400〉 140

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser His Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 141
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v33 ECD
〈400〉 141
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 142
〈211〉 238

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v34 ECD
〈400〉 142

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 143
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v1 ECD
〈400〉 143

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115

〈210〉 144
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v2 ECD
〈400〉 144

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115

〈210〉 145
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v3 ECD
〈400〉 145

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115
〈210〉 146
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v4 ECD
〈400〉 146
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115
〈210〉 147
〈211〉 117
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v5 ECD
〈400〉 147
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly
115

〈210〉 148
〈211〉 224
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v1 ECD
〈400〉 148
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile Leu His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
〈210〉 149
〈211〉 224
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v2 ECD
〈400〉 149
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

〈210〉 150
〈211〉 224
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v3 ECD
〈400〉 150

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile Leu His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
〈210〉 151
〈211〉 224
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v4 ECD
〈400〉 151
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
〈210〉 152
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 WT IgV
〈400〉 152
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 153
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v1 IgV
〈400〉 153
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 154
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v4 IgV
〈400〉 154
Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 155
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v6 IgV
〈400〉 155
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ser Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 156
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v7 IgV
〈400〉 156
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Pro Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 157
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 CD80 v9 IgV
〈400〉 157
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 158
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v10 IgV
〈400〉 158
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 159
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v11 IgV
〈400〉 159
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 160
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v12 IgV
〈400〉 160
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 161
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v13 IgV
〈400〉 161
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 162
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v14 IgV
〈400〉 162
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 163
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v15 IgV
〈400〉 163
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 164
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v16 IgV
〈400〉 164
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 165
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v17 IgV
〈400〉 165

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 166
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v19 IgV
〈400〉 166

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 167
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v21 IgV
〈400〉 167
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 168
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v22 IgV
〈400〉 168
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 169
〈211〉 101
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v23 IgV
〈400〉 169
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 170
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v24 IgV
〈400〉 170
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 171
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v25 IgV
〈400〉 171
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 172
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v26 IgV
〈400〉 172
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Ala Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 173
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v27 IgV
〈400〉 173
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu His Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 174
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v28 IgV
〈400〉 174
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 175
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v30 IgV
〈400〉 175
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 176
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v32 IgV

〈400〉 176
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Gly Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 177
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v33 IgV
〈400〉 177
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Ala Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 178
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v34 IgV
〈400〉 178
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 179
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v35 IgV
〈400〉 179
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 180
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v36 IgV
〈400〉 180
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 181

〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v37 IgV
〈400〉 181
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 182
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v38 IgV
〈400〉 182
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 183
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v40 IgV
〈400〉 183
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Thr Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 184
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v41 IgV
〈400〉 184

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Leu Ala Gln Thr Asp Ile Leu Trp
20 25 30
His Lys Glu Gly Lys Ile Val Leu Ala Met Arg Ser Gly Asp Thr Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu Arg
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 185
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v43 IgV
〈400〉 185

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Val Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 186
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v44 IgV
〈400〉 186
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Ile Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 187
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v45 IgV
〈400〉 187
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 188
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 CD80 v47 IgV
〈400〉 188
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Gly Val Thr
100
〈210〉 189
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v48 IgV
〈400〉 189
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 190
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v49 IgV
〈400〉 190
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 191
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v50 IgV
〈400〉 191
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 192
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v51 IgV
〈400〉 192
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Asn Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr

100
〈210〉 193
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v52 IgV
〈400〉 193
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Thr Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly Leu Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Val Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Lys Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 194
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v53 IgV
〈400〉 194
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Val Ile Phe Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Leu Val Leu Thr Met Gln Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Cys Ile Val Ile Lys Tyr Glu Arg Leu Glu Asn Gln Gly Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 195
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v54 IgV
〈400〉 195

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Met Ile Pro Ala Pro Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Glu Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100

〈210〉 196
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL WT IgV
〈400〉 196

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 197
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v1 IgV
〈400〉 197

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 198
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v2 IgV
〈400〉 198

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 199
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v3 IgV
〈400〉 199

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 200
〈211〉 111

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v4 IgV
〈400〉 200
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 201
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v5 IgV
〈400〉 201
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 202
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v10 IgV
〈400〉 202
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Arg Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 203
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v11 IgV
〈400〉 203
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Gly Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 204
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v12 IgV
〈400〉 204
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 205
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v13 IgV
〈400〉 205
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 206
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v14 IgV
〈400〉 206
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 207
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 ICOSL v22 IgV
〈400〉 207
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ala Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 208
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v23 IgV
〈400〉 208
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 209
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v24 IgV
〈400〉 209
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 210
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v28 IgV
〈400〉 210

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Pro
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 211
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v30 IgV
〈400〉 211

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 212
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v33 IgV
〈400〉 212
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 213
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v34 IgV
〈400〉 213
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Asp Cys Phe
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 214
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 NKp30 WT IgC-like
〈400〉 214

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

〈210〉 215
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v1 IgC-like
〈400〉 215

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

〈210〉 216
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v2 IgC-like
〈400〉 216

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

〈210〉 217
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v3 IgC-like
〈400〉 217

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

〈210〉 218
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v4 IgC-like
〈400〉 218

Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105

〈210〉 219
〈211〉 108

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v5 IgC-like
〈400〉 219
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val
100 105
〈210〉 220
〈211〉 99
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo Sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 CD86 WT IgV
〈400〉 220
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
85 90 95
Glu Leu Ser
〈210〉 221
〈211〉 99
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v1 IgV
〈400〉 221
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val

20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
Leu His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
85 90 95
Glu Leu Ser

〈210〉 222
〈211〉 99
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v2 IgV
〈400〉 222
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp His Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
85 90 95
Glu Leu Ser

〈210〉 223
〈211〉 99
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v3 IgV
〈400〉 223
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
Leu His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
85 90 95
Glu Leu Ser

〈210〉 224
〈211〉 99
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 v4 IgV
〈400〉 224
Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
20 25 30
Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
35 40 45
Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
50 55 60
Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
65 70 75 80
His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His His Met Asn Ser
85 90 95
Glu Leu Ser
〈210〉 225
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 VH signal peptide
〈400〉 225
Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15
Val Ser Ala
〈210〉 226
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 IgG1 Fc
〈400〉 226
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 227
〈211〉 235
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 IgG2 Fc
〈400〉 227
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
1 5 10 15
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
20 25 30
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
35 40 45
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
50 55 60
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
65 70 75 80
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
85 90 95
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
100 105 110
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
130 135 140
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
145 150 155 160
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
165 170 175
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

180 185 190
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
195 200 205
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
210 215 220
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230 235

〈210〉 228
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgV-IgV linker
〈400〉 228
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

〈210〉 229
〈211〉 10
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgV-Fc linker 1
〈400〉 229
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

〈210〉 230
〈211〉 13
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgV-Fc linker 2
〈400〉 230
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10

〈210〉 231
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 WT linker 1
〈400〉 231
Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro
1 5 10 15

〈210〉 232
〈211〉 10
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 WT linker 2
〈400〉 232

Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
1 5 10
〈210〉 233
〈211〉 11
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL WT linker 1
〈400〉 233
Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val
1 5 10
〈210〉 234
〈211〉 29
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL WT linker 2
〈400〉 234
Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
1 5 10 15
Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
20 25
〈210〉 235
〈211〉 9
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 WT linker 1
〈400〉 235
Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly
1 5
〈210〉 236
〈211〉 9
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 WT linker 1
〈400〉 236
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe
1 5
〈210〉 237
〈211〉 18
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 WT linker 2
〈400〉 237
Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile
1 5 10 15
Thr Glu

〈210〉 238
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD86 WT linker 3
〈400〉 238
Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro
1 5 10 15
Pro Pro Asp His Ile Pro
20
〈210〉 239
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v35 ECD
〈400〉 239
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 240
〈211〉 111

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v35 IgV
〈400〉 240

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Glu Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 241
〈211〉 254
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S
〈400〉 241

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
210 215 220
Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
225 230 235 240
Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
245 250

〈210〉 242
〈211〉 867
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80-TIP I67T/L70Q/A91G/T120S
〈400〉 242

atgggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt 60
cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 120
gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 180
caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac 240
atgaatatat ggcccgagta caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc 300
acagtgatcc aagctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag 360
tatgaaaaag acggcttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct 420
gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccat cttctaatat tagaaggata 480
atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 540
gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 600
agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 660
ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct 720
gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 780
tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 840
agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa 867

〈210〉 243
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL-TIP N52H/I143T
〈400〉 243

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

〈210〉 244
〈211〉 909
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL-TIP N52H/I143T
〈400〉 244

atgcggctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60
caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120
gaaggaagcc gttttgattt aaatgatgtt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180
accgtggtga cctaccacat cccacagcac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240
cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300
ttcaacgtca ccccccagga cgagcagaag tttcactgcc tggtgttgag ccaatccctg 360
ggattccagg aggttttgag cgttgaggtt acactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420
cccgtcgtca gcgcccccca cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480
accaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540
gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600
agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660
cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720
aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780
gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840
tgcctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900
cacgtttga 909

〈210〉 245
〈211〉 248
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 Anti-CD19 scFv
〈400〉 245
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245
〈210〉 246
〈211〉 71
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD8-derived hinge and transmembrane domain
〈400〉 246
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
20 25 30
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile
35 40 45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
50 55 60

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
65 70
〈210〉 247
〈211〉 112
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD3zeta intracellular signaling domain
〈400〉 247
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110
〈210〉 248
〈211〉 1356
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 AntiCD19x8z chimeric antigen receptor
〈220〉
〈221〉 misc_feature
〈223〉 antiCD19x8z chimeric antigen receptor
nucleotide
〈400〉 248
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120
accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240
tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300
caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360
gggggggacta agttggaaat aacaggctcc acctctggat ccggcaagcc cggatctggc 420
gagggatcca ccaagggcga ggtgaaactg caggagtcag gacctggcct ggtggcgccc
480
tcacagagcc tgtccgtcac atgcactgtc tcaggggtct cattacccga ctatggtgta 540
agctggattc gccagcctcc acgaaagggt ctggagtggc tgggagtaat atggggtagt 600
gaaaccacat actataattc agctctcaaa tccagactga ccatcatcaa ggacaactcc 660
aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt ctgcaaactg atgacacagc catttactac 720
tgtgccaaac attattacta cggtggtagc tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc 780
tcagtcaccg tctcctcagc ggccgcaaag cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca 840
acaccggcgc ccaccatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc gcccagaggc gagccggcca 900

gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg ccagtgatat ctacatctgg 960
gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt ctcctgtcac tggttatcac cctttactgc 1020
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 1080
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 1140
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 1200
gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 1260
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 1320
tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 1356

〈210〉 249
〈211〉 63
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 T2A
〈400〉 249
ggcagtggcg agggcagagg aagtctgcta acatgcggtg acgtcgagga gaatcctggc 60
cca 63

〈210〉 250
〈211〉 21
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 T2A
〈400〉 250
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Glu Asn Pro Gly Pro
20

〈210〉 251
〈211〉 867
〈212〉 DNA
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 misc_feature
〈223〉 CD80
〈400〉 251
atgggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt 60
cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 120
gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 180
caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac 240
atgaatatat ggcccgagta caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc 300
attgtgatcc tggctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag 360
tatgaaaaag acgctttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct 420
gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccaa cttctaatat tagaaggata 480
atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 540
gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 600

agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 660
ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct 720
gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 780
tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 840
agaagggaaa gtgtacgccc tgtataa 867

〈210〉 252
〈211〉 909
〈212〉 DNA
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 misc_feature
〈223〉 ICOSL
〈400〉 252

atgcggctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60
caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgccct 120
gaaggaagcc gttttgattt aaatgatgtt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180
accgtggtga cctaccacat cccacagaac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240
cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300
ttcaacgtca ccccccagga cgagcagaag tttcactgcc tggtgttgag ccaatccctg 360
ggattccagg aggttttgag cgttgaggtt acactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420
cccgtcgtca gcgccccccа cagcccctcc caggatgagc tcaccttcac gtgtacatcc 480
ataaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540
gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600
agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660
cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720
aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780
gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840
tgcctccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactggc 900
cacgtttga 909

〈210〉 253
〈211〉 254
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD80(B7-1)
〈400〉 253

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
210 215 220
Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
225 230 235 240
Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
245 250

〈210〉 254
〈211〉 306
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD86(B7-2)
〈400〉 254
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110
Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140
Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val Ile Ile Cys Val Met Val Phe
225 230 235 240
Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser
245 250 255
Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr
260 265 270
Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln
275 280 285
Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr
290 295 300
Cys Phe
305

〈210〉 255
〈211〉 272
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD274 (PD-L1, B7-H1)
〈400〉 255
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
210 215 220
Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile
225 230 235 240
Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
245 250 255
Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
260 265 270
〈210〉 256
〈211〉 254
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature PDCD1LG2(PD-L2, CD273)
〈400〉 256
Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
1 5 10 15
Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
20 25 30
Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
35 40 45
Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
50 55 60
Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
65 70 75 80
Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
85 90 95
Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
100 105 110
Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
115 120 125
Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
130 135 140
Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
145 150 155 160
Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
165 170 175
Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
180 185 190
Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile
195 200 205
Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu
210 215 220
Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys
225 230 235 240
Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile
245 250
〈210〉 257

〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature ICOSLG(B7RP1, CD275, ICOSL, B7-H2)
〈400〉 257
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280
〈210〉 258
〈211〉 506
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD276(B7-H3)

〈400〉 258

Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr
1 5 10 15
Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu
20 25 30
Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45
His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60
Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80
Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95
Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala
100 105 110
Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg
115 120 125
Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro
130 135 140
Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly
145 150 155 160
Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val
165 170 175
His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr
195 200 205
Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro
210 215 220
Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys
225 230 235 240
Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile
245 250 255
Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly
260 265 270
Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
275 280 285
Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
290 295 300
Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
305 310 315 320
Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
325 330 335
Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr
340 345 350
Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
355 360 365
Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
370 375 380
Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val

385 390 395 400
Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
405 410 415
Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
420 425 430
Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys
435 440 445
Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile
450 455 460
Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly
465 470 475 480
Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp
485 490 495
Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala
500 505

〈210〉 259
〈211〉 258
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature VTCN1(B7-H4)
〈400〉 259
Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
1 5 10 15
Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys
20 25 30
Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
35 40 45
Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp
50 55 60
Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe
65 70 75 80
Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val
85 90 95
Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys
100 105 110
Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met
115 120 125
Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140
Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160
Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175
Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190
Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205
Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg

210 215 220
Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser
225 230 235 240
Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met
245 250 255
Leu Lys
〈210〉 260
〈211〉 202
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD28
〈400〉 260
Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn
1 5 10 15
Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu
20 25 30
Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys
35 40 45
Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser Lys Thr
50 55 60
Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile
85 90 95
Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
130 135 140
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
145 150 155 160
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
165 170 175
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
180 185 190
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
195 200
〈210〉 261
〈211〉 188
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CTLA4
〈400〉 261
Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15

Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr
20 25 30
Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45
Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60
Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
65 70 75 80
Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95
Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110
Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu
115 120 125
Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe
130 135 140
Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys Arg Ser Pro
145 150 155 160
Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys
165 170 175
Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
180 185

〈210〉 262
〈211〉 268
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature PDCD1(PD-1)
〈400〉 262

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15
Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30
Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45
Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175
Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190
Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205
Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

〈210〉 263
〈211〉 179
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature ICOS
〈400〉 263
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30
Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45
Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60
Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80
His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95
Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110
Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
115 120 125
Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
130 135 140
Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160
Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
165 170 175
Val Thr Leu

〈210〉 264
〈211〉 259
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉

〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature BTLA(CD272)
〈400〉 264
Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15
Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
20 25 30
Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
35 40 45
Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
50 55 60
Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
65 70 75 80
Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser
85 90 95
His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
100 105 110
Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu
115 120 125
Leu Pro Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu
130 135 140
Phe Cys Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp
145 150 155 160
Thr Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
165 170 175
Gln Thr Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu
180 185 190
Thr Gly Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu
195 200 205
Gly Ser Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg
225 230 235 240
Leu Ala Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys
245 250 255
Val Arg Ser
〈210〉 265
〈211〉 433
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD4
〈400〉 265
Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15
Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30
Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60
Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80
Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
85 90 95
Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln
100 105 110
Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val
115 120 125
Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu
130 135 140
Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr
145 150 155 160
Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val
165 170 175
Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu
180 185 190
Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr
195 200 205
Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys
210 215 220
Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg
225 230 235 240
Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His
245 250 255
Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu
260 265 270
Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn
275 280 285
Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu
290 295 300
Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu
305 310 315 320
Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu
325 330 335
Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln
340 345 350
Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro
355 360 365
Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu
370 375 380
Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg
385 390 395 400
Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu
405 410 415
Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro
420 425 430
Ile

〈210〉 266

〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD8A(CD8-alpha)
〈400〉 266

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30
Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45
Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
50 55 60
Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
65 70 75 80
Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
85 90 95
Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
100 105 110
Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
115 120 125
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
130 135 140
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
145 150 155 160
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
165 170 175
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg
180 185 190
Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser
195 200 205
Leu Ser Ala Arg Tyr Val
210

〈210〉 267
〈211〉 189
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD8B(CD8-beta)
〈400〉 267

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15
Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30
Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45
Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val

50 55 60
Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80
Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95
Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110
Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125
Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140
Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
145 150 155 160
Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
165 170 175
Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys
180 185

〈210〉 268
〈211〉 497
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature LAG3
〈400〉 268
Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
1 5 10 15
Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
20 25 30
Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
35 40 45
Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
50 55 60
Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
85 90 95
Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
100 105 110
Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
115 120 125
Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
130 135 140
Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
145 150 155 160
Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
165 170 175
Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
180 185 190
Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser

195 200 205
Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
210 215 220
Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
225 230 235 240
Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
245 250 255
Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
260 265 270
Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
275 280 285
Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
290 295 300
Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320
Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
325 330 335
Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
340 345 350
Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
355 360 365
Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
370 375 380
Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
385 390 395 400
Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
405 410 415
Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser
420 425 430
Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg
435 440 445
Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro
450 455 460
Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro
465 470 475 480
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln
485 490 495
Leu

〈210〉 269
〈211〉 280
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature HAVCR2(TIM-3)
〈400〉 269
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125
Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140
Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175
Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Gly Leu
180 185 190
Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His
195 200 205
Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Leu
210 215 220
Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu
225 230 235 240
Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro
245 250 255
Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln Gln Pro Ser Gln Pro
260 265 270
Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
275 280

〈210〉 270
〈211〉 492
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CEACAM1
〈400〉 270

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15
Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30
Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
35 40 45
Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
50 55 60
Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95
Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
100 105 110
Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
115 120 125
Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
130 135 140
Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
165 170 175
Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
180 185 190
Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
195 200 205
Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn
225 230 235 240
Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
245 250 255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr
260 265 270
Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser
275 280 285
Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300
Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320
Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335
Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val
340 345 350
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365
Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380
Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val
385 390 395 400
Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu Ala Cys
405 410 415
Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu
420 425 430
Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His Ser Asn
435 440 445
Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu Asn Phe
450 455 460
Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
485 490

〈210〉 271
〈211〉 222
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature TIGIT
〈400〉 271

Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys Gly
1 5 10 15
Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln Val
20 25 30
Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys Asn
35 40 45
Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val Ala
50 55 60
Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn Asp
65 70 75 80
Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr
85 90 95
Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu His
100 105 110
Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr Leu
115 120 125
Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg Lys
130 135 140
Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg Lys
145 150 155 160
Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly
165 170 175
Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln
180 185 190
Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser
195 200 205
Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

〈210〉 272
〈211〉 397
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature PVR(CD155)
〈400〉 272

Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
1 5 10 15
Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
20 25 30

Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
35 40 45
His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro
50 55 60
Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly
65 70 75 80
Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu
85 90 95
Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
100 105 110
Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr
115 120 125
Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro Val Pro Met Ala
130 135 140
Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln Ile Thr Trp His
145 150 155 160
Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val Pro Gly Phe Leu
165 170 175
Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ser
180 185 190
Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu His Glu Ser Phe
195 200 205
Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
210 215 220
Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
225 230 235 240
Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
245 250 255
Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
260 265 270
Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
275 280 285
Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
290 295 300
Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320
Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile Leu Val Phe Leu
325 330 335
Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser Lys Cys Ser Arg
340 345 350
Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser Thr Glu His Ala
355 360 365
Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala Val Ser Arg Glu
370 375 380
Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr Arg
385 390 395
〈210〉 273
〈211〉 507
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens

〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature PVRL2(CD112)
〈400〉 273

Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30
Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45
Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60
Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80
Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95
His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
100 105 110
Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile
115 120 125
Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
130 135 140
Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
145 150 155 160
Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
165 170 175
Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
180 185 190
Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
195 200 205
Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
210 215 220
Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn
225 230 235 240
Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser
245 250 255
Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe
260 265 270
Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val
275 280 285
Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val
290 295 300
Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
305 310 315 320
Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala
325 330 335
Ala Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg
340 345 350
Gln Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp
355 360 365

Leu Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu
370 375 380
Glu Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu
385 390 395 400
His Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr
405 410 415
Glu Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg
420 425 430
Ser Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro
435 440 445
Val Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu
450 455 460
Asp Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro
465 470 475 480
Ile Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly
485 490 495
Lys Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
500 505

〈210〉 274
〈211〉 318
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD226
〈400〉 274

Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
1 5 10 15
Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp
20 25 30
Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr
35 40 45
His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu
50 55 60
Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
65 70 75 80
Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
85 90 95
Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
100 105 110
Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
115 120 125
Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
130 135 140
Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
145 150 155 160
Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln
165 170 175
Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
180 185 190

Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
195 200 205
Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
210 215 220
Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly Thr Val
225 230 235 240
Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val Ile Phe
245 250 255
Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr Glu Ser
260 265 270
Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile Ser Thr
275 280 285
Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp Ile Tyr
290 295 300
Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
305 310 315

〈210〉 275
〈211〉 327
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD2
〈400〉 275

Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln Asp
1 5 10 15
Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp Asp
20 25 30
Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe Arg
35 40 45
Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe Lys
50 55 60
Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp Ile
65 70 75 80
Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys
85 90 95
Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser
100 105 110
Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly Thr
115 120 125
Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu Ser
130 135 140
Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys Phe
145 150 155 160
Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu Pro
165 170 175
Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Ile Tyr Leu Ile Ile Gly Ile
180 185 190
Cys Gly Gly Gly Ser Leu Leu Met Val Phe Val Ala Leu Leu Val Phe
195 200 205

Tyr Ile Thr Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu
210 215 220
Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys
225 230 235 240
Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln
245 250 255
His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg
260 265 270
Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro
275 280 285
Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu
290 295 300
Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn
325

〈210〉 276
〈211〉 154
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD160
〈400〉 276
Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
1 5 10 15
Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val
20 25 30
Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu
35 40 45
Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu
50 55 60
Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His
65 70 75 80
Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
85 90 95
Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr
100 105 110
Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
115 120 125
Glu Gly Thr Leu Ser Ser Gly Phe Leu Gln Glu Lys Val Trp Val Met
130 135 140
Leu Val Thr Ser Leu Val Ala Leu Gln Ala
145 150

〈210〉 277
〈211〉 248
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE

〈223〉 Mature CD200
〈400〉 277
Gln Val Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro
1 5 10 15
Ala Ser Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val
20 25 30
Thr Trp Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe
35 40 45
Ser Glu Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile
50 55 60
Asn Ile Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn
65 70 75 80
Ile Thr Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe
85 90 95
Gly Phe Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln
100 105 110
Pro Ile Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile
115 120 125
Thr Cys Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val
130 135 140
Pro Arg Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn
145 150 155 160
Gly Thr Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn
165 170 175
Gln Val Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val
180 185 190
Thr Asp Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro
195 200 205
Leu Leu Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser
210 215 220
Ile Leu Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu
225 230 235 240
Ser Gln Gly Val Gln Lys Met Thr
245
〈210〉 278
〈211〉 297
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature CD200R1(CD200R)
〈400〉 278
Met Asp Glu Lys Gln Ile Thr Gln Asn Tyr Ser Lys Val Leu Ala Glu
1 5 10 15
Val Asn Thr Ser Trp Pro Val Lys Met Ala Thr Asn Ala Val Leu Cys
20 25 30
Cys Pro Pro Ile Ala Leu Arg Asn Leu Ile Ile Ile Thr Trp Glu Ile
35 40 45
Ile Leu Arg Gly Gln Pro Ser Cys Thr Lys Ala Tyr Arg Lys Glu Thr
50 55 60

Asn Glu Thr Lys Glu Thr Asn Cys Thr Asp Glu Arg Ile Thr Trp Val
65 70 75 80
Ser Arg Pro Asp Gln Asn Ser Asp Leu Gln Ile Arg Pro Val Ala Ile
85 90 95
Thr His Asp Gly Tyr Tyr Arg Cys Ile Met Val Thr Pro Asp Gly Asn
100 105 110
Phe His Arg Gly Tyr His Leu Gln Val Leu Val Thr Pro Glu Val Thr
115 120 125
Leu Phe Gln Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Cys Lys Ala Val Ala Gly
130 135 140
Lys Pro Ala Ala Gln Ile Ser Trp Ile Pro Glu Gly Asp Cys Ala Thr
145 150 155 160
Lys Gln Glu Tyr Trp Ser Asn Gly Thr Val Thr Val Lys Ser Thr Cys
165 170 175
His Trp Glu Val His Asn Val Ser Thr Val Thr Cys His Val Ser His
180 185 190
Leu Thr Gly Asn Lys Ser Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Pro Val Pro Gly
195 200 205
Ala Lys Lys Ser Ala Lys Leu Tyr Ile Pro Tyr Ile Ile Leu Thr Ile
210 215 220
Ile Ile Leu Thr Ile Val Gly Phe Ile Trp Leu Leu Lys Val Asn Gly
225 230 235 240
Cys Arg Lys Tyr Lys Leu Asn Lys Thr Glu Ser Thr Pro Val Val Glu
245 250 255
Glu Asp Glu Met Gln Pro Tyr Ala Ser Tyr Thr Glu Lys Asn Asn Pro
260 265 270
Leu Tyr Asp Thr Thr Asn Lys Val Lys Ala Ser Glu Ala Leu Gln Ser
275 280 285
Glu Val Asp Thr Asp Leu His Thr Leu
290 295

〈210〉 279
〈211〉 183
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature NC R3 (NKp30)
〈400〉 279
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Leu Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Ala Pro Leu Ala Ser
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Ser Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95

Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu Gly Ala Gly Thr Val Leu Leu Leu Arg Ala Gly Phe
115 120 125
Tyr Ala Val Ser Phe Leu Ser Val Ala Val Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
130 135 140
Gln Gly Lys Cys Leu Thr Trp Lys Gly Pro Arg Arg Gln Leu Pro Ala
145 150 155 160
Val Val Pro Ala Pro Leu Pro Pro Pro Cys Gly Ser Ser Ala His Leu
165 170 175
Leu Pro Pro Val Pro Gly Gly
180

〈210〉 280
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v36 ECD
〈400〉 280

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 281

〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v37 ECD
〈400〉 281

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 282
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v38 ECD
〈400〉 282

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 283
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v39 ECD
〈400〉 283

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 284
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v40 ECD
〈400〉 284
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 285
〈211〉 238
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v41 ECD
〈400〉 285
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 286
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v42 ECD
〈400〉 286
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 287
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v43 ECD
〈400〉 287

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 288
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v44 ECD
〈400〉 288

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 289
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 ICOSL v45 ECD
〈400〉 289
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Ser Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Ser Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 290
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v46 ECD
〈400〉 290
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 291
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v47 ECD
〈400〉 291
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 292
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v48 ECD
〈400〉 292
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 293
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v49 ECD
〈400〉 293

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 294
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v50 ECD
〈400〉 294

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 295
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v51 ECD
〈400〉 295
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 296
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v52 ECD
〈400〉 296
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 297
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v53 ECD
〈400〉 297
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Gly Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 298
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v54 ECD
〈400〉 298
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr His His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ala Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 299
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v55 ECD
〈400〉 299
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Thr Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 300
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v56 ECD
〈400〉 300
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 301
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v57 ECD
〈400〉 301
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Arg Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Phe Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Val Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 302
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v58 ECD
〈400〉 302

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 303
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v59 ECD
〈400〉 303

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Ala Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Met Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Gly
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 304
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v60 ECD
〈400〉 304
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 305
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v61 ECD
〈400〉 305
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Asn Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Gln Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 306
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v62 ECD
〈400〉 306

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Leu His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 307
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v63 ECD
〈400〉 307
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Thr Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Cys Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Leu Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 308
〈211〉 238

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v64 ECD
〈400〉 308

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Glu Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95
Val Phe Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Ala Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Thr Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 309
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v65 ECD
〈400〉 309

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Met Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 310
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v66 ECD
〈400〉 310

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Ile
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ile Ser Val Pro Val Val Thr Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Arg Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Asn Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 311
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v67 ECD
〈400〉 311
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Arg Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Arg Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Ser Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Phe Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 312
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 ICOSL v68 ECD
〈400〉 312
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 313
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v69 ECD
〈400〉 313
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Pro Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Lys Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Gly Ile Gly Glu Lys Asp Lys Ile
210 215 220
Ser Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 314
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v70 ECD
〈400〉 314
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Ser Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 315
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v71 ECD
〈400〉 315
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 316
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v72 ECD

〈400〉 316
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Gly Arg Cys Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Lys Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Ser Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 317
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v73 ECD
〈400〉 317
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 318
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v74 ECD
〈400〉 318

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Ile Val Gly Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Gly Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Ala Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
Pro Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Met Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 319
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v75 ECD
〈400〉 319
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Cys Phe Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 320
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v76 ECD
〈400〉 320
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 321
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v77 ECD
〈400〉 321

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asp
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 322
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v78 ECD
〈400〉 322

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 323
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v79 ECD
〈400〉 323
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 324
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v80 ECD
〈400〉 324
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 325
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v81 ECD
〈400〉 325
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Val
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 326
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v36 IgV
〈400〉 326

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 327
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v37 IgV
〈400〉 327

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110
〈210〉 328
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v38 IgV
〈400〉 328
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110
〈210〉 329
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v39 IgV
〈400〉 329
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 330
〈211〉 111

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v40 IgV
〈400〉 330
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110
〈210〉 331
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v41 IgV
〈400〉 331
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 332
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v43 IgV
〈400〉 332
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Val Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Gly Val Glu
100 105 110

〈210〉 333
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v44 IgV
〈400〉 333
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 334
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v48 IgV
〈400〉 334
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 335
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v50 IgV
〈400〉 335
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Ala Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 336
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v51 IgV
〈400〉 336
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Arg Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 337
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 ICOSL v60 IgV
〈400〉 337
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asn Glu
100 105 110
〈210〉 338
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v78 IgV
〈400〉 338
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe Glu Cys Leu
85 90 95
Val Phe Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 339
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v79 IgV
〈400〉 339
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Ala Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 340
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v80 IgV
〈400〉 340

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 341
〈211〉 414
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 VSIG8
〈400〉 341

Met Arg Val Gly Gly Ala Phe His Leu Leu Leu Val Cys Leu Ser Pro
1 5 10 15
Ala Leu Leu Ser Ala Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu
20 25 30
Tyr Leu Ala Glu Gly Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu
35 40 45
Asp Pro Glu Asp Tyr Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln
50 55 60
Val Asn Ser Asp Pro Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr
65 70 75 80
Gln Asp Lys Arg Ile Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg
85 90 95
Val Arg Phe Ala Ala Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn

100 105 110
Leu Met Asn Leu Gln Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val
115 120 125
Lys Lys Thr Thr Met Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala
130 135 140
Arg Pro Ala Val Pro Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly
145 150 155 160
Asn Asp Val Val Leu Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu
165 170 175
Ser Tyr Lys Trp Ala Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala
180 185 190
Gly Ser Tyr Thr Ser Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln
195 200 205
Glu Ser Phe His Ser Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu
210 215 220
Val Leu Lys Asp Ile Ser Arg Ala Asp Asp Gly Leu Tyr Gln Cys Thr
225 230 235 240
Val Ala Asn Asn Val Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val
245 250 255
Ser Asp Ser Arg Arg Ile Gly Val Ile Ile Gly Ile Val Leu Gly Ser
260 265 270
Leu Leu Ala Leu Gly Cys Leu Ala Val Gly Ile Trp Gly Leu Val Cys
275 280 285
Cys Cys Cys Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly Ala Arg Gly Ala Phe Gly
290 295 300
Tyr Gly Asn Gly Gly Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala
305 310 315 320
Ser Glu Ile Arg Glu Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly
325 330 335
Arg Gly Ser Arg Val Thr His Leu Leu Gly Tyr Pro Thr Gln Asn Val
340 345 350
Ser Arg Ser Leu Arg Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro
355 360 365
Glu Asp Val Ala Leu Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala
370 375 380
Gly Pro Ser Pro Val Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp
385 390 395 400
Cys Ala Glu Gly Pro Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
405 410

〈210〉 342
〈211〉 393
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 Mature VSIG8
〈400〉 342
Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu Tyr Leu Ala Glu Gly
1 5 10 15
Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr

20 25 30
Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln Val Asn Ser Asp Pro
35 40 45
Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr Gln Asp Lys Arg Ile
50 55 60
Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala
65 70 75 80
Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln
85 90 95
Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val Lys Lys Thr Thr Met
100 105 110
Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro
115 120 125
Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu
130 135 140
Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala
145 150 155 160
Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser
165 170 175
Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser
180 185 190
Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile
195 200 205
Ser Arg Ala Asp Asp Gly Leu Tyr Gln Cys Thr Val Ala Asn Asn Val
210 215 220
Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val Ser Asp Ser Arg Arg
225 230 235 240
Ile Gly Val Ile Ile Gly Ile Val Leu Gly Ser Leu Leu Ala Leu Gly
245 250 255
Cys Leu Ala Val Gly Ile Trp Gly Leu Val Cys Cys Cys Cys Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Ala Gly Gly Ala Arg Gly Ala Phe Gly Tyr Gly Asn Gly Gly
275 280 285
Gly Val Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asp Leu Ala Ser Glu Ile Arg Glu
290 295 300
Asp Ala Val Ala Pro Gly Cys Lys Ala Ser Gly Arg Gly Ser Arg Val
305 310 315 320
Thr His Leu Leu Gly Tyr Pro Thr Gln Asn Val Ser Arg Ser Leu Arg
325 330 335
Arg Lys Tyr Ala Pro Pro Pro Cys Gly Gly Pro Glu Asp Val Ala Leu
340 345 350
Ala Pro Cys Thr Ala Ala Ala Ala Cys Glu Ala Gly Pro Ser Pro Val
355 360 365
Tyr Val Lys Val Lys Ser Ala Glu Pro Ala Asp Cys Ala Glu Gly Pro
370 375 380
Val Gln Cys Lys Asn Gly Leu Leu Val
385 390
〈210〉 343
〈211〉 242
〈212〉 PRT

〈213〉 Homo sapiens
〈220〉
〈221〉 MISC_FEATURE
〈223〉 VSIG8 ECD
〈400〉 343

Val Arg Ile Asn Gly Asp Gly Gln Glu Val Leu Tyr Leu Ala Glu Gly
1 5 10 15
Asp Asn Val Arg Leu Gly Cys Pro Tyr Val Leu Asp Pro Glu Asp Tyr
20 25 30
Gly Pro Asn Gly Leu Asp Ile Glu Trp Met Gln Val Asn Ser Asp Pro
35 40 45
Ala His His Arg Glu Asn Val Phe Leu Ser Tyr Gln Asp Lys Arg Ile
50 55 60
Asn His Gly Ser Leu Pro His Leu Gln Gln Arg Val Arg Phe Ala Ala
65 70 75 80
Ser Asp Pro Ser Gln Tyr Asp Ala Ser Ile Asn Leu Met Asn Leu Gln
85 90 95
Val Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Glu Cys Arg Val Lys Lys Thr Thr Met
100 105 110
Ala Thr Arg Lys Val Ile Val Thr Val Gln Ala Arg Pro Ala Val Pro
115 120 125
Met Cys Trp Thr Glu Gly His Met Thr Tyr Gly Asn Asp Val Val Leu
130 135 140
Lys Cys Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gln Pro Leu Ser Tyr Lys Trp Ala
145 150 155 160
Lys Ile Ser Gly His His Tyr Pro Tyr Arg Ala Gly Ser Tyr Thr Ser
165 170 175
Gln His Ser Tyr His Ser Glu Leu Ser Tyr Gln Glu Ser Phe His Ser
180 185 190
Ser Ile Asn Gln Gly Leu Asn Asn Gly Asp Leu Val Leu Lys Asp Ile
195 200 205
Ser Arg Ala Asp Asp Gly Leu Tyr Gln Cys Thr Val Ala Asn Asn Val
210 215 220
Gly Tyr Ser Val Cys Val Val Glu Val Lys Val Ser Asp Ser Arg Arg
225 230 235 240
Ile Gly

〈210〉 344
〈211〉 16
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD33 Signal Peptide
〈400〉 344

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

〈210〉 345
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 IgGkappa light chain
〈400〉 345
Met Asp Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15
Phe Pro Gly Ala Arg Cys
20
〈210〉 346
〈211〉 18
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 HSA signal peptide
〈400〉 346
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser
〈210〉 347
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Ig kappa light chain
〈400〉 347
Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gly Ile Phe Gly Phe Leu Leu Val Leu
1 5 10 15
Phe Pro Gly Tyr Arg Ser
20
〈210〉 348
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Human azurocidin preprotein signal sequence
〈400〉 348
Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15
Ser Arg Ala
〈210〉 349
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 349
Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys
〈210〉 350
〈211〉 19
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 350
Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys
〈210〉 351
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 351
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser
〈210〉 352
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 352
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Ala His Ser
〈210〉 353
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 353
Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val Gln Ser
〈210〉 354
〈211〉 19
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 354
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys
〈210〉 355
〈211〉 19
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 355
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Phe Arg Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys
〈210〉 356
〈211〉 26
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG heavy chain signal peptide
〈400〉 356
Met Asp Leu Leu His Lys Asn Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu
1 5 10 15
Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser
20 25
〈210〉 357
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG Kappa light chain signal sequences
〈400〉 357
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Ser Gly Ala Arg Cys
20
〈210〉 358
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG Kappa light chain signal sequences
〈400〉 358
Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15
Ala Gln Pro Ala Met Ala
20
〈210〉 359
〈211〉 17
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Gaussia luciferase
〈400〉 359
Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15
Ala

〈210〉 360
〈211〉 18
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Human albumin
〈400〉 360
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser
〈210〉 361
〈211〉 18
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Human chymotrypsinogen
〈400〉 361
Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
1 5 10 15
Phe Gly
〈210〉 362
〈211〉 14
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Human interleukin-2
〈400〉 362
Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu Val
1 5 10
〈210〉 363
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Human trypsinogen-2
〈400〉 363
Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10 15
〈210〉 364
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v81 ECD
〈400〉 364
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Gly Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 365
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v82 ECD
〈400〉 365
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 366
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v83 ECD
〈400〉 366

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 367

〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v84 ECD
〈400〉 367

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 368
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v85 ECD
〈400〉 368

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 369
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v86 ECD
〈400〉 369

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 370
〈211〉 237
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v87 ECD
〈400〉 370
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Val Thr
100 105 110
Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His
115 120 125
Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140
Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
145 150 155 160
Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
165 170 175
Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190
Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205
Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
210 215 220
Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 371
〈211〉 237
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v88 ECD
〈400〉 371
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
35 40 45
Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
50 55 60
Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80
Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95
Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val Thr
100 105 110
Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro His
115 120 125
Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140
Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
145 150 155 160
Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
165 170 175
Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190
Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205
Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Thr
210 215 220
Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 372
〈211〉 237
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v89 ECD
〈400〉 372
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Thr Ser Ile Asn Gly
130 135 140
Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser Leu
145 150 155 160
Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg Gly
165 170 175
Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser Val
180 185 190
Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu Thr
195 200 205
Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile Ala
210 215 220
Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 373
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v90 ECD
〈400〉 373

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Leu Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 374
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v91 ECD
〈400〉 374
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 375
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 ICOSL v92 ECD
〈400〉 375
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Gly
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 376
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v93 ECD
〈400〉 376
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Gly Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 377
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v94 ECD
〈400〉 377
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Lys Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 378
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v96 ECD
〈400〉 378
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Thr Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Thr Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Ala Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 379
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v96 ECD
〈400〉 379

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Ala Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Gly Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 380
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v97 ECD
〈400〉 380
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Phe Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Thr Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 381
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v98 ECD
〈400〉 381
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Ile Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Phe Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Gly Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 382
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v85 IgV
〈400〉 382
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Pro Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 383
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v86 IgV
〈400〉 383
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Pro Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asp Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 384
〈211〉 110
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 ICOSL v87 IgV
〈400〉 384
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
100 105 110
〈210〉 385
〈211〉 110
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v88 IgV
〈400〉 385
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His Ile
35 40 45
Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn Arg
50 55 60
Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80
Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu Val
85 90 95
Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 386
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v91 IgV
〈400〉 386
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Gln Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu
100 105 110

〈210〉 387
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v99 ECD
〈400〉 387
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 388
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 ICOSL v100 ECD
〈400〉 388
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 389
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v101 ECD
〈400〉 389
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 390
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v102 ECD
〈400〉 390
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 391
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v103 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (207)..(207)
〈223〉 X = N or Q
〈400〉 391
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 392
〈211〉 238

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v104 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (168)..(168)
〈223〉 X = N or Q
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (207)..(207)
〈223〉 X = N or Q
〈400〉 392

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 393
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v105 ECD
〈400〉 393

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 394
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v106 ECD
〈400〉 394
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 395
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v107 ECD
〈400〉 395
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 396
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v108 ECD
〈400〉 396
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 397
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v109 ECD
〈400〉 397
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 398
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v110 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (155)..(155)
〈223〉 X = N or Q
〈400〉 398

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu

85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 399
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v111 ECD
〈400〉 399
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 400
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v112 ECD
〈400〉 400
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 401
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v113 ECD
〈400〉 401

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 402
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Artificial Sequence
〈400〉 402
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 403
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v115 ECD
〈400〉 403
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 404
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v116 ECD
〈400〉 404
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 405
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v117 ECD
〈400〉 405
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 406
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v118 ECD
〈400〉 406

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 407
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v119 ECD
〈400〉 407
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 408
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v120 ECD
〈400〉 408
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 409
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v121 ECD
〈400〉 409
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 410
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v122 ECD
〈400〉 410
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 411
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v123 ECD
〈400〉 411

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile His Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 412
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v124 ECD
〈400〉 412
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 413
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v125 ECD
〈400〉 413
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 414
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v126 ECD
〈400〉 414

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 415
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v127 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (168)..(168)
〈223〉 X = N or Q
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (207)..(207)
〈223〉 X = N or Q
〈400〉 415
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Xaa Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 416
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v128 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (155)..(155)
〈223〉 X = N or Q
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (168)..(168)
〈223〉 X = N or Q
〈400〉 416
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Xaa Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Xaa Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr

225 230 235
〈210〉 417
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v129 ECD
〈400〉 417
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 418
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v131 ECD
〈400〉 418
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His

35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 419
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v131 ECD
〈400〉 419
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 420
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v132 ECD
〈400〉 420
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 421

〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v133 ECD
〈400〉 421

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 422
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v134 ECD
〈400〉 422

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn

50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 423
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v135 ECD
〈400〉 423

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 424
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v136 ECD
〈400〉 424
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Gln Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Gln Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Gln Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Gln Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 425
〈211〉 111
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v99 IgV
〈400〉 425
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 426
〈211〉 111
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v111 IgV
〈400〉 426
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Gln Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Gln Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110
〈210〉 427
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v137 ECD
〈400〉 427
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 428
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v138 ECD
〈400〉 428
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 429
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v139 ECD
〈400〉 429

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 430
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v140 ECD
〈400〉 430
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 431
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v141 ECD
〈400〉 431
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 432
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v142 ECD
〈400〉 432

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 433
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v143 ECD
〈400〉 433
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Pro Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 434
〈211〉 111

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v137 IgV
〈400〉 434

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu
100 105 110

〈210〉 435
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v144 ECD
〈400〉 435

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 436
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v145 ECD
〈400〉 436
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 437
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v146 ECD
〈400〉 437

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 438
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v147 ECD
〈400〉 438
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val

100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 439
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v148 ECD
〈400〉 439
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Arg Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 440
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v149 ECD
〈400〉 440
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Ala Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 441
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v150 ECD
〈400〉 441
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 442
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v151 ECD
〈400〉 442

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 443
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v152 ECD
〈400〉 443
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 444
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v153 ECD
〈400〉 444
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 445
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v154 ECD
〈400〉 445
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 446
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v155 ECD
〈400〉 446

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Val
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 447
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v156 ECD
〈400〉 447

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 448
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v157 ECD
〈400〉 448
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 449
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v158 ECD
〈400〉 449
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Thr Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 450
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v159 ECD
〈400〉 450

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser

145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 451
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v160 ECD
〈400〉 451
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 452
〈211〉 238

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v161 ECD
〈400〉 452

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 453
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v162 ECD
〈400〉 453

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 454
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v163 ECD
〈400〉 454

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg

165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 455
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v164 ECD
〈400〉 455
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 456
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 ICOSL v165 ECD
〈400〉 456
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Ile Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 457
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v166 ECD
〈400〉 457
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 458
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v167 ECD
〈400〉 458
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asp Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Glu Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser

180 185 190
Val Asp Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 459
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v168 ECD
〈400〉 459
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Val Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 460
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v169 ECD

〈400〉 460
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Ser Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 461
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v170 ECD
〈400〉 461
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 462
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v171 ECD
〈400〉 462

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 463
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v172 ECD
〈400〉 463
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 464
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v173 ECD
〈400〉 464
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 465
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v174 ECD
〈400〉 465
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 466
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v175 ECD
〈400〉 466

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile

210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 467
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v176 ECD
〈400〉 467
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 468
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v177 ECD
〈220〉
〈221〉 VARIANT
〈222〉 (115)..(115)
〈223〉 X is H or Q

〈400〉 468
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Xaa Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 469
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v178 ECD
〈400〉 469
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235

〈210〉 470
〈211〉 238
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 ICOSL v179 ECD
〈400〉 470

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Ser Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu

195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
225 230 235
〈210〉 471
〈211〉 18
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 WT linker 1 (including first 3 aa)
〈400〉 471
Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu
1 5 10 15
Ile Pro
〈210〉 472
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Knob Fc
〈400〉 472
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 473
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Hole Fc
〈400〉 473

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 474
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Stack Fc (homodimeric)
〈400〉 474

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 475
〈211〉 8
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Stuffer
〈400〉 475
His Met Ser Ser Val Ser Ala Gln
1 5

〈210〉 476
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C))
〈400〉 476
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 477
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Fc with C220S/L234A/L235E/G237A
〈400〉 477

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 478
〈211〉 231
〈212〉 PRT
〈213〉 artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Fc with C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
〈400〉 478
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

〈210〉 479
〈211〉 431
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 antiCD19x28z chimeric antigen receptor: protein
〈400〉 479

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg
305 310 315 320
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
325 330 335
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
340 345 350
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
355 360 365
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

370 375 380
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
385 390 395 400
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
405 410 415
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

〈210〉 480
〈211〉 21
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD8-derived signal sequence
〈400〉 480
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro
20

〈210〉 481
〈211〉 23
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD8-derived signal sequence
〈400〉 481
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Ser
20

〈210〉 482
〈211〉 245
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 anti-CD19 scFv (2nd gen CAR)
〈400〉 482
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

〈210〉 483
〈211〉 69
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD8-derived hinge and transmembrane domain (2nd gen CAR)
〈400〉 483
Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
20 25 30
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
50 55 60
Ser Leu Val Ile Thr
65

〈210〉 484
〈211〉 42
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 4-1BB-derived costimulatory domain
〈400〉 484
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

〈210〉 485
〈211〉 40

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD28-derived costimulatory domain
〈400〉 485
Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
1 5 10 15
Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
20 25 30
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
〈210〉 486
〈211〉 41
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD28-derived costimulatory domain 2
〈400〉 486
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
〈210〉 487
〈211〉 44
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD28-derived costimulatory domain 3
〈400〉 487
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
1 5 10 15
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
20 25 30
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
〈210〉 488
〈211〉 20
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 T2A protein
〈400〉 488
Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu
1 5 10 15
Asn Pro Gly Pro
20
〈210〉 489
〈211〉 232

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Blue fluorescent protein
〈400〉 489

Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly
1 5 10 15
Thr Val Asp Asn His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys
20 25 30
Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Met Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly
35 40 45
Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Leu Tyr Gly
50 55 60
Ser Lys Thr Phe Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys
65 70 75 80
Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Val Thr Thr Tyr Glu
85 90 95
Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly
100 105 110
Cys Leu Ile Tyr Asn Val Lys Ile Arg Gly Val Asn Phe Thr Ser Asn
115 120 125
Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Ala Phe Thr Glu
130 135 140
Thr Leu Tyr Pro Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Asn Asp Met Ala
145 150 155 160
Leu Lys Leu Val Gly Gly Ser His Leu Ile Ala Asn Ile Lys Thr Thr
165 170 175
Tyr Arg Ser Lys Lys Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Val Tyr
180 185 190
Tyr Val Asp Tyr Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asn Asn Glu Thr
195 200 205
Tyr Val Glu Gln His Glu Val Ala Val Ala Arg Tyr Cys Asp Leu Pro
210 215 220
Ser Lys Leu Gly His Lys Leu Asn
225 230

〈210〉 490
〈211〉 472
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 2nd Gen CAR (without signal sequence or T2A or BFP)
〈400〉 490

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470
〈210〉 491
〈211〉 497
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 2nd Gen CAR with T2A
〈400〉 491
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Arg Ser Gly Glu Gly Arg
465 470 475 480
Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Ser
485 490 495
Arg

〈210〉 492
〈211〉 471
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 2nd Gen CAR with CD28-derived costimulatory domain (without signal sequence or T2A or BFP)
〈400〉 492
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Met His Arg Ser
305 310 315 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

〈210〉 493
〈211〉 270
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Nkp30 stack
〈400〉 493
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe
145 150 155 160
Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg
165 170 175
Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe
180 185 190
Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro Ser Arg Phe Leu His Asp His
195 200 205
Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val Arg Gly His Asp Ala Gly Ile
210 215 220
Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu His Pro Gln Leu Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Glu Pro Lys
260 265 270

〈210〉 494
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v1
〈400〉 494
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

〈210〉 495
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v1 without Signal Peptide
〈400〉 495

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn

130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

〈210〉 496
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v2
〈400〉 496
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

〈210〉 497
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v2 without Signal Peptide
〈400〉 497

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asp Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280
〈210〉 498
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v3
〈400〉 498
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

〈210〉 499
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v3 without Signal Peptide
〈400〉 499

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Pro Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

〈210〉 500
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 TIP v4
〈400〉 500
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Val Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp
115 120 125
Glu Val Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300
〈210〉 501
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v4 without Signal Peptide
〈400〉 501
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Val
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Asp Glu Val
100 105 110
Thr Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Cys Trp Ile Asn Met Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Arg Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

〈210〉 502
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v5
〈400〉 502

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

〈210〉 503
〈211〉 284
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 TIP v5 without Signal Peptide
〈400〉 503

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln His Ser Ser Leu Glu Tyr Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Arg Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro

115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255
Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270
Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

〈210〉 504
〈211〉 116
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 NKp30 v1 IgC-like (long)
〈400〉 504
Leu Trp Val Ser Gln Pro Pro Glu Ile Arg Thr Leu Glu Gly Ser Ser
1 5 10 15
Ala Phe Leu Pro Cys Ser Phe Asn Ala Ser Gln Gly Arg Val Ala Ile
20 25 30
Gly Ser Val Thr Trp Phe Arg Asp Glu Val Val Pro Gly Lys Glu Val
35 40 45
Arg Asn Gly Thr Pro Glu Phe Arg Gly Arg Leu Val Pro Leu Ala Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Leu His Asp His Gln Ala Glu Leu His Ile Arg Asp Val
65 70 75 80
Arg Gly His Asp Ala Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Glu Val Leu Gly
85 90 95
Leu Gly Val Gly Thr Gly Asn Gly Thr Arg Leu Val Val Glu Lys Glu
100 105 110
His Pro Gln Leu
115

〈210〉 505
〈211〉 229
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG4 Fc

〈400〉 505
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225
〈210〉 506
〈211〉 229
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG4 Fc S228P
〈400〉 506
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

〈210〉 507
〈211〉 232
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 IgG1 Fc C220S
〈400〉 507

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230
〈210〉 508
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v55 ECD
〈400〉 508
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asp
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 509
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v56 ECD
〈400〉 509
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ala Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 510
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v57 ECD
〈400〉 510

Val Ile His Met Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 511
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v58 ECD
〈400〉 511
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 512
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v59 ECD
〈400〉 512
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Ser
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 513
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v60 ECD
〈400〉 513
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Leu Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 514
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v61 ECD
〈400〉 514
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Gly Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 515
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v62 ECD
〈400〉 515
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 516
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v63 ECD
〈400〉 516
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Ser Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 517
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v64 ECD
〈400〉 517

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Ala Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Thr Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 518
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v65 ECD
〈400〉 518

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Ser Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Lys His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Asn Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 519
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v66 ECD
〈400〉 519

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ser Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Thr Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

〈210〉 520
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v67 ECD
〈400〉 520

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Glu Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 521
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v68 ECD
〈400〉 521

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asn Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 522
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v69 ECD
〈400〉 522

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Glu Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Ser Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Glu Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 523
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v70 ECD
〈400〉 523
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Val Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Glu Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 524
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v71 ECD
〈400〉 524
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Met Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu His Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly Asp Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 525
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v72 ECD
〈400〉 525

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Thr Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 526

〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v73 ECD
〈400〉 526

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Gly Met Leu Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 527
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v74 ECD
〈400〉 527

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
His Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Gly Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Leu Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 528
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v75 ECD
〈400〉 528

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 529
〈211〉 208

〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v76 ECD
〈400〉 529

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr His Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Gly Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 530
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v77 ECD
〈400〉 530

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Thr Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe His Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 531
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v78 ECD
〈400〉 531

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Ala Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 532
〈211〉 208
〈212〉 PRT

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v79 ECD
〈400〉 532

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Val Val Leu Asp Met Ile Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Gly Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Gly Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Ala Val Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Val Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 533
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v80 ECD
〈400〉 533

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Val Thr Leu Phe Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile His Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Leu Val Leu Gly Met Leu Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asn Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Leu His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asp Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 534
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v81 ECD
〈400〉 534

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Gly Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 535
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 CD80 v82 ECD
〈400〉 535
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Gly Pro Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Gln Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Thr Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 536
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v83 ECD
〈400〉 536
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Gly Leu Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Leu Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 537
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v84 ECD
〈400〉 537

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Ser Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Ser His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

〈210〉 538
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 CD80 v85 ECD
〈400〉 538
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 539
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v86 ECD
〈400〉 539
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Gln Ile Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Leu Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Val Cys Val Val Arg Lys Tyr Glu Asn Asp Thr Pro Val Leu Glu His
85 90 95
Leu Ala Gly Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
Ser Ala Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Ser Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 540
〈211〉 208
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v87 ECD
〈400〉 540
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
〈210〉 541
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v85 IgV

〈400〉 541
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 542
〈211〉 101
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v87 IgV
〈400〉 542
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr
100
〈210〉 543
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v85 IgV
〈400〉 543
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

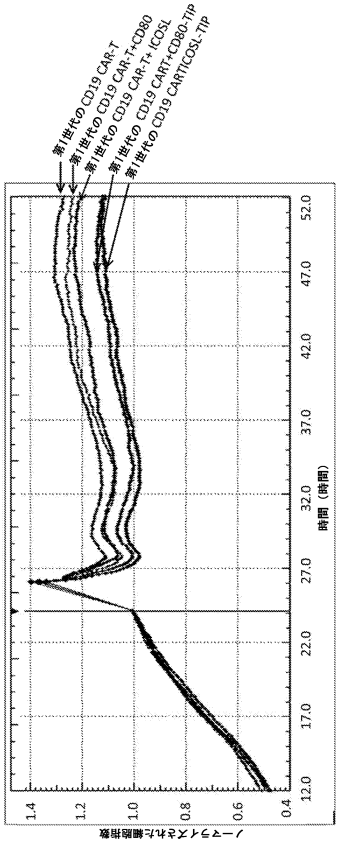
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Asp Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp
100 105

〈210〉 544
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 CD80 v87 IgV
〈400〉 544

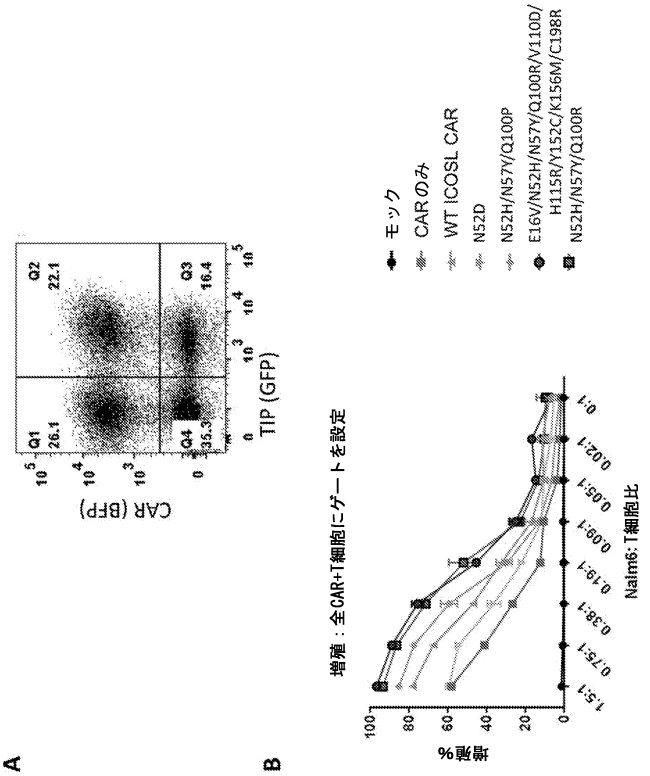
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Gly Lys Met Val Met Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp
100 105

【図面】

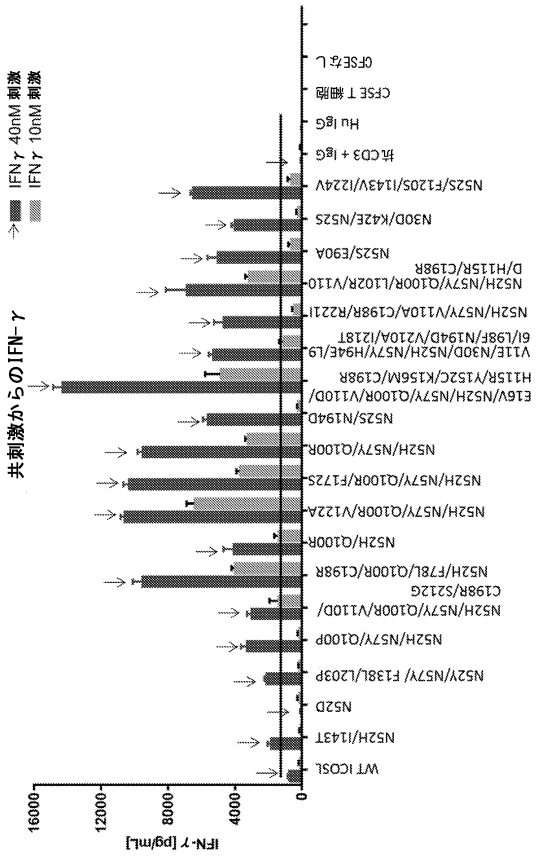
【図１】



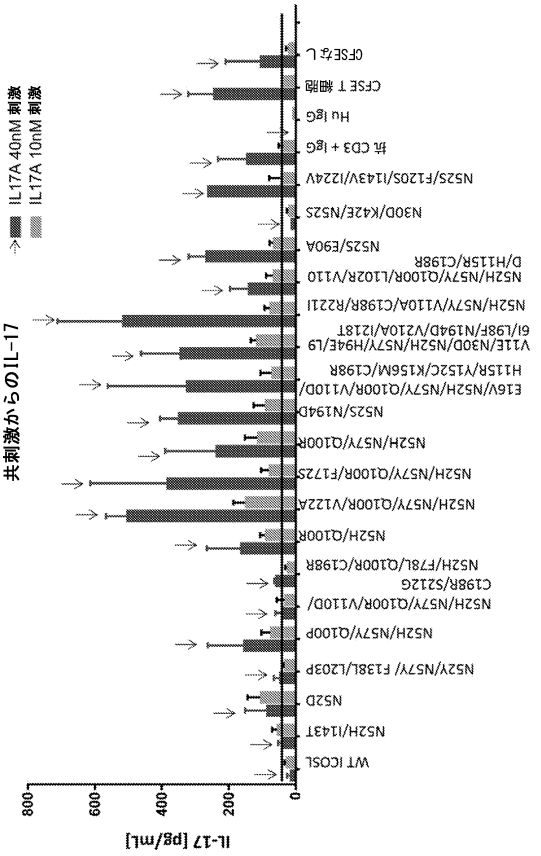
【図２】



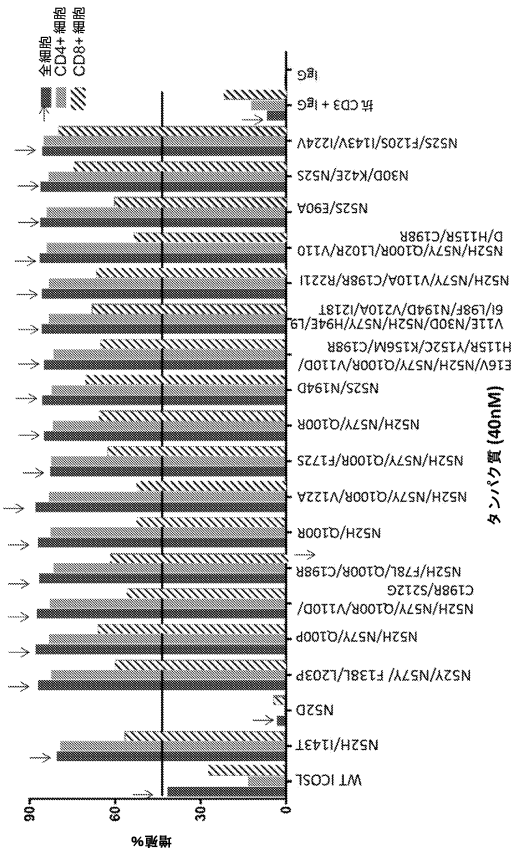
【図３Ａ】



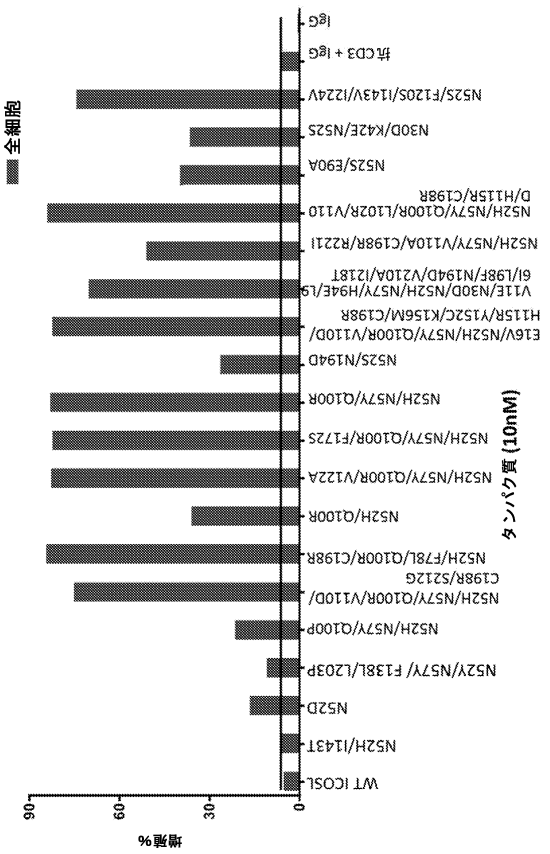
【図３Ｂ】



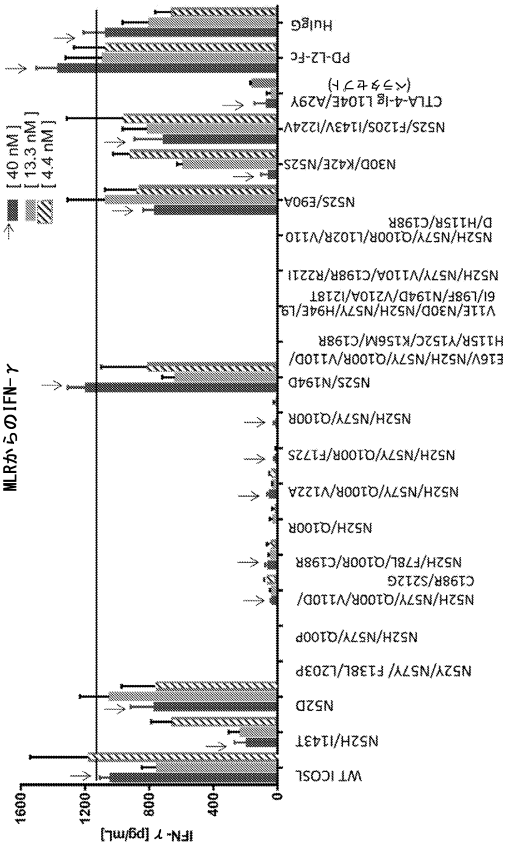
【図４Ａ】



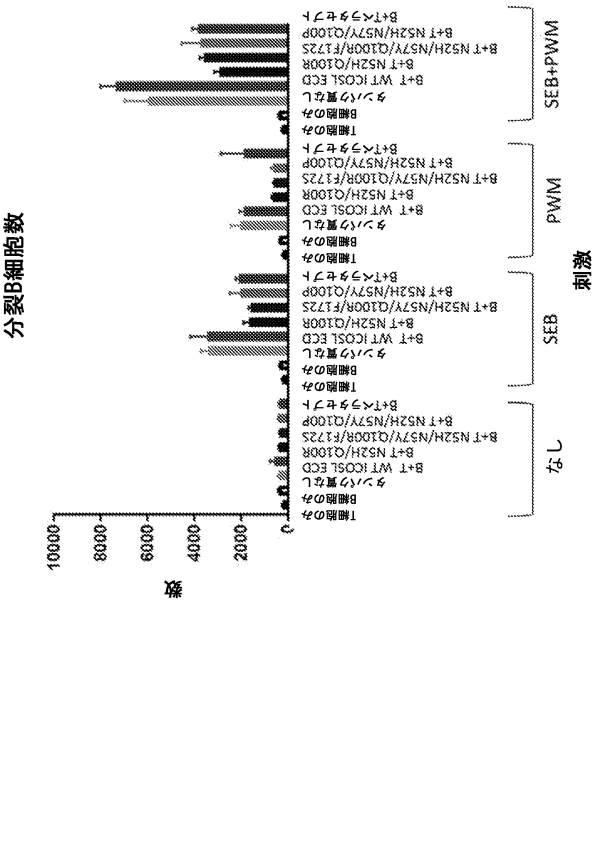
【図４Ｂ】



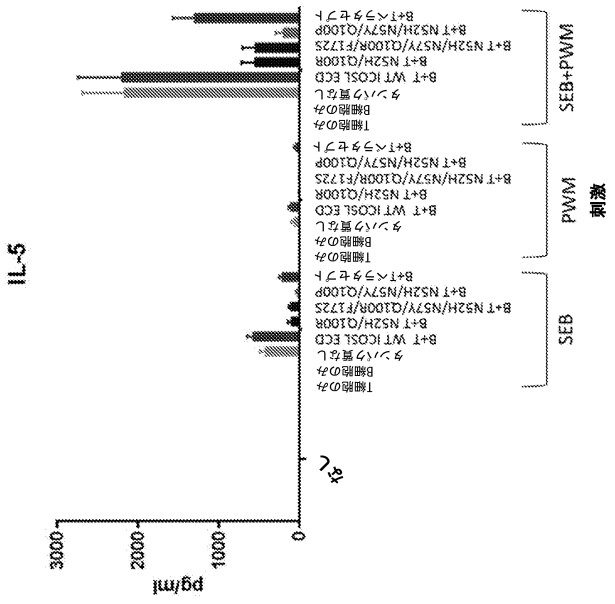
【図５】



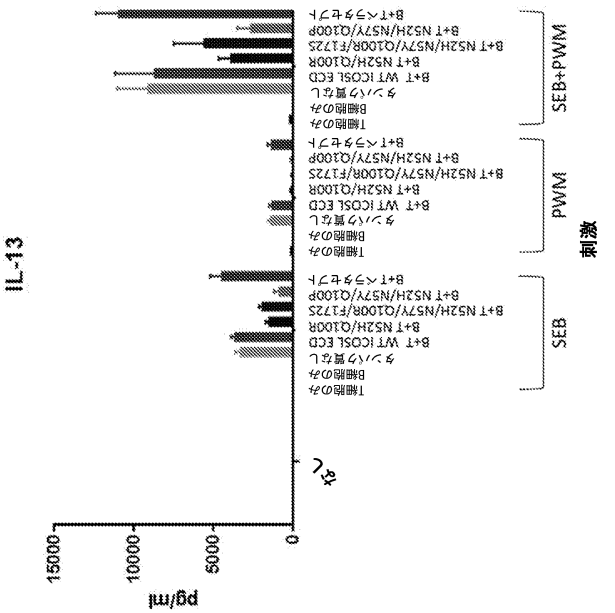
【図６Ａ】



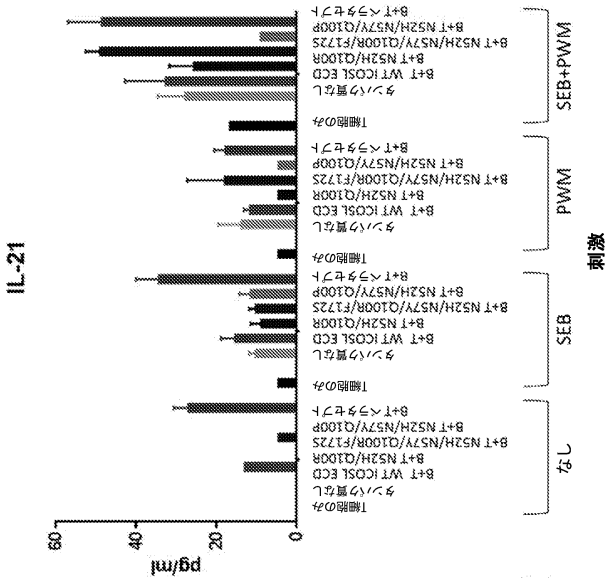
【図６Ｂ】



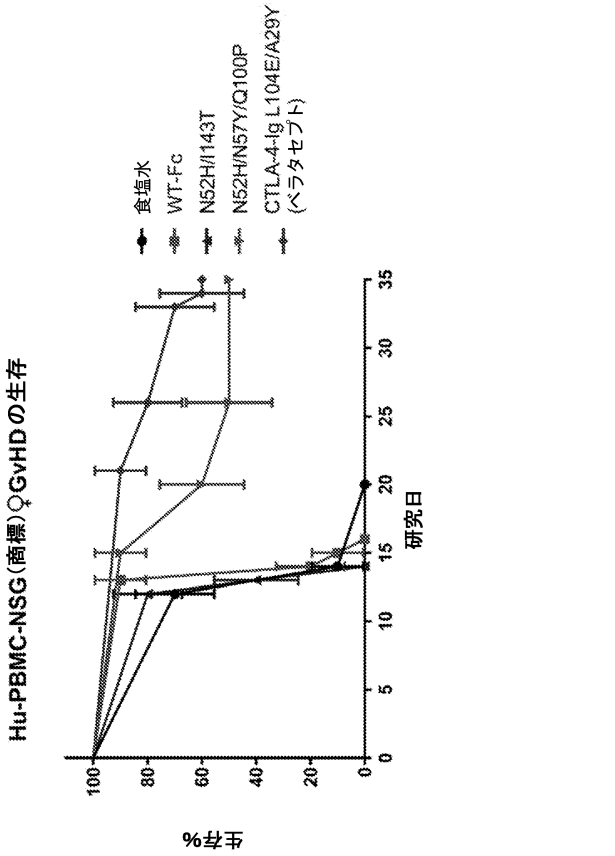
【図６Ｃ】



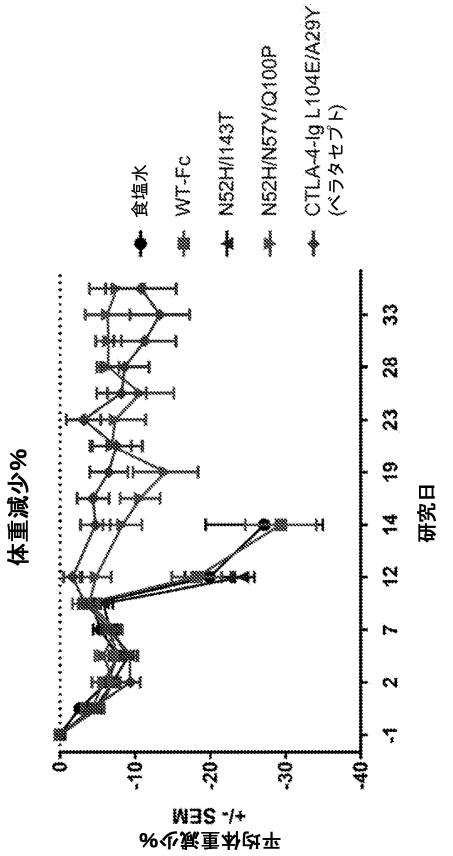
【図６Ｄ】



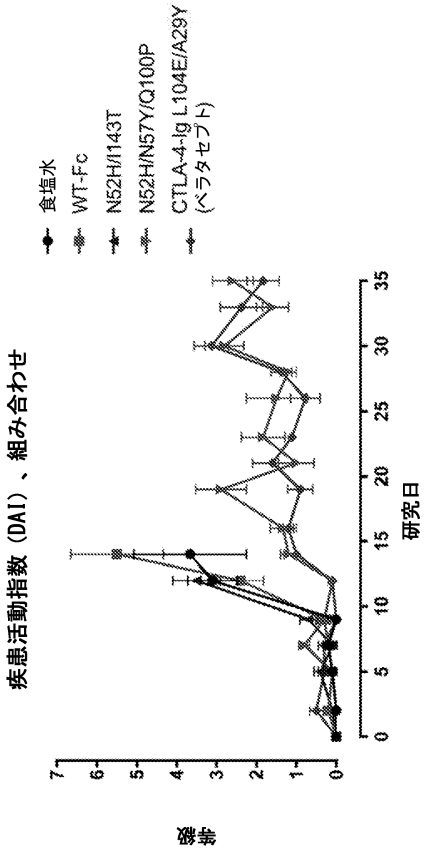
【図７Ａ】



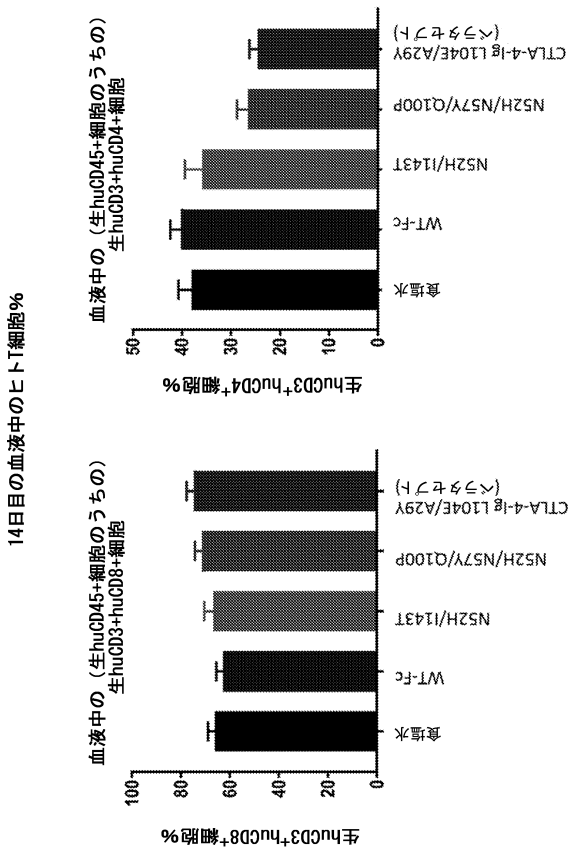
【図７Ｂ】



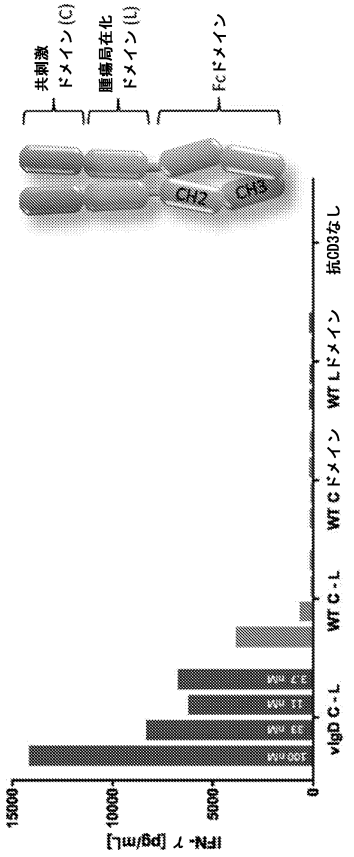
【図７Ｃ】



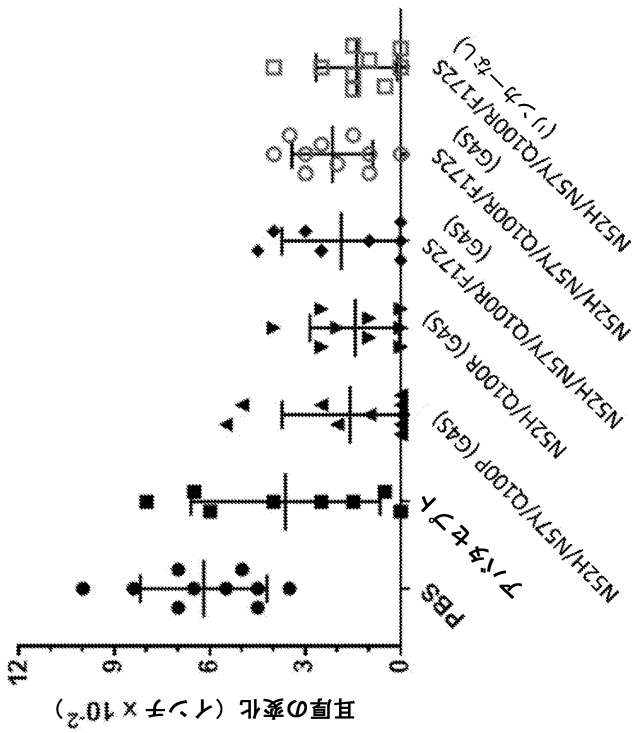
【図７Ｄ】



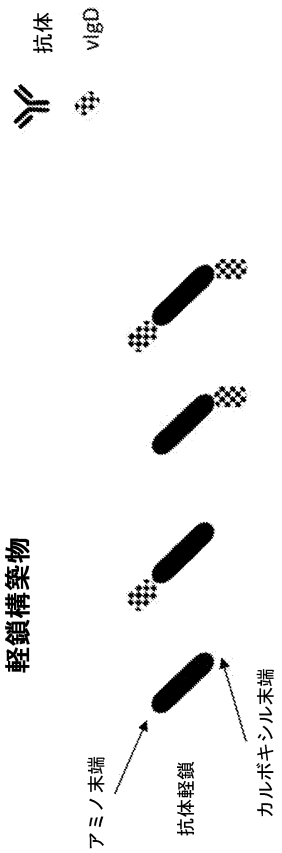
【図８】



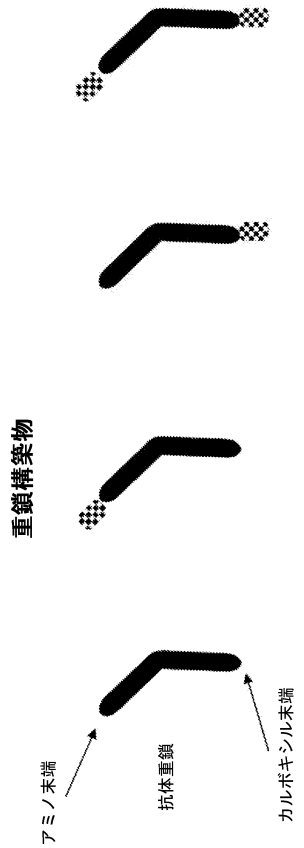
【図９】



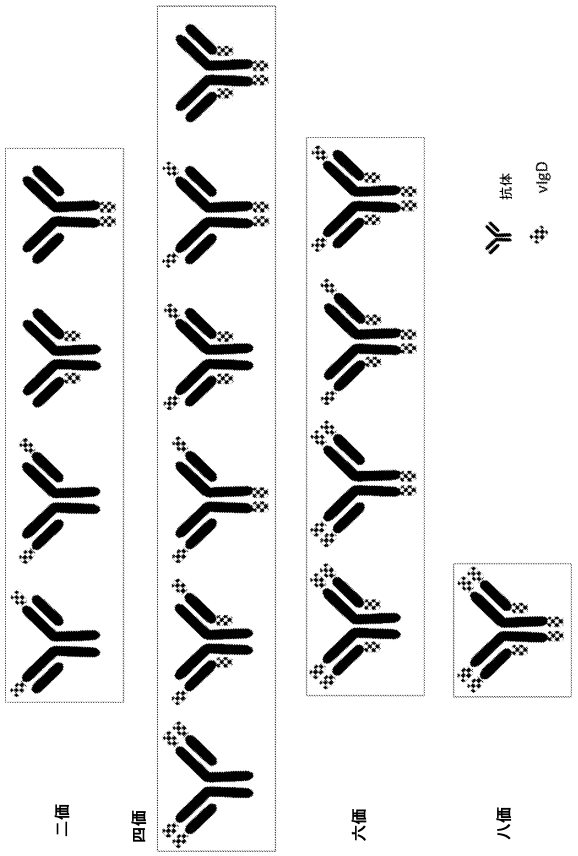
【図１０Ａ】



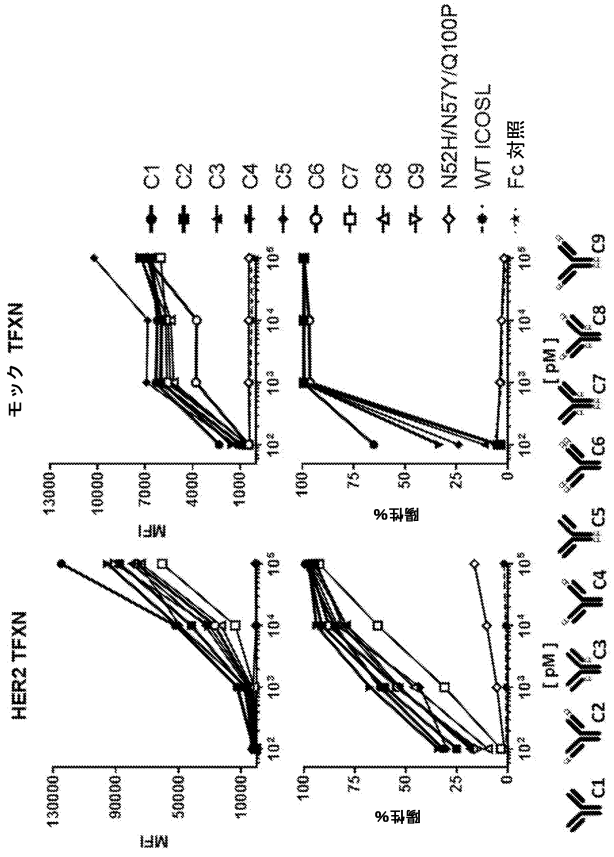
【図１０Ｂ】



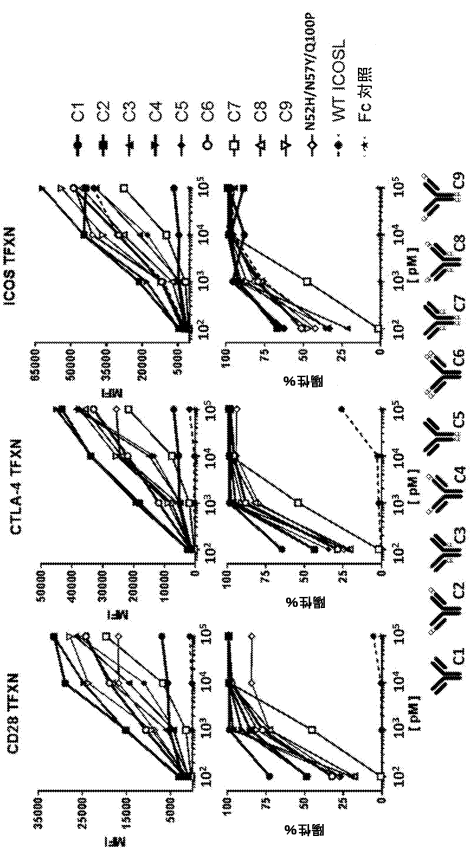
【図１０Ｃ】



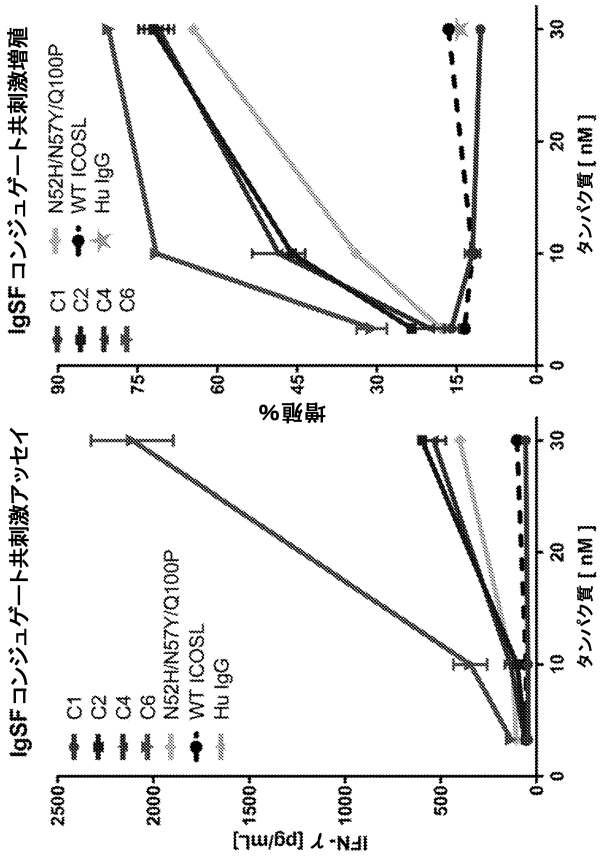
【図１１Ａ】



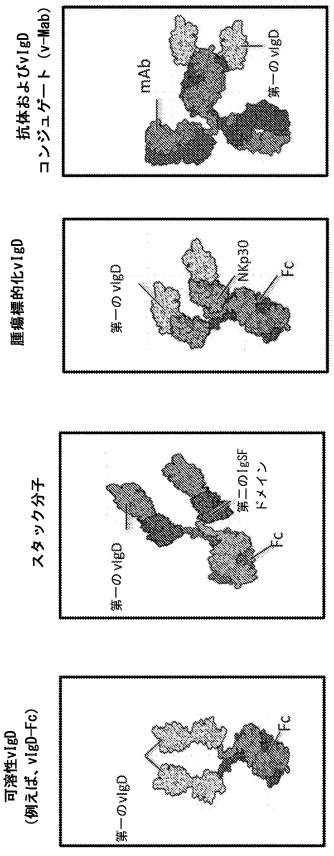
【図１１Ｂ】



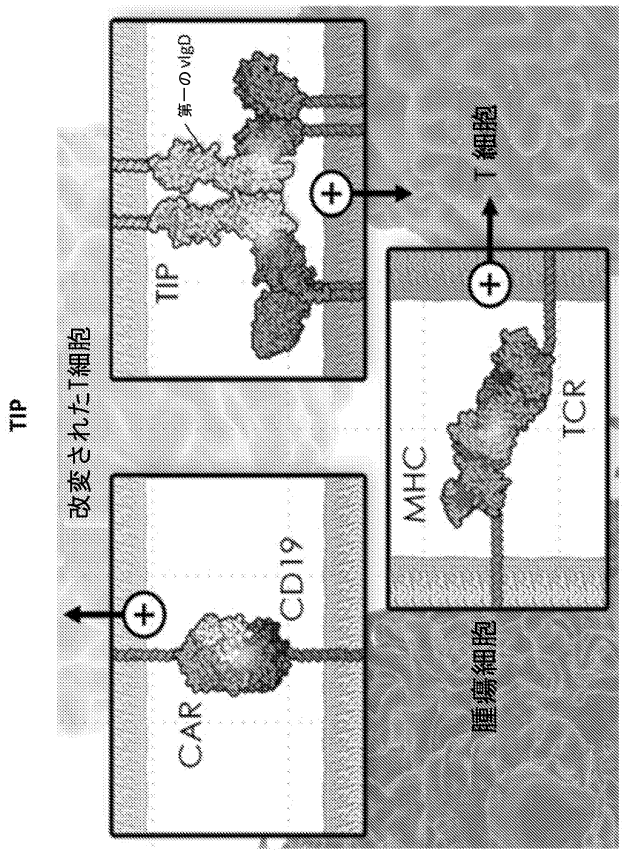
【図１２】



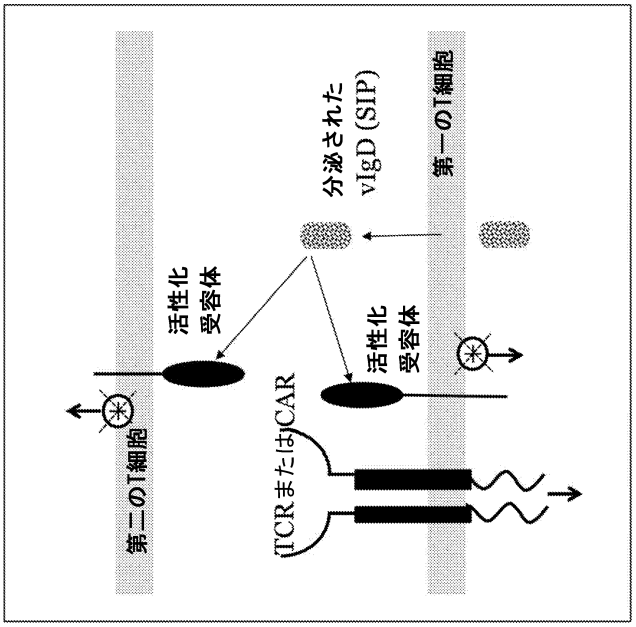
【図１３Ａ】



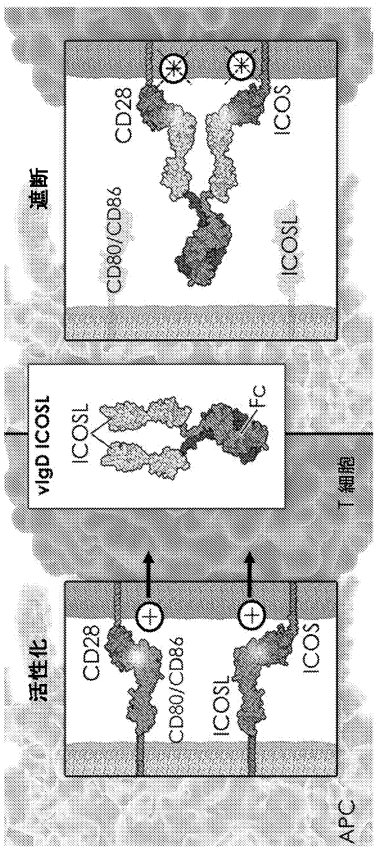
【図１３Ｂ】



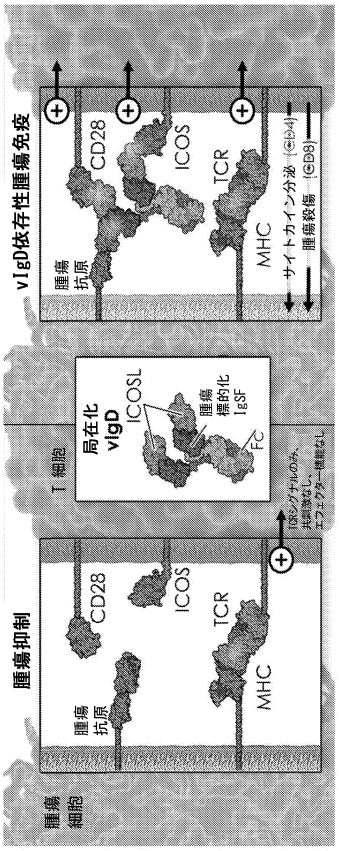
【図１３Ｃ】



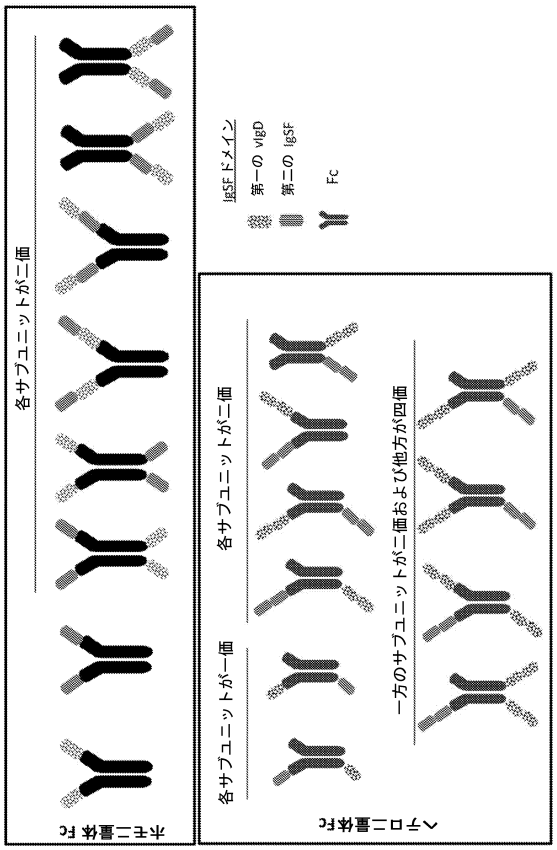
【図１４】



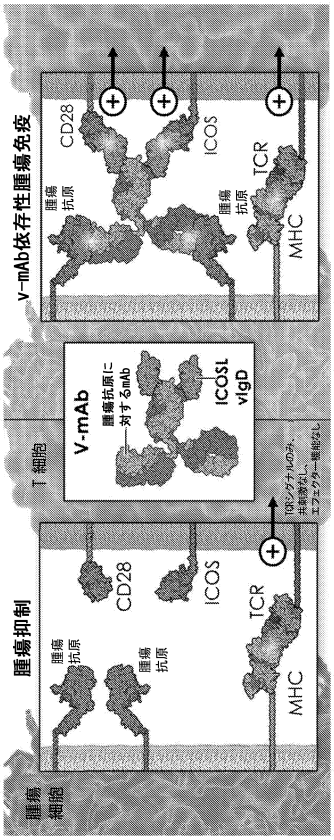
【図１５】



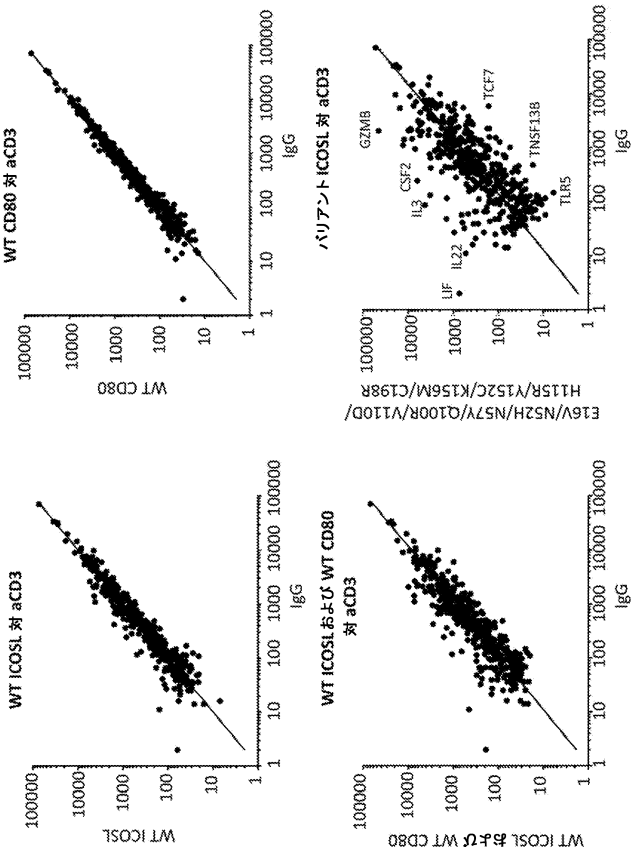
【図１６】



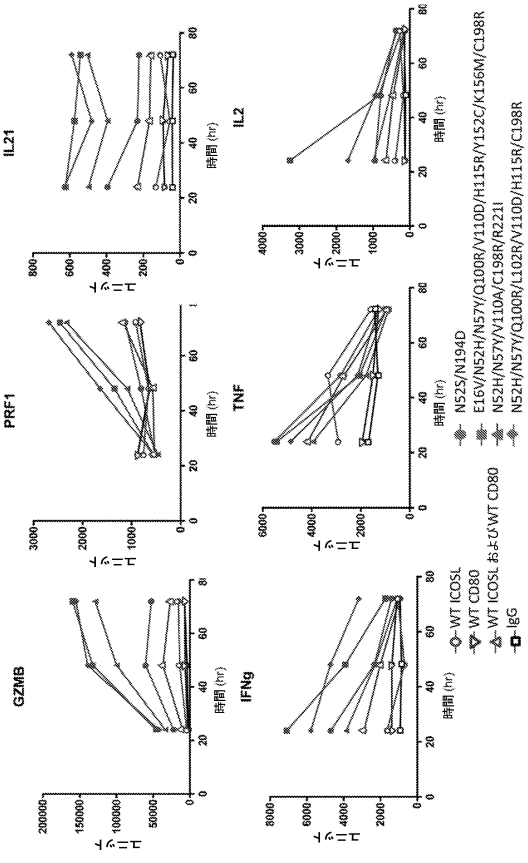
【図１７】



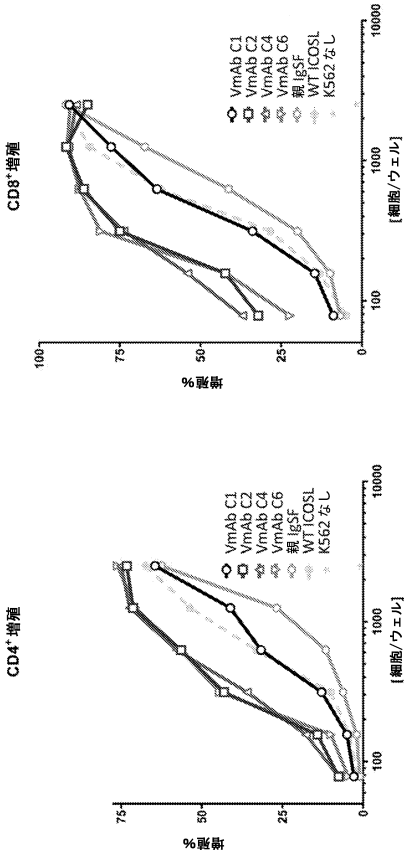
【図１８】



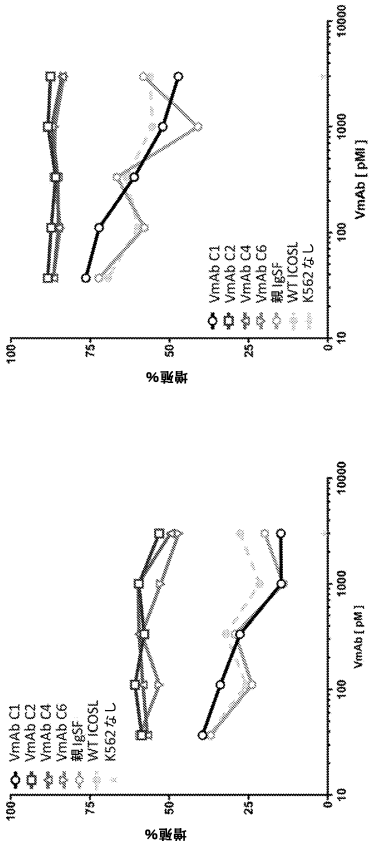
【図１９】



【図２０Ａ】



【図２０Ｂ】



【配列表】

<u>2024138024000001.app</u>

【手続補正書】
【提出日】令和6年8月15日(2024.8.15)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
IgVドメインもしくはその特異的結合断片、IgCドメインもしくはその特異的結合断片、または両方を含む、バリアントICOSリガンド（ICOSL）ポリペプチドであって、SEQ ID NO:32を基準に10、11、13、16、18、20、25、27、30、33、37、38、42、43、47、52、54、57、61、62、67、71、72、74、75、77、78、80、84、89、90、92、93、94、96、97、98、99、100、102、103、107、109、110、111、113、115、116、117、119、120、121、122、126、129、130、132、133、135、138、139、140、142、143、144、146、148、151、152、153、154、155、156、158、161、164、166、168、172、173、175、190、192、193、194、198、201、203、207、208、210、212、217、218、220、221、224、225、または227から選択される位置に対応する、未改変ICOSLまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、
バリアントICOSLポリペプチド。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2024138024000001.xml

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/86 (2006.01)		C12N	15/86	Z
A61K 38/16 (2006.01)		A61K	38/16	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61K 35/12 (2015.01)		A61K	35/12	
A61K 35/17 (2015.01)		A61K	35/17	
A61K 35/74 (2015.01)		A61K	35/74	
A61K 35/76 (2015.01)		A61K	35/76	
A61K 35/761 (2015.01)		A61K	35/761	
A61K 35/763 (2015.01)		A61K	35/763	
A61K 35/765 (2015.01)		A61K	35/765	
A61K 35/768 (2015.01)		A61K	35/768	
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	17/00	
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	11/00	
A61P 13/10 (2006.01)		A61P	13/10	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	13/12	
A61P 15/00 (2006.01)		A61P	15/00	
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	1/18	
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	1/04	
A61P 13/08 (2006.01)		A61P	13/08	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	21/00	
A61P 19/08 (2006.01)		A61P	19/08	
A61P 1/02 (2006.01)		A61P	1/02	
A61P 11/02 (2006.01)		A61P	11/02	
A61P 11/04 (2006.01)		A61P	11/04	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105
		C07K	14/705	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/475,162
(32)優先日 平成29年3月22日(2017.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/472,568
(32)優先日 平成29年3月16日(2017.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072

弁理士　川本 和弥
(72)発明者　スワンソン ライアン
アメリカ合衆国 ９８１１９ ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー ウェスト ２０１ スイート ２３０
(72)発明者　コルナッカー マイケル
アメリカ合衆国 ９８１１９ ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー ウェスト ２０１ スイート ２３０