(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-535868
(P2024-535868A)
(43)公表日　令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/62	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4B065
C12N 15/12	*(2006.01)*	C12N	15/12	ZNA	4C087
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4H045
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全110頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-517052(P2024-517052)
(86)(22)出願日　令和4年9月16日(2022.9.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月14日(2024.5.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/076618
(87)国際公開番号　WO2023/044461
(87)国際公開日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(31)優先権主張番号　63/245,661
(32)優先日　令和3年9月17日(2021.9.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　524101331
パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュノセラピー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１２９，サンフランシスコ，レターマン ドライブ １，スイート ディー３５００
(71)出願人　503115205
ザ ボード オブ トラスティーズ オブ ザ レランド スタンフォード ジュニア ユニバーシティー
アメリカ合衆国 ９４３０５－２０３８ カリフォルニア州 スタンフォード メイン クワッド ビルディング １７０ サード フロア ピー．オー．ボックス ２０３８６ オフィス オブ ザ ジェネラル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＬ－９シグナル伝達ドメインを使用したスイッチ受容体

(57)【要約】
本開示は、一般に、特に、リガンドに依存する形式で転写調節を調節するように操作された、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラスイッチ受容体のクラスに関する。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された宿主細胞、並びに遺伝子発現を調節する方法、細胞の活性を調節する方法、及び／又は様々な健康状態若しくは疾患を治療する方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
キメラ受容体をコードする組換え核酸分子であって、前記キメラ受容体が、
内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、
ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び
前記細胞外部分と前記細胞内部分とを結合する膜貫通ドメイン
を含む、組換え核酸分子。
【請求項２】
さらに１つ以上のリンカーを含む、請求項１に記載の組換え核酸分子。
【請求項３】
前記内因性抑制性受容体が、ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、及びＩＬ－２１ｒａから選択される、請求項１に記載の組換え核酸分子。
【請求項４】
前記内因性サイトカイン受容体が、配列番号～１～６から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１又は２に記載の組換え核酸分子。
【請求項５】
前記膜貫通ドメインが、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインから選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項６】
前記膜貫通ドメインが、配列番号５３～５６から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項７】
前記キメラ受容体が、配列番号６３～８０～から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項８】
前記キメラ受容体が、配列番号６３及び７２から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項９】
前記組換え核酸分子が、ベクターに組み込まれている、請求項１～８のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項１０】
シグナル配列をさらに含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項１１】
前記シグナル配列が、ＭＡＡＰＡＬＳＷＲＬＰＬＬＩＬＬＬＰＬＡＴＳＷＡＳＡ（配列番号６２）のアミノ酸配列を含む、請求項１０に記載の組換え核酸分子。
【請求項１２】
２Ａリンカーをさらに含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項１３】
キメラ抗原受容体をコードする核酸配列をさらに含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸分子を含む発現ベクター。
【請求項１５】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸又は請求項１４に記載の発現ベクターを含む組換え宿主細胞。
【請求項１６】
前記組換え細胞が、真核細胞である、請求項１５に記載の組換え細胞。

【請求項１７】
前記真核細胞が、動物細胞である、請求項１５又は１６に記載の組換え細胞。
【請求項１８】
前記動物細胞が、哺乳動物細胞である、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の組換え細胞。
【請求項１９】
前記哺乳動物細胞が、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、及び内皮細胞、又は幹細胞である、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の組換え細胞。
【請求項２０】
前記組換え細胞が、免疫細胞又は樹状細胞である、請求項１９に記載の組換え細胞。
【請求項２１】
前記免疫細胞が、Ｂ細胞、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞（$Ｔ_{Ｈ}$）、細胞傷害性Ｔ細胞（$Ｔ_{ＣＴＬ}$）、又は他のＴ細胞である、請求項２０に記載の組換え細胞。
【請求項２２】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸を含む組成物。
【請求項２３】
請求項１４に記載の発現ベクターを含む細胞の組成物。
【請求項２４】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるポリペプチド。
【請求項２５】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の１つ以上の組換え核酸によってコードされる１つ以上のポリペプチドの組成物。
【請求項２６】
前記ポリペプチドが、配列番号１～６から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２４に記載のポリペプチド。
【請求項２７】
前記ポリペプチドが、配列番号５３～５６から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項２４に記載のポリペプチド。
【請求項２８】
前記ポリペプチドが、配列番号６３～８０から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２４に記載のポリペプチド。
【請求項２９】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現することができる細胞の組成物。
【請求項３０】
配列番号６３～２０３から選択されるアミノ酸配列を含むキメラ受容体を含む細胞の組成物。
【請求項３１】
免疫細胞の活性を調節する方法であって、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む、方法。
【請求項３２】
前記免疫細胞が、Ｂ細胞、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞（ＴＨ）、細胞傷害性Ｔ細胞（ＴＣＴＬ）、又は他のＴ細胞である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記免疫細胞が、Ｔ細胞である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
前記Ｔ細胞が、ＣＡＲ－Ｔ細胞である、請求項３１に記載の方法。

【請求項３５】
対象を治療する方法であって、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸によって発現されるキメラスイッチ受容体又は請求項１～１３のいずれか一項に記載の組換え核酸を発現する細胞を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項３６】
前記対象が、がんについて治療される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記対象が、自己免疫疾患について治療される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３８】
前記対象が、感染症について治療される、請求項３５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０２１年９月１７日に提出された米国仮特許出願第６３／２４５，６６１号の利益を主張し、該米国仮特許出願はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、一般に、細胞外リガンドに結合し、かつ、ＩＬ－９エンドドメインを有する合成細胞受容体に関する。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された宿主細胞、並びに遺伝子発現を調節する方法、細胞の活性を調節する方法、及び／又は様々な健康状態若しくは疾患を治療する方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
細胞、特に免疫細胞を操作して分化させ、特殊な機能を発達させ、数を増やすことは、臨床的に大きな関心を集めている。これらの活性に影響を及ぼす多くのタンパク質因子は当該技術分野で既知であり、特にサイトカイン及びケモカインが含まれる。しかしながら、これらのシグナル伝達分子は、操作の標的とならない細胞に対しても多面的な影響を及ぼし、したがって、標的化される細胞集団においてシグナル伝達を選択的に活性化する方法は望ましいものである。免疫細胞を操作して制御された挙動を達成することができることは、当該技術分野において興味深い。例えば、養子免疫療法では、Ｔ細胞が血液から単離され、エクソビボで処理されて、患者の体内に再注入される。このようなＴ細胞は、がん、感染症、及び自己免疫疾患の治療などの治療用途で使用するために開発されている。
【０００４】
細胞ベースの療法における重要な課題は、免疫細胞の選択的な操作を可能にしつつ、天然分子に応答する受容体を操作することができることである。いくつかのグループは、天然のタンパク質又はリガンドの影響とは独立した又は直交した（ｏｒｔｈｏｇｏｎａｌ）形式で、改変リガンドに結合及び応答するようにタンパク質を操作した。この技術は直交サイトカイン及び直交受容体の両方の操作に依存し、天然分子は直交受容体を認識しないという前提に依存している。直交リガンド－受容体の対を生成することに伴う課題の１つは、受容体の構造又は遺伝子転写を活性化する固有の能力を損なうことなく、内因性分子による活性化を効率的に防ぐ変異を見出すことである。代替方法として、免疫細胞におけるシグナル伝達を調節するために、ＰＤ－１などの分子によって伝達される負のシグナルを防ぐ唯一の方法は、ＰＤ－１に結合する拮抗抗体の全身治療を患者に施すことである。このアプローチでは、全身治療により、腫瘍微小環境及び免疫系全体に存在するＴ細胞の不活性化が妨げられるという制限があり、これは一部の患者では自己免疫又は全身性炎症症候群をもたらし得る（Ｂｅｃｋ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２４：２２８３－９；Ｂｌａｎｓｆｉｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ２８：５９３－８；Ｄｏｕｇａｎ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２７：８３－１１７）。

【０００５】
本開示は、免疫細胞を操作し、細胞移植を伴う改善された治療方法を提供する可能性のあるこれまでの試みに存在する課題に対する解決策を提供する。
【発明の概要】
【０００６】
本開示は一般に、特に、リガンドに依存する形式で転写を調節するように操作されたＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラスイッチ受容体に関する。これらのスイッチ受容体の活性は細胞外リガンドの存在によって制御することができ、これにより、哺乳動物細胞における特定の遺伝子発現の空間的及び時間的制御が可能となり、細胞活性の調節又は疾患などの様々な健康状態の治療における使用が可能となる。
【０００７】
一態様では、本明細書では、内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子が提供される。
【０００８】
いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、１つ以上のリンカーをさらに含む。
【０００９】
いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、及びＩＬ－２Ｉｒａから選択される。
【００１０】
いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、配列番号１～６から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【００１１】
いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインから選択される。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５３～５６から選択されるアミノ酸配列を含む。
【００１２】
いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号６３～８０から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【００１３】
一実施形態では、キメラ受容体は、配列番号６３及び７２から選択されるアミノ酸配列を含む。
【００１４】
一実施形態では、組換え核酸分子は、ベクターに組み込まれる。
【００１５】
一実施形態では、組換え核酸分子は、シグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列は、ＭＡＡＰＡＬＳＷＲＬＰＬＬＩＬＬＬＰＬＡＴＳＷＡＳＡ（配列番号６２）のアミノ酸配列を含む。
【００１６】
一実施形態では、組換え核酸分子は、２Ａリンカーをさらに含む。
【００１７】
一実施形態では、組換え核酸分子は、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列をさらに含む。
【００１８】
別の態様は、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに連結されたＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を提供する。
【００１９】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、１つ以上のリンカーをさらに含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、ＴＧＦ－ベータＲ１、ＴＧＦ－ベータＲ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、及びＶＥＧＦから選択される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、配列番号７～５２から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２２】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインから選択される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の～膜貫通ドメインから選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号８１～２０３から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２５】

別の態様は、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を提供する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、１つ以上のリンカーをさらに含む。

【００２７】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、ＴＧＦ－ベータＲ１、ＴＧＦ－ベータＲ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、及びＶＥＧＦから選択される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、配列番号７～５２から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインから選択される。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５３～５６から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は、ナノボディ、ダルピン、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、及びｓｃＦＶを含む。

【００３１】

別の態様は、本開示の組換え核酸分子を含む発現ベクターに関する。

【００３２】

別の態様は、本開示の組換え核酸又は本開示の発現ベクターを含む組換え宿主細胞に関する。いくつかの実施形態では、組換え宿主細胞は、真核細胞である。いくつかの実施形態では、組換え宿主細胞は、動物細胞である。いくつかの実施形態では、組換え宿主細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、組換え宿主細胞は、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、内皮細胞、又は幹細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、Ｂ細胞、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞（T_H）、細胞傷害性Ｔ細胞（T_{CTL}）、又は他のＴ細胞である。

【００３３】

別の態様は、本開示の組換え核酸を含む細胞の組成物を提供する。

【００３４】

別の態様は、本開示の発現ベクターを含む細胞の組成物を提供する。

【００３５】

別の態様は、本開示の組換え核酸によってコードされるポリペプチドを提供する。

【００３６】

別の態様は、本開示の１つ以上の組換え核酸によってコードされる１つ以上のポリペプチドの組成物を提供する。一実施形態では、ポリペプチドは、配列番号１～６から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、ポリペプチドは、配列番号５３～５６から選択されるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、ポリペプチドは、配列番号６３～８０から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００３７】

別の態様は、本開示の組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現することができる細胞の組成物を提供する。

【００３８】

別の態様は、配列番号６３～２０３から選択されるアミノ酸配列を含むキメラ受容体を含む細胞の組成物を提供する。

【００３９】

別の態様は、本開示の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む、免疫細胞の活性を調節するための方法に関する。

【００４０】

一実施形態では、免疫細胞は、Ｂ細胞、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞（T_H）、細胞傷害性Ｔ細胞（T_{CTL}）、又は他のＴ細胞である。一実施形態では、免疫細胞は、Ｔ細胞である。一実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＡＲ－Ｔ細胞である。

【００４１】

別の態様は、本開示の組換え核酸を発現する細胞を対象に投与することを含む、対象を治療する方法に関する。

【００４２】

いくつかの実施形態では、対象は、がんについて治療される。

【００４３】

いくつかの実施形態では、対象は、自己免疫疾患について治療される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、対象は、感染症について治療される。

【００４５】

上記の概要は例示のみを目的としており、制限されることを何ら意図するものではない。本明細書に記載される例示的な実施形態及び特徴に加えて、本開示のさらなる態様、実施形態、目的、及び特徴は、図面、詳細な説明、及び特許請求の範囲から十分に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００４６】

【図１】図１は、配列番号６３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ２１ＲＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ、及びＣＡＲ　４Ｄ５）、配列番号６６（ＩＬ１５Ｒａ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）、配列番号７２＋ＣＡＲ＋（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ、及びＣＡＲ　４Ｄ５）又は配列番号１５３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ１０Ｒａ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ、及びＣＡＲ　４Ｄ５）のスイッチ受容体をコードするレンチウイルスベクターで形質導入された、刺激された又は未刺激の初代ヒトＴ細胞におけるｐＳＴＡＴ発現プロファイルを示す。

【００４７】

【図２】図２は、スイッチ受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を共発現するＴ細胞を用いた、ＨＥＲ２を発現するＳＫＯＶ－３ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（ＲＴＣＡ）を示す。二重陽性Ｔ細胞（配列番号６３＋ＣＡＲ＋）を、未刺激（「刺激なし」）の後に１：８のエフェクター対標的の比率でＳＫＯＶ－３腫瘍細胞に添加するか、又はＩＬ２１で４８時間前処理した後に、リガンド刺激を継続しながらプレートに添加した（「前処理＋ＩＬ２１」）。非形質導入Ｔ細胞（ＵＴＤ）を対照として機能させ、ＩＬ２１刺激を継続しながら腫瘍細胞に添加した（「ＵＴＤ＋ＩＬ２１」）。

【００４８】

【図３】図３は、スイッチ受容体配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を共発現するＴ細胞を用いた、ＨＥＲ２を発現するＳＫＯＶ－３ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（ＲＴＣＡ）を示す。二重陽性Ｔ細胞（配列番号７２＋ＣＡＲ＋）を、未刺激（「刺激なし」）の後に１：８のエフェクター対標的の比率でＳＫＯＶ－３腫瘍細胞に添加するか、又はＩＬ４で４８時間前処理した後、リガンド刺激を継続しながらプレートに添加した（「前処理＋ＩＬ４」）。非形質導入Ｔ細胞（ＵＴＤ）を対照として機能させ、ＩＬ４刺激を継続しながら腫瘍細胞に添加した（「ＵＴＤ＋ＩＬ４」）。

【００４９】

【図４】図４は、スイッチ受容体配列番号１１３（Ｆａｓ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を共発現するＴ細胞を用いた、ＨＥＲ２を発現するＫＯＶ－３ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（ＲＴＣＡ）を示す。二重陽性Ｔ細胞（配列番号１１３＋ＣＡＲ＋）は、未刺激（「刺激なし」）の後に、１：４のエフェクター対標的の比率でＳＫＯＶ－３腫瘍細胞に添加するか、又はＦａｓＬで４８時間前処理した後にプレートに添加した（「前処理＋刺激なし」）。非形質導入Ｔ細胞（ＵＴＤ）を対照として機能させ、未刺激の腫瘍細胞に添加した（「ＵＴＤ＋刺激なし」）。

【００５０】

【図５】図５は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、ＩＬ－２１と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、未刺激に対する倍数変化を示す。

【００５１】

【図６】図６は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、ＩＬ－４と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、未刺激に対する倍数変化を示す。

【００５２】

【図７】図７は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、ＩＬ－４と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＥＧＦ濃度を示す。

【００５３】
【図８】図８Ａ～８Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図８Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図８Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフ、ｐｇ／ｍＬでのＦＧＦ－２の濃度を示す。
【００５４】
【図９】図９Ａ～９Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図９Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図９Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＧＭ－ＣＳＦの濃度を示す。
【００５５】
【図１０】図１０は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＦＮａ２の濃度を示す。
【００５６】
【図１１】図１１Ａ－１１Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１１Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１１Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＦＮｇの濃度を示す。
【００５７】
【図１２】図１２は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＬ－１０の濃度を示す。
【００５８】
【図１３】図１３Ａ～１３Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１３Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１３Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわた

る標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＬ－１ａの濃度を示す。

【００５９】

【図１４】図１４は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＬ－２の濃度を示す。

【００６０】

【図１５】図１５Ａ～１５Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１５Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１５Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＬ－３の濃度を示す。

【００６１】

【図１６】図１６Ａ～１６Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１６Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１６Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＬ－６の濃度を示す。

【００６２】

【図１７】図１７Ａ～１７Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１７Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１７Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＩＰ－１０の濃度を示す。

【００６３】

【図１８】図１８Ａ～１８Ｂは、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１８Ａ）、並びに配列番号７２（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）（図１８Ｂ）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬ

ｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＭＩＰ－１ａの濃度を示す。

【００６４】

【図１９】図１９は、ハイブリッドサイトカイン受容体がリガンド刺激に応答してＴ細胞の機能的活性化を誘導することを示す。Ｔ細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号６３（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）及びＣＡＲ（４Ｄ５）を形質導入し、１６０時間にわたる標的細胞との共培養の（ｉ）前、（ｉｉ）最中、又は（ｉｉｉ）前＋最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をＬｕｍｉｎｅｘアッセイによって測定した。グラフは、ｐｇ／ｍＬでのＲＡＮＴＥＳの濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【００６５】

本開示は一般に、特に、ＩＬ－９受容体のエンドドメイン及び内因性受容体の結合ドメインを含むキメラスイッチ受容体に関し、キメラスイッチ受容体は、リガンドに依存する形式で転写調節するように操作されている。これらのスイッチ受容体の活性は細胞外リガンドの存在によって制御することができ、これにより、哺乳動物細胞における特定の遺伝子発現の空間的及び時間的制御が可能になり、細胞活性の調節、免疫システム応答、又は疾患などの様々な健康状態の治療に使用することも可能になる。特に、キメラスイッチ受容体（「ＩＬ－９スイッチ受容体」と称される）は、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含んでいるにもかかわらず、活性化のためにＩＬ－９を必要とせず、通常は抑制性のリガンドなどの内因性受容体の結合ドメインに特異的なリガンドによって活性化されるように調整することができる。このクラスのキメラスイッチ受容体は合成及び組換えであり、天然には存在しない。以下に説明するように、本明細書に開示されるキメラスイッチ受容体は合成ポリペプチドであってもよく、所望の特性及び／又は改善された特性、例えば、転写の調節を提供するように操作、設計、又は改変することができる。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された細胞、並びに細胞の活性を調節する方法、免疫系を調節する方法、及び／又は様々な疾患を治療する方法を提供する。

【００６６】

以下の詳細な説明では、詳細な説明に記載される例示的な代替物及び特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書で提示された主題の趣旨又は範囲から逸脱することなく、他の代替物を使用してもよいし、又は他の変更を行ってもよい。本明細書で一般に記載される態様は、様々な異なる構成で調整し、置き換え、組み合わせ、及び設計することができ、それらはすべて明示的に企図され、本出願の一部を構成することが容易に理解されるであろう。

【００６７】

定義

単数形の「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」には、文脈が別途明記していない限り、複数形の参照も含まれる。例えば、「細胞」という用語には、１つ以上の細胞（それらの混合物を含む）が含まれる。本明細書で使用される「Ａ及び／又はＢ」は、以下の選択肢：「Ａ」、「Ｂ」、「Ａ又はＢ」、及び「Ａ及びＢ」のすべてを含む。

【００６８】

本明細書で使用される「投与」及び「投与する」という用語は、静脈内、動脈内、頭蓋内、筋肉内、腹腔内、皮下、筋肉内、又はそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない投与経路によって本明細書に開示される組成物又は製剤を送達することを指す。この用語には、医療専門家による投与及び自己投与が含まれるが、これらに限定されない。

【００６９】

「がん」とは、制御不能な増殖、不死性、転移能、急速な成長及び増殖速度、並びに特定の特徴的な形態学的特徴など、がんを引き起こす細胞に典型的ないくつかの特性を有する細胞の存在を指す。がん細胞は、腫瘍など凝集して塊になることができ、又は対象内で

単独で存在することができる。腫瘍は、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、又は転移性病変であり得る。本明細書において使用される「がん」という用語には、他の種類の非腫瘍がんも含まれる。非限定的な例には、血液がん（ｂｌｏｏｄ　ｃａｎｃｅｒ）又は血液がん（ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、例えば白血病が含まれる。がんにはまた、前がん状態のがん及び悪性がんが含まれる。

【００７０】

「細胞」、「細胞培養」、及び「細胞株」という用語は、特定の対象細胞又は細胞株だけでなく、培養における移植又は継代の数に関係なく、そのような細胞、細胞培養、又は細胞株の子孫又は潜在的な子孫も指す。すべての子孫が親細胞と完全に同一であるとは限らないことを理解すべきである。これは、変異（例えば、計画的（ｄｅｌｉｂｅｒａｔｅ）若しくは偶発的な変異）又は環境の影響（例えば、メチル化若しくは他のエピジェネティックな改変）により、後続の世代で特定の改変が生じ得るためである。その結果、子孫は実際には親細胞と同一ではないものであり得るが、子孫が元の細胞、細胞培養物、又は細胞株と同じ機能を保持している限り、依然として本明細書で使用されている用語の範囲に含まれる。

【００７１】

本明細書で使用される「内因性」とは、生物、細胞、組織、若しくはシステムに由来するか、又はそれらの内部で生成される（例えば、天然に存在するか、若しくは天然で生成される）任意の物質を指す。

【００７２】

本明細書において、２つ以上の核酸又はタンパク質の文脈で使用される「同一性パーセント」という用語は、以下に記載するデフォルトパラメータを用いたＢＬＡＳＴ若しくはＢＬＡＳＴ２．０配列比較アルゴリズムを使用して測定するか、又は手動のアライメント及び目視検査によって測定した際、同じである２つ以上の配列若しくはサブ配列、又は同じであるヌクレオチド若しくはアミノ酸の指定されたパーセント（比較ウィンドウ又は指定された領域にわたって最大に一致させるために比較及びアラインした場合、指定された領域にわたって例えば約６０％の配列同一性、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上の同一性）を有する２つ以上の配列又はサブ配列を指す。例えば、ＮＣＢＩウェブサイトｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ＢＬＡＳＴを参照のこと。このような配列は「実質的に同一」であると言われる。この定義はまた、配列の補集合を指すか、又は配列の補集合に適用してもよい。この定義には、欠失及び／若しくは付加を有する配列並びに置換を有する配列が含まれる。配列同一性は、少なくとも約２０個のアミノ酸若しくはヌクレオチドの長さの領域、又は１０～１００個のアミノ酸若しくはヌクレオチドの長さの領域、又は所与の配列の全長にわたって計算することができる。配列同一性は、ＧＣＳプログラムパッケージ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ　ｅｔ　ａｌ，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１２：３８７，１９８４）、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、ＦＡＳＴＡ（Ａｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２１５：４０３，１９９０）などの公開された技術及び広く利用可能なコンピュータプログラムを使用して計算することができる。配列同一性は、ウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター（１７１０　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．５３７０５）の遺伝学コンピュータグループの配列分析ソフトウェアパッケージなどの配列分析ソフトウェアをそのデフォルトパラメータを使用して測定することができる。

【００７３】

本明細書で使用する場合、「対象」又は「個体」には、ヒト（例えば、ヒト対象）及び非ヒト動物などの動物が含まれる。いくつかの実施形態では、「対象」又は「個人」は、医師にかかっている患者である。したがって、対象は、ヒト患者、あるいは、関心のある疾患（例えば、がん）及び／若しくは疾患の１つ以上の症状を有するか、それを有するリスクがあるか、又はそれを有することが疑われる対象であり得る。対象はまた、診断時又はその後に、関心のある状態のリスクがあると診断された対象であり得る。「非ヒト動物

」という用語には、すべての脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えば、げっ歯類、例えば、マウス、非ヒト霊長類、並びに他の哺乳動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリなど、及び両生類、爬虫類などの非哺乳動物などが含まれる。

【００７４】

値の範囲が提供されている場合、文脈が別途明示していない限り下限値の１０分の１単位までのその範囲の上限と下限との間の各介在値、及びその示された範囲での任意の他の示された値又は他の介在値は、本開示に含まれるものと理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、より小さい範囲において独立して含まれてもよく、示された範囲における任意の具体的に除外される制限を条件として、本開示の範囲内に含まれる。示された範囲に制限の一方又は両方が含まれる場合、それらの含まれる制限のいずれか又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

【００７５】

本明細書に開示されるすべての範囲には、任意かつすべての可能なサブレンジ及びサブレンジの組み合わせも含まれる。任意の列挙された範囲は、同範囲を少なくとも等しく半分、３分の１、４分の１、５分の１、１０分の１などに細分化されることを十分に説明及び可能にするものとして認識することができる。非限定的な例として、本明細書で論じられる各範囲は、下位３分の１、中間３分の１、上位３分の１などに容易に細分化することができる。当業者によって理解できるように、「最大で」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などのすべての用語は、記載された数字を含み、その後、上記で論じたようにサブレンジに細分化することができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解されるように、範囲は個々の各メンバーを含む。したがって、例えば、１～３つの物を有する群は、１、２、又は３つの物を有する群を指す。同様に、１～５つの物を有する群は、１、２、３、４、又は５つの物を有する群を指す。

【００７６】

明確にするために別々の実施形態の文脈で記載される本開示の特定の特徴はまた、単一の実施形態での組み合わせで提供することができることが理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々に、又は任意の好適なサブコンビネーションで提供することができる。本開示に関連する実施形態のすべての組み合わせは、本開示によって具体的に包含され、各々及びすべての組み合わせが個別かつ明示的に開示されているかのように本明細書に開示される。さらに、様々な実施形態及びそられの要素のすべてのサブコンビネーションも、本開示によって具体的に包含され、各々及びすべてのそのようなサブコンビネーションが個別かつ明示的に本明細書に開示されているかのように本明細書に開示される。

【００７７】

ＩＬ－９及び共通ガンマ鎖受容体

インターロイキン－９（ＩＬ－９）は、共通γ鎖サイトカインと称されるサイトカイン群のメンバーである。共通γ鎖サイトカインは、免疫細胞の生存、機能、及び増殖に対して様々な機能を発揮する。γｃファミリーは、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９、ＩＬ－１５、及びＩＬ－２１の６つのメンバーから構成され、それらはすべて特有の受容体を有する。受容体が結合した際に、γｃサイトカインは、ＪＡＫ１及びＪＡＫ３を介して、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５、ＭＡＰＫ、及びＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路を含む様々な発達経路を活性化する。

【００７８】

γｃ受容体シグナル伝達の重要な態様は、シグナル伝達を増強又は抑制するための経路の正及び負の調節である。γｃサイトカインのいくつかは、同様のシグナル伝達経路及び転写プログラムを媒介することができる（Ｋｏｖａｎｅｎ ＰＥ，Ｒｏｓｅｎｗａｌｄ Ａ，Ｆｕ Ｊ，Ｈｕｒｔ ＥＭ，Ｌａｍ ＬＴ，Ｇｉｌｔｎａｎｅ ＪＭ，ｅｔ ａｌ．Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｇａｍｍａ Ｃ－Ｆａｍｉｌｙ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｔａｒｇｅｔ Ｇｅｎｅｓ．Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｕａｌ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ Ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ５（ＤＵＳＰ５）ａｓ ａ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏ

ｆ Ｍｉｔｏｇｅｎ－Ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｋｉｎａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－２ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ（２００３）２７８（７）：５２０５-１３；Ｏｓｉｎａｌｄｅ Ｎ，Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｑｕｉｌｅｓ Ｖ，Ａｋｉｍｏｖ Ｖ，Ｇｕｅｒｒａ Ｂ，Ｂｌａｇｏｅｖ Ｂ，Ｋｒａｔｃｈｍａｒｏｖａ Ｉ．Ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ Ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ＩＬ－２ ａｎｄ ＩＬ－１５ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｐａｔｈｗａｙｓ ｂｙ Ｇｌｏｂａｌ Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ Ｐｈｏｓｐｈｏｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ．Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ（２０１５）１５（２－３）：５２０-３１）が、サイトカインシグナル伝達における生理的な差異は、異なる受容体間におけるγｃに対する競合（Ｇｏｎｎｏｒｄ Ｐ，Ａｎｇｅｒｍａｎｎ ＢＲ，Ｓａｄｔｌｅｒ Ｋ，Ｇｏｍｂｏｓ Ｅ，Ｃｈａｐｐｅｒｔ Ｐ，Ｍｅｉｅｒ－Ｓｃｈｅｌｌｅｒｓｈｅｉｍ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ａ Ｈｉｅｒａｒｃｈｙ ｏｆ Ａｆｆｉｎｉｔｉｅｓ Ｂｅｔｗｅｅｎ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｃｏｍｍｏｎ Ｇａｍｍａ Ｃｈａｉｎ Ｌｅａｄｓ ｔｏ Ｐａｔｈｗａｙ Ｃｒｏｓｓ－Ｔａｌｋ．Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ（２０１８）１１（５２４））、Ｔ細胞サブセット上の受容体発現の変動、異なるＳＴＡＴ分子を介したシグナル伝達の偏り、並びにＭＡＰＫ及びＰＩ３Ｋ経路の活性化の差異（Ｚｅｎｇ Ｒ，Ｓｐｏｌｓｋｉ Ｒ，Ｃａｓａｓ Ｅ，Ｚｈｕ Ｗ，Ｌｅｖｙ ＤＥ，Ｌｅｏｎａｒｄ ＷＪ．Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ ＩＬ－２１－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ．Ｂｌｏｏｄ（２００７）１０９（１０）：４１３５-４２；Ｇａｄｉｎａ Ｍ，Ｓｕｄａｒｓｈａｎ Ｃ，Ｖｉｓｃｏｎｔｉ Ｒ，Ｚｈｏｕ ＹＪ，Ｇｕ Ｈ，Ｎｅｅｌ ＢＧ，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｄｏｃｋｉｎｇ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｇａｂ２ ｉｓ Ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｙ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｓ Ｉｎｖｏｌｖｅｄ ｉｎ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｂｙ Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－２ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１５ Ｂｕｔ Ｎｏｔ Ｏｔｈｅｒ Ｃｏｍｍｏｎ Ｇａｍｍａ Ｃｈａｉｎ－Ｕｓｉｎｇ Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ（２０００）２７５（３５）：２６９５９-６６）によって媒介される。

【００７９】

Ｉ型ヘマトポエチン受容体スーパーファミリーのメンバーであるＩＬ－９受容体アルファ（ＩＬ－９Ｒα）は、ＩＬ－９に対して高い親和性（約１００ｐＭのＫｄ）を有する。この６４ｋＤａの糖タンパク質は、様々な造血細胞、特にＴ細胞上に存在することが報告されている。ＩＬ－２受容体ファミリーの他のメンバーと同様に、ＩＬ－９Ｒαはまた、共通ガンマ（γｃ）鎖とヘテロタイプ受容体複合体を形成する。ＩＬ－９Ｒヘテロ複合体では、ＩＬ－９Ｒα鎖がリガンド結合ドメインであり、γ鎖がシグナル伝達サブユニットとして機能する。ＩＬ－９Ｒαサブユニットは、４つの細胞外システイン及び保存されたＷＳＸＷＳモチーフによって特徴付けられる一方、細胞内ドメインは、ＢＯＸ１コンセンサス配列及びセリンに富む領域を含む。ＩＬ－９Ｒαは膜結合型及び可溶性型の両方に存在するが、γｃサブユニットは膜結合型でのみ観察される。

【００８０】

ＩＬ－９がＩＬ－９Ｒαに結合することにより、ＩＬ－９Ｒヘテロ複合体が形成される。ＩＬ－９Ｒヘテロ複合体の特徴はいかなる細胞内酵素活性もないことであり、したがって、Ｊａｎｕｓキナーゼ（ＪＡＫ）が受容体のリン酸化を媒介する必要がある（Ｋｎｏｏｐｓ Ｌ．，Ｒｅｎａｕｌｄ Ｊ．Ｃ．ＩＬ－９ ａｎｄ ｉｔｓ ｒｅｃｅｐｔｏｒ：Ｆｒｏｍ ｓｉｇｎａｌ ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｅｓｉｓ．Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒｓ．２００４；２２：２０７-２１５）。ＩＬ－９が受容体に結合すると、ＩＬ－９Ｒヘテロ複合体のコンフォメーション変化が起こり、これによりＪＡＫ分子がＩＬ－９Ｒαの膜近位領域におけるプロリンに富むＢＯＸ１モチーフに結合することができるようになる。ＪＡＫ１はＩＬ－９Ｒαと結合するが、ＪＡＫ３はｙｃと結合する。リン酸化ＪＡＫ１及びＪＡＫ３は受容体チロシン残基のリン酸化を媒介する。リン酸化チロシン残基は、シグナルトランデューサー及び転写活性化因子（ＳＴＡＴ

）転写因子、インスリン受容体基質（ＩＲＳ）、並びにマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）経路のアダプターなどのシグナル伝達分子を含む下流のＳｒｃホモロジー２（ＳＨ２）ドメインのドッキング部位として機能する。

【００８１】

本開示の組成物

以下でより詳細に説明するように、本開示の一態様は、内因性サイトカイン受容体又は内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラスイッチ受容体をコードする、組換え核酸に関する。このような受容体は、リガンドに依存する形式で転写調節するように操作されており、細胞においてその他での負のシグナルを正のシグナルに変換する能力を含む様々な利点がある。したがって、本開示はまた、免疫応答を強化するために負のシグナルを正のシグナルに切り替えることができるスイッチ受容体を包含する。本開示はまた、内因性又は外因的に与えられたリガンド（例えば、サイトカイン）に結合し、サイトカインに関係なく、例えば共通ガンマ鎖及びＩＬ－９エンドドメインを介してＳＴＡＴ５の活性化をもたらすことができる受容体を包含する。

【００８２】

実施例に記載されているように、キメラ受容体をコードする特定の組換え核酸は、Ｔ細胞において試験及び検証することができる。これらのキメラ受容体は、マウスモデル及び他の好適な動物モデル又はインビトロシステムにおいて同様の性能を示すことが期待される。本明細書に開示される受容体は、腫瘍の識別及び排除を増強するために様々な免疫細胞種に対して操作するか、又は自己免疫及び感染症を制御するために組換え宿主細胞において操作してもよい。したがって、本明細書に開示されるキメラ受容体の１つ以上を発現することができる免疫細胞などの組換え宿主細胞及び細胞組成物も本開示の範囲内である。いくつかの実施形態では、細胞組成物は、本明細書に記載される組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現する。

【００８３】

スイッチ受容体

本発明は、特に、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子に基づくものであり、したがって、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを介して細胞内シグナル伝達を開始する能力を維持しつつ、様々な細胞外リガンドに応答することができるキメラ受容体が作製される。これらのキメラ受容体を発現する免疫細胞は、免疫細胞の活性を調節する文脈において有用であり得る。いくつかの実施形態では、リガンドは外因的に添加することができ、細胞内での生成に限定されない。

【００８４】

上記で概説したように、本開示のいくつかの実施形態は、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子に関する。特に、キメラ受容体は、ＩＬ－９エンドドメインを含んではいるが、受容体が機能するためにＩＬ－９の結合を必要としない。一般に、キメラ受容体は、細胞外部分、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインから構成される。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む。

【００８５】

いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、（ｃ）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【００８６】

いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに結合したＩＬ－９受容体の

エンドドメインを含む細胞内部分、（ｃ）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【００８７】

いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、（ｃ）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【００８８】

細胞外部分

上記で概説したように、本開示のいくつかの実施形態におけるキメラ受容体（例えば、スイッチ受容体）の細胞外部分は、内因性サイトカイン受容体又は内因性抑制性受容体の結合ドメインを有する。内因性サイトカイン受容体の結合ドメインは、内因性サイトカイン受容体の細胞外部分、又はサイトカインポリペプチド配列に結合することができるその断片若しくは切断物であり得る。いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、共通ガンマ鎖受容体ファミリーのメンバーである。共通ガンマ鎖受容体ファミリーのメンバーは、当該技術分野で既知であり、上記で論じている。いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、及びＩＬ－２１ｒａから選択される。上記のように、ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、及びＩＬ－２Ｉｒａはすべて、共通ガンマ鎖ファミリーの一部である。したがって、これらの受容体はリガンドが結合した際に共通ガンマ鎖を動員することができ、ＩＬ－９エンドドメインを介してシグナル伝達を進めることができる。

【００８９】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－２ｒｂのアミノ酸配列（配列番号１）を含む：

ＡＶＮＧＴＳＱＦＴＣＦＹＮＳＲＡＮＩＳＣＶＷＳＱＤＧＡＬＱＤＴＳＣＱＶＨＡＷＰＤ
ＲＲＲＷＮＱＴＣＥＬＬＰＶＳＱＡＳＷＡＣＮＬＩＬＧＡＰＤＳＱＫＬＴＴＶＤＩＶＴＬ
ＲＶＬＣＲＥＧＶＲＷＲＶＭＡＩＱＤＦＫＰＦＥＮＬＲＬＭＡＰＩＳＬＱＶＶＨＶＥＴＨ
ＲＣＮＩＳＷＥＩＳＱＡＳＨＹＦＥＲＨＬＥＦＥＡＲＴＬＳＰＧＨＴＷＥＥＡＰＬＬＴＬ
ＫＱＫＱＥＷＩＣＬＥＴＬＴＰＤＴＱＹＥＦＱＶＲＶＫＰＬＱＧＥＦＴＴＷＳＰＷＳＱＰ
ＬＡＦＲＴＫＰＡＡＬＧＫＤＴ

【００９０】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－２ｒａのアミノ酸配列（配列番号２）を含む：

ＥＬＣＤＤＤＰＰＥＩＰＨＡＴＦＫＡＭＡＹＫＥＧＴＭＬＮＣＥＣＫＲＧＦＲＲＩＫＳＧ
ＳＬＹＭＬＣＴＧＮＳＳＨＳＳＷＤＮＱＣＱＣＴＳＳＡＴＲＮＴＴＫＱＶＴＰＱＰＥＥＱ
ＫＥＲＫＴＴＥＭＱＳＰＭＱＰＶＤＱＡＳＬＰＧＨＣＲＥＰＰＰＷＥＮＥＡＴＥＲＩＹＨ
ＦＶＶＧＱＭＶＹＹＱＣＶＱＧＹＲＡＬＨＲＧＰＡＥＳＶＣＫＭＴＨＧＫＴＲＷＴＱＰＱ
ＬＩＣＴＧＥＭＥＴＳＱＦＰＧＥＥＫＰＱＡＳＰＥＧＲＰＥＳＥＴＳＣＬＶＴＴＴＤＦＱ
ＩＱＴＥＭＡＡＴＭＥＴＳＩＦＴＴＥＹＱ

【００９１】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－４のアミノ酸配列（配列番号３）を含む：

ＭＫＶＬＱＥＰＴＣＶＳＤＹＭＳＩＳＴＣＥＷＫＭＮＧＰＴＮＣＳＴＥＬＲＬＬＹＱＬＶ
ＦＬＬＳＥＡＨＴＣＩＰＥＮＮＧＧＡＧＣＶＣＨＬＬＭＤＤＶＶＳＡＤＮＹＴＬＤＬＷＡ
ＧＱＱＬＬＷＫＧＳＦＫＰＳＥＨＶＫＰＲＡＰＧＮＬＴＶＨＴＮＶＳＤＴＬＬＬＴＷＳＮ
ＰＹＰＰＤＮＹＬＹＮＨＬＴＹＡＶＮＩＷＳＥＮＤＰＡＤＦＲＩＹＮＶＴＹＬＥＰＳＬＲ
ＩＡＡＳＴＬＫＳＧＩＳＹＲＡＲＶＲＡＷＡＱＣＹＮＴＴＷＳＥＷＳＰＳＴＫＷＨＮＳＹ
ＲＥＰＦＥＱＨ

【００９２】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－７ｒａのアミノ酸配列（配列番号４）を含む：
ＥＳＧＹＡＱＮＧＤＬＥＤＡＥＬＤＤＹＳＦＳＣＹＳＱＬＥＶＮＧＳＱＨＳＬＴＣＡＦＥＤＰＤＶＮＩＴＮＬＥＦＥＩＣＧＡＬＶＥＶ
ＫＣＬＮＦＲＫＬＱＥＩＹＦＩＥＴＫＫＦＬＬＩＧＫＳＮＩＣＶＫＶＧＥＫＳＬＴＣＫＫＩＤＬＴＴＩＶＫＰＥＡＰＦＤＬＳＶＶＹＲ
ＥＧＡＮＤＦＶＶＴＦＮＴＳＨＬＱＫＫＹＶＫＶＬＭＨＤＶＡＹＲＱＥＫＤＥＮＫＷＴＨＶＮＬＳＳＴＫＬＴＬＬＱＲＫＬＱＰＡＡＭＹＥＩＫＶＲＳＩＰＤＨＹＦＫＧＦＷＳＥＷＳＰＳＹＹＦＲＴＰＥＩＮＮＳＳＧＥＭＤ

【００９３】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－１５ｒａのアミノ酸配列（配列番号５）を含む：
ＩＴＣＰＰＰＭＳＶＥＨＡＤＩＷＶＫＳＹＳＬＹＳＲＥＲＹＩＣＮＳＧＦＫＲＫＡＧＴＳＳＬＴＥＣＶＬＮＫＡＴＮＶＡＨＷＴＴＰＳ
ＬＫＣＩＲＤＰＡＬＶＨＱＲＰＡＰＰＳＴＶＴＴＡＧＶＴＰＱＰＥＳＬＳＰＳＧＫＥＰＡＡＳＳＰＳＳＮＮＴＡＡＴＴＡＡＩＶＰＧＳＱＬＭＰＳＫＳＰＳＴＧＴＴＥＩＳＳＨＥＳＳＨＧＴＰＳＱＴＴＡＫＮＷＥＬＴＡＳＡＳＨＱＰＰＧＶＹＰＱＧＨＳＤＴＴ

【００９４】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のＩＬ－２１ｒａのアミノ酸配列（配列番号６）を含む：
ＣＰＤＬＶＣＹＴＤＹＬＱＴＶＩＣＩＬＥＭＷＮＬＨＰＳＴＬＴＬＴＷＱＤＱＹＥＥＬＫＤＥＡＴＳＣＳＬＨＲＳＡＨＮＡＴＨＡＴＹＴＣＨＭＤＶＦＨＦＭＡＤＤＩＦＳＶＮＩＴＤＱＳＧＮＹＳＱＥＣＧＳＦＬＬＡＥＳＩＫＰＡＰＰＦＮＶＴＶＴＦＳＧＱＹＮＩＳＷＲＳＤＹＥＤＰＡＦＹＭＬＫＧＫＬＱＹＥＬＱＹＲＮＲＧＤＰＷＡＶＳＰＲＲＫＬＩＳＶＤＳＲＳＶＳＬＬＰＬＥＦＲＫＤＳＳＹＥＬＱＶＲＡＧＰＭＰＧＳＳＹＱＧＴＷＳＥＷＳＤＰＶＩＦＱＴＱＳＥＥＬＫＥ

【００９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラポリペプチドの細胞外部分（例えば、ＩＬ－９スイッチ受容体）は、配列表中の配列番号１～６からなる群から選択される配列と少なくとも８０％の配列同一性、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は９９％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号１～６からなる群から選択される配列と少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号１～６からなる群から選択される配列と少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号１～６からなる群から選択される配列と約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号１～６からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号１～６のいずれか１つにおけるアミノ酸残基のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又は５つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【００９６】

本発明の別の態様では、本開示のキメラ受容体の細胞外部分はまた、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含むことができる。具体的には、上記のように、いくつかの実施形態では、（ａ）共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、（ｃ）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が本明細書で提供される。

【００９７】

上記のように、ＩＬ－９エンドドメインを介したシグナル伝達には共通ガンマ鎖の動員が必要である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抑制性受容体の細胞外部

分の結合ドメインは、キメラ受容体のＩＬ－９エンドドメインを介したシグナル伝達を誘導するために共通ガンマ鎖を天然で動員することができない。したがって、これらの実施形態では、内因性抑制性受容体の結合ドメインは、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結される。抑制性受容体の結合ドメインは、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結され、したがって、両方の成分が意図するように機能することができる（例えば、結合ドメインはリガンドに結合することができ、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は共通ガンマ鎖に結合することができる）。

【００９８】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は、ナノボディ、ダルピン、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、又はｓｃＦｖを含む共通ガンマ鎖に特異的な薬剤を含む。

【００９９】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に対するｓｃＦｖがキメラ受容体の細胞外部分とともにインフレームでクローニングされ、これらの構成要素の間に好適なリンカー配列が挿入される。ｓｃＦｖへの共通ガンマ鎖の結合は、キメラ受容体の二量体化を誘導するのに十分である。

【０１００】

共通ガンマ鎖に対するｓｃＦＶ及びその配列は、当該技術分野で既知であり、ＷＯ２０１７／０２１５４０に記載されている。しかしながら、スイッチ受容体に関する共通ガンマ鎖に対するｓｃＦＶの使用はそこでは開示されていない。

【０１０１】

内因性抑制性受容体の結合ドメインは、内因性抑制性受容体の細胞外部分、又はサイトカインポリペプチド配列に結合してその後に免疫活性を低下させることができるその断片若しくは切断物であり得る。例えば、天然の抑制性受容体は、天然のアゴニストが結合した際に、Ｔ細胞の増殖、Ｔ細胞の生存、サイトカインの放出、又は免疫細胞の溶解活性を低下させることができる。

【０１０２】

内因性抑制性受容体は、当該技術分野で周知であり、本明細書に記載の組成物に使用することが企図されている（Ｔｕｒｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｓ Ｔａｒｇｅｔｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，” Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０１５ ４５（７）：１８９２－１９０５）。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、三量体化を介してシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバーである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、二量体の機能的二量体としてシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、受容体のＴＧＦベータスーパーファミリーのメンバーである。このファミリーの受容体には、例えば、Ｉ型、ＩＩ型、及びＩＩＩ型の受容体が含まれる。Ｉ型受容体ファミリーの代表的なメンバーには、ＡＣＶＲＬ１、ＡＣＶＲ１Ａ、ＢＭＰＲ１Ａ、ＡＣＶＲ１Ｂ、ＴＧＦｐＲ１、ＢＭＰＲ１Ｂ、及びＡＣＶＲ１Ｃが含まれるが、これらに限定されない。ＩＩ型受容体ファミリーの代表的なメンバーには、ＴＧＦＢＲ２、ＢＭＰＲ２、ＡＣＶＲ２Ａ、ＡＣＶＲ２Ｂ、及びＡＭＨＲ２が含まれるが、これらに限定されない。ＴＧＦ βＲ３は、ＩＩＩ型受容体ファミリーのメンバーである。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、二量体としてシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、ＶＥＧＦ受容体ファミリーのメンバーである。このファミリーの受容体には、例えば、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２、及びＶＥＧＦＲ３が含まれる。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、ＴＧＦ－ベータＲ１、ＴＧＦ－ベータＲ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、及びＶＥＧＦから選択される。したがって、いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体の細胞外部分は、ＴＧＦ－ベータＲ１、ＴＧＦ－ベータＲ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、及びＶＥＧＦの結合ドメインであり得る。

【０１０７】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＴＧＦＢＲ１のアミノ酸配列（配列番号７）を含む：

ＬＱＣＦＣＨＬＣＴＫＤＮＦＴＣＶＴＤＧＬＣＦＶＳＶＴＥＴＴＤＫＶＩＨＮＳＭＣＩＡ
ＥＩＤＬＩＰＲＤＲＰＦＶＣＡＰＳＳＫＴＧＳＶＴＴＴＹＣＣＮＱＤＨＣＮＫＩＥＬＰＴ
ＴＶＫＳＳＰＧＬＧＰＶＥＬ

【０１０８】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＴＧＦＢＲ２のアミノ酸配列（配列番号８）を含む：

ＴＩＰＰＨＶＱＫＳＶＮＮＤＭＩＶＴＤＮＮＧＡＶＫＦＰＱＬＣＫＦＣＤＶＲＦＳＴＣＤ
ＮＱＫＳＣＭＳＮＣＳＩＴＳＩＣＥＫＰＱＥ
ＶＣＶＡＶＷＲＫＮＤＥＮＩＴＬＥＴＶＣＨＤＰＫＬＰＹＨＤＦＩＬＥＤＡＡＳＰＫＣＩ
ＭＫＥＫＫＫＰＧＥＴＦＦＭＣＳＣＳＳＤＥＣＮＤＮＩＩＦＳＥＥＹＮＴＳＮＰＤＬＬＬ
ＶＩＦＱ

【０１０９】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＩＬ－１０ｒａのアミノ酸配列（配列番号９）を含む：

ＨＧＴＥＬＰＳＰＰＳＶＷＦＥＡＥＦＦＨＨＩＬＨＷＴＰＩＰＮＱＳＥＳＴＣＹＥＶＡＬ
ＬＲＹＧＩＥＳＷＮＳＩＳＮＣＳＱＴＬＳＹＤＬＴＡＶＴＬＤＬＹＨＳＮＧＹＲＡＲＶＲ
ＡＶＤＧＳＲＨＳＮＷＴＶＴＮＴＲＦＳＶＤＥＶＴＬＴＶＧＳＶＮＬＥＩＨＮＧＦＩＬＧ
ＫＩＱＬＰＲＰＫＭＡＰＡＮＤＴＹＥＳＩＦＳＨＦＲＥＹＥＩＡＩＲＫＶＰＧＮＦＴＦＴ
ＨＫＫＶＫＨＥＮＦＳＬＬＴＳＧＥＶＧＥＦＣＶＱＶＫＰＳＶＡＳＲＳＮＫＧＭＷＳＫＥ
ＥＣＩＳＬＴＲＱＹＦＴＶＴＮ

【０１１０】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＦＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含む：

ＱＶＴＤＩＮＳＫＧＬＥＬＲＫＴＶＴＴＶＥＴＱＮＬＥＧＬＨＨＤＧＱＦＣＨＫＰＣＰＰ
ＧＥＲＫＡＲＤＣＴＶＮＧＤＥＰＤＣＶＰＣＱＥＧＫＥＹＴＤＫＡＨＦＳＳＫＣＲＲＣＲ
ＬＣＤＥＧＨＧＬＥＶＥＩＮＣＴＲＴＱＮＴＫＣＲＣＫＰＮＦＦＣＮＳＴＶＣＥＨＣＤＰ
ＣＴＫＣＥＨＧＩＩＫＥＣＴＬＴＳＮＴＫＣＫＥＥＧＳＲＳＮ

【０１１１】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＣＴＬＡ４のアミノ酸配列（配列番号１１）を含む。：

ＫＡＭＨＶＡＱＰＡＶＶＬＡＳＳＲＧＩＡＳＦＶＣＥＹＡＳＰＧＫＡＴＥＶＲＶＴＶＬＲ
ＱＡＤＳＱＶＴＥＶＣＡＡＴＹＭＭＧＮＥＬＴＦＬＤＤＳＩＣＴＧＴＳＳＧＮＱＶＮＬＴ
ＩＱＧＬＲＡＭＤＴＧＬＹＩＣＫＶＥＬＭＹＰＰＰＹＹＬＧＩＧＮＧＴＱＩＹＶＩＤＰＥ
ＰＣＰＤＳＤ

【０１１２】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＬＡＧ３のアミノ酸配列（配列番号１２）を含む：

ＬＱＰＧＡＥＶＰＶＶＷＡＱＥＧＡＰＡＱＬＰＣＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬＬＲＲＡＧＶＴ
ＷＱＨＱＰＤＳＧＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ
ＳＶＧＰＧＧＬＲＳＧＲＬＰＬＱＰＲＶＱＬＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷＬＲＰＡＲＲＡ
ＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨＬＲＤＲＡＬＳＣＲＬＲＬＲＬＧＱＡＳＭＴＡＳＰＰＧＳＬＲＡＳ

ＤＷＶＩＬＮＣＳＦＳＲＰＤＲＰＡＳＶＨＷＦＲＮＲＧＱＧＲＶＰＶＲＥＳＰＨＨＨＬＡ
ＥＳＦＬＦＬＰＱＶＳＰＭＤＳＧＰＷＧＣＩＬＴＹＲＤＧＦＮＶＳＩＭＹＮＬＴＶＬＧＬ
ＥＰＰＴＰＬＴＶＹＡＧＡＧＳＲＶＧＬＰＣＲＬＰＡＧＶＧＴＲＳＦＬＴＡＫＷＴＰＰＧ
ＧＧＰＤＬＬＶＴＧＤＮＧＤＦＴＬＲＬＥＤＶＳＱＡＱＡＧＴＹＴＣＨＩＨＬＱＥＱＱＬ
ＮＡＴＶＴＬＡＩＩＴＶＴＰＫＳＦＧＳＰＧＳＬＧＫＬＬＣＥＶＴＰＶＳＧＱＥＲＦＶＷ
ＳＳＬＤＴＰＳＱＲＳＦＳＧＰＷＬＥＡＱＥＡＱＬＬＳＱＰＷＱＣＱＬＹＱＧＥＲＬＬＧ
ＡＡＶＹＦＴＥＬＳＳＰＧＡＱＲＳＧＲＡＰＧＡＬＰＡＧＨＬ

【０１１３】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＴＩＭ３のアミノ酸配列（配列番号１３）を含む：

ＳＥＶＥＹＲＡＥＶＧＱＮＡＹＬＰＣＦＹＴＰＡＡＰＧＮＬＶＰＶＣＷＧＫＧＡＣＰＶＦ
ＥＣＧＮＶＶＬＲＴＤＥＲＤＶＮＹＷＴＳＲＹＷＬＮＧＤＦＲＫＧＤＶＳＬＴＩＥＮＶＴ
ＬＡＤＳＧＩＹＣＣＲＩＱＩＰＧＩＭＮＤＥＫＦＮＬＫＬＶＩＫＰＡＫＶＴＰＡＰＴＲＱ
ＲＤＦＴＡＡＦＰＲＭＬＴＴＲＧＨＧＰＡＥＴＱＴＬＧＳＬＰＤＩＮＬＴＱＩＳＴＬＡＮ
ＥＬＲＤＳＲＬＡＮＤＬＲＤＳＧＡＴＩＲＩＧ

【０１１４】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＰＤ１のアミノ酸配列（配列番号１４）を含む：

ＦＴＶＴＶＰＫＤＬＹＶＶＥＹＧＳＮＭＴＩＥＣＫＦＰＶＥＫＱＬＤＬＡＡＬＩＶＹＷＥ
ＭＥＤＫＮＩＩＱＦＶＨＧＥＥＤＬＫＶＱＨＳＳＹＲＱＲＡＲＬＬＫＤＱＬＳＬＧＮＡＡ
ＬＱＩＴＤＶＫＬＱＤＡＧＶＹＲＣＭＩＳＹＧＧＡＤＹＫＲＩＴＶＫＶＮＡＰＹＮＫＩＮ
ＱＲＩＬＶＶＤＰＶＴＳＥＨＥＬＴＣＱＡＥＧＹＰＫＡＥＶＩＷＴＳＳＤＨＱＶＬＳＧＫ
ＴＴＴＴＮＳＫＲＥＥＫＬＦＮＶＴＳＴＬＲＩＮＴＴＴＮＥＩＦＹＣＴＦＲＲＬＤＰＥＥ
ＮＨＴＡＥＬＶＩＰＥＬＰＬＡＨＰＰＮＥＲ

【０１１５】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＩＬＴ２のアミノ酸配列（配列番号１５）を含む：

ＧＨＬＰＫＰＴＬＷＡＥＰＧＳＶＩＴＱＧＳＰＶＴＬＲＣＱＧＧＱＥＴＱＥＹＲＬＹＲＥ
ＫＫＴＡＬＷＩＴＲＩＰＱＥＬＶＫＫＧＱＦＰＩＰＳＩＴＷＥＨＡＧＲＹＲＣＹＹＧＳＤ
ＴＡＧＲＳＥＳＳＤＰＬＥＬＶＶＴＧＡＹＩＫＰＴＬＳＡＱＰＳＰＶＶＮＳＧＧＮＶＩＬ
ＱＣＤＳＱＶＡＦＤＧＦＳＬＣＫＥＧＥＤＥＨＰＱＣＬＮＳＱＰＨＡＲＧＳＳＲＡＩＦＳ
ＶＧＰＶＳＰＳＲＲＷＷＹＲＣＹＡＹＤＳＮＳＰＹＥＷＳＬＰＳＤＬＬＥＬＬＶＬＧＶＳ
ＫＫＰＳＬＳＶＱＰＧＰＩＶＡＰＥＥＴＬＴＬＱＣＧＳＤＡＧＹＮＲＦＶＬＹＫＤＧＥＲ
ＤＦＬＱＬＡＧＡＱＰＱＡＧＬＳＱＡＮＦＴＬＧＰＶＳＲＳＹＧＧＱＹＲＣＹＧＡＨＮＬ
ＳＳＥＷＳＡＰＳＤＰＬＤＩＬＩＡＧＱＦＹＤＲＶＳＬＳＶＱＰＧＰＴＶＡＳＧＥＮＶＴ
ＬＬＣＱＳＱＧＷＭＱＴＦＬＬＴＫＥＧＡＡＤＤＰＷＲＬＲＳＴＹＱＳＱＫＹＱＡＥＦＰ
ＭＧＰＶＴＳＡＨＡＧＴＹＲＣＹＧＳＱＳＳＫＰＹＬＬＴＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳ
ＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶ

【０１１６】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＩＬＴ３のアミノ酸配列（配列番号１６）を含む：

ＱＡＧＰＬＰＫＰＴＬＷＡＥＰＧＳＶＩＳＷＧＮＳＶＴＩＷＣＱＧＴＬＥＡＲＥＹＲＬＤ
ＫＥＥＳＰＡＰＷＤＲＱＮＰＬＥＰＫＮＫＡＲＦＳＩＰＳＭＴＥＤＹＡＧＲＹＲＣＹＹＲ
ＳＰＶＧＷＳＱＰＳＤＰＬＥＬＶＭＴＧＡＹＳＫＰＴＬＳＡＬＰＳＰＬＶＴＳＧＫＳＶＴ
ＬＬＣＱＳＲＳＰＭＤＴＦＬＬＩＫＥＲＡＡＨＰＬＬＨＬＲＳＥＨＧＡＱＱＨＱＡＥＦＰ
ＭＳＰＶＴＳＶＨＧＧＴＹＲＣＦＳＳＨＧＦＳＨＹＬＬＳＨＰＳＤＰＬＥＬＩＶＳＧＳＬ
ＥＤＰＲＰＳＰＴＲＳＶＳＴＡＡＧＰＥＤＱＰＬＭＰＴＧＳＶＰＨＳＧＬＲＲＨＷＥ

【０１１７】

一実施形態では、内因性抑制受容体は、以下のＩＬＴ４のアミノ酸配列（配列番号１７）を含む：

QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPVTLSCQGSLEAQEYRLY
REKKSASWITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQYY
SRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGGRVT
LQCESQVAFGGFILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF
SVGPVSPNRRWSHRCYGYDLNSPYVWSSPSDLLELLVPGV
SKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYKEGE
RDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHN
LSSECSAPSDPLDILITGQIRGTPFISVQPGPTVASGENV
TLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQAEF
PMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSDPYLLSHPSEPLELVVSGP
SMGSSPPPTGPISTPAGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRHLGV

【０１１８】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＩＬＴ５のアミノ酸配列（配列番号１８）を含む：

GPFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSQEAQEYRLHKE
GSPEPLDRNNPLEPKNKARFSIPSMTEHHAGRYRCHYYSS
AGWSEPSDPLEMVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGNMTLR
CGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQQLHSRGFQALFPV
GPVTPSHRWRFTCYYYYTNTPWVWSHPSDPLEILPSGVSR
KPSLLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEGERD
FLQRPGQQPQAGLSQANFTLGPVSPSNGGQYRCYGAHNLS
SEWSAPSDPLNILMAGQIYDTVSLSAQPGPTVASGENVTL
LCQSWWQFDTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHKYQAEFPM
SPVTSAHAGTYRCYGSYSSNPHLLSHPSEPLELVVSGHSG
GSSLPPTGPPSTPGLGRYLE

【０１１９】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＶＥＧＦＲ１のアミノ酸配列（配列番号１９）を含む：

SKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLPEM
VSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYS
CKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIW
DSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQT
NTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTW
SYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDK
GLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLET
VAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTR
GYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNV
KPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKW
FWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESIT
QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGR
NISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRD
VTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNV
SLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRN
LSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPG
IILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYL
TVQGTSDKSNLE

【０１２０】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＶＥＧＦＲ２のアミノ酸配列（配列番号２０）を含む：

ＡＳＶＧＬＰＳＶＳＬＤＬＰＲＬＳＩＱＫＤＩＬＴＩＫＡＮＴＴＬＱＩＴＣＲＧＱＲＤＬ
ＤＷＬＷＰＮＮＱＳＧＳＥＱＲＶＥＶＴＥＣＳＤＧＬＦＣＫＴＬＴＩＰＫＶＩＧＮＤＴＧ
ＡＹＫＣＦＹＲＥＴＤＬＡＳＶＩＹＶＹＶＱＤＹＲＳＰＦＩＡＳＶＳＤＱＨＧＶＶＹＩＴ
ＥＮＫＮＫＴＶＶＩＰＣＬＧＳＩＳＮＬＮＶＳＬＣＡＲＹＰＥＫＲＦＶＰＤＧＮＲＩＳＷ
ＤＳＫＫＧＦＴＩＰＳＹＭＩＳＹＡＧＭＶＦＣＥＡＫＩＮＤＥＳＹＱＳＩＭＹＩＶＶＶＶ
ＧＹＲＩＹＤＶＶＬＳＰＳＨＧＩＥＬＳＶＧＥＫＬＶＬＮＣＴＡＲＴＥＬＮＶＧＩＤＦＮ
ＷＥＹＰＳＳＫＨＱＨＫＫＬＶＮＲＤＬＫＴＱＳＧＳＥＭＫＫＦＬＳＴＬＴＩＤＧＶＴＲ
ＳＤＱＧＬＹＴＣＡＡＳＳＧＬＭＴＫＫＮＳＴＦＶＲＶＨＥＫＰＦＶＡＦＧＳＧＭＥＳＬ
ＶＥＡＴＶＧＥＲＶＲＩＰＡＫＹＬＧＹＰＰＰＥＩＫＷＹＫＮＧＩＰＬＥＳＮＨＴＩＫＡ
ＧＨＶＬＴＩＭＥＶＳＥＲＤＴＧＮＹＴＶＩＬＴＮＰＩＳＫＥＫＱＳＨＶＶＳＬＶＶＹＶ
ＰＰＱＩＧＥＫＳＬＩＳＰＶＤＳＹＱＹＧＴＴＱＴＬＴＣＴＶＹＡＩＰＰＰＨＨＩＨＷＹ
ＷＱＬＥＥＥＣＡＮＥＰＳＱＡＶＳＶＴＮＰＹＰＣＥＥＷＲＳＶＥＤＦＱＧＧＮＫＩＥＶ
ＮＫＮＱＦＡＬＩＥＧＫＮＫＴＶＳＴＬＶＩＱＡＡＮＶＳＡＬＹＫＣＥＡＶＮＫＶＧＲＧ
ＥＲＶＩＳＦＨＶＴＲＧＰＥＩＴＬＱＰＤＭＱＰＴＥＱＥＳＶＳＬＷＣＴＡＤＲＳＴＦＥ
ＮＬＴＷＹＫＬＧＰＱＰＬＰＩＨＶＧＥＬＰＴＰＶＣＫＮＬＤＴＬＷＫＬＮＡＴＭＦＳＮ
ＳＴＮＤＩＬＩＭＥＬＫＮＡＳＬＱＤＱＧＤＹＶＣＬＡＱＤＲＫＴＫＫＲＨＣＶＶＲＱＬ
ＴＶＬＥＲＶＡＰＴＩＴＧＮＬＥＮＱＴＴＳＩＧＥＳＩＥＶＳＣＴＡＳＧＮＰＰＰＱＩＭ
ＷＦＫＤＮＥＴＬＶＥＤＳＧＩＶＬＫＤＧＮＲＮＬＴＩＲＲＶＲＫＥＤＥＧＬＹＴＣＱＡ
ＣＳＶＬＧＣＡＫＶＥＡＦＦＩＩＥＧＡＱＥＫＴＮＬＥ

【０１２１】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のＶＥＧＦＲ３のアミノ酸配列（配列番号２１）を含む：

ＹＳＭＴＰＰＴＬＮＩＴＥＥＳＨＶＩＤＴＧＤＳＬＳＩＳＣＲＧＱＨＰＬＥＷＡＷＰＧＡ
ＱＥＡＰＡＴＧＤＫＤＳＥＤＴＧＶＶＲＤＣＥＧＴＤＡＲＰＹＣＫＶＬＬＬＨＥＶＨＡＮ
ＤＴＧＳＹＶＣＹＹＫＹＩＫＡＲＩＥＧＴＴＡＡＳＳＹＶＦＶＲＤＦＥＱＰＦＩＮＫＰＤ
ＴＬＬＶＮＲＫＤＡＭＷＶＰＣＬＶＳＩＰＧＬＮＶＴＬＲＳＱＳＳＶＬＷＰＤＧＱＥＶＶ
ＷＤＤＲＲＧＭＬＶＳＴＰＬＬＨＤＡＬＹＬＱＣＥＴＴＷＧＤＱＤＦＬＳＮＰＦＬＶＨＩ
ＴＧＮＥＬＹＤＩＱＬＬＰＲＫＳＬＥＬＬＶＧＥＫＬＶＬＮＣＴＶＷＡＥＦＮＳＧＶＴＦ
ＤＷＤＹＰＧＫＱＡＥＲＧＫＷＶＰＥＲＲＳＱＱＴＨＴＥＬＳＳＩＬＴＩＨＮＶＳＱＨＤ
ＬＧＳＹＶＣＫＡＮＮＧＩＱＲＦＲＥＳＴＥＶＩＶＨＥＮＰＦＩＳＶＥＷＬＫＧＰＩＬＥ
ＡＴＡＧＤＥＬＶＫＬＰＶＫＬＡＡＹＰＰＰＥＦＱＷＹＫＤＧＫＡＬＳＧＲＨＳＰＨＡＬ
ＶＬＫＥＶＴＥＡＳＴＧＴＹＴＬＡＬＷＮＳＡＡＧＬＲＲＮＩＳＬＥＬＶＶＮＶＰＰＱＩ
ＨＥＫＥＡＳＳＰＳＩＹＳＲＨＳＲＱＡＬＴＣＴＡＹＧＶＰＬＰＬＳＩＱＷＨＷＲＰＷＴ
ＰＣＫＭＦＡＱＲＳＬＲＲＲＱＱＱＤＬＭＰＱＣＲＤＷＲＡＶＴＴＱＤＡＶＮＰＩＥＳＬ
ＤＴＷＴＥＦＶＥＧＫＮＫＴＶＳＫＬＶＩＱＮＡＮＶＳＡＭＹＫＣＶＶＳＮＫＶＧＱＤＥ
ＲＬＩＹＦＹＶＴＴＩＰＤＧＦＴＩＥＳＫＰＳＥＥＬＬＥＧＱＰＶＬＬＳＣＱＡＤＳＹＫ
ＹＥＨＬＲＷＹＲＬＮＬＳＴＬＨＤＡＨＧＮＰＬＬＬＤＣＫＮＶＨＬＦＡＴＰＬＡＡＳＬ
ＥＥＶＡＰＧＡＲＨＡＴＬＳＬＳＩＰＲＶＡＰＥＨＥＧＨＹＶＣＥＶＱＤＲＲＳＨＤＫＨ
ＣＨＫＫＹＬＳＶＱＡＬＥＡＰＲＬＴＱＮＬＴＤＬＬＶＮＶＳＤＳＬＥＭＱＣＬＶＡＧＡ
ＨＡＰＳＩＶＷＹＫＤＥＲＬＬＥＥＫＳＧＶＤＬＡＤＳＮＱＫＬＳＩＱＲＶＲＥＥＤＡＧ
ＲＹＬＣＳＶＣＮＡＫＧＣＶＮＳＳＡＳＶＡＶＥＧＳＥＤＫＧＳＭＥ

【０１２２】

他の多くの受容体配列が、本明細書に記載のキメラ受容体の細胞外部分における使用のために企図される。このような配列は、受容体リガンドの自然生物学を切り替えるか、又は細胞集団の局所的な刺激を提供するために使用してもよい。このような受容体の細胞外部分の例示的な配列を以下の表１に示す。

【表１－１】

受容体細胞外部分	アミノ酸配列	配列番号
OPG	ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTSDECLYCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPERNTV CKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGIDVTLCEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWKHQN KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKACKPSDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMYKLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCL	22
TACI	MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPELRRQRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS	23
BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA	24
NGFR	KEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEE CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDN	25
EDAR	EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGGYQICRRHKDCEGFFRATVLTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAPPNTKECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATA	26
DCR2 (TNFRSF10D)	ATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNLPSCLLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSNCTPRSDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYH	27
DCR1 (TNFRSF10C)	ATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNNEPSCFPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNCTSWDDIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSPGTPAPAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPA	28
CD40	EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLR	29
DR4	ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPAREASPRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSEHPGACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNSAEMCRKCSRGCPRGMVKVKDCTPWSDIECVHKESGNGHN	30
DR6	QPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTRHENGIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVRKKGTETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFSSSTSPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNTSSARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPRQNLHKHFDINEH	31
DR5	ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCS	32

【表１－２】

DR3	QGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFL AWENHHNSECARCQACDEQASQVALENCSAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSS PFYCQPCLDCGALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPTSTLGSCPE RCAAVCGWRQ	33
TNFRSF1B	LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDS CEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQE GCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNV VAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFL LPMGPSPPAEGSTGD	34
TNFRSF1	LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCREC ESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSEN LFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKL CLPQIENVKGTEDSGTT	35
BMPR1B	KKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVT SGCLGLEGSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPI HHR	36
BMPR1A	QNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPEDTLPFLKCYCSGHCPDDAINNTCIT NGHCFAIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQY LQPTLPPVVIGPFFDGSIR	37
BMPR2	SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVK QGCWSHIGDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDT TPLSPPHSFNRDET	38
CSF3R	ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIIKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLS DGTQESIITLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMN LTTSSLICQWEPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIP RKHLLLYQNMGIWVQAENALGTSMSPQLCLDPMDVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPP QAGCLQLCWEPWQPGLHINQKCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLP ATAYTLQIRCIRWPLPGHWSDWSPSLELRTTERAPTVRLDTWWRQRQLDPRTVQL FWKPVPLEEDSGRIQGYVVSWRPSGQAGAILPLCNTTELSCTFHLPSEAQEVALV AYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARDPHS LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLKENIRPFQL YEIIVTPLYQDTMGPSQHVYAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPEL GKSPLTHYTIFWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGAT NSTVLTLMTLTPEGSELH	39
CSF1R	IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNA TFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLL TDPVLEAGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGR KVMSISIRLKVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDVFLQH NNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFR VVESAYLNLSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFSDHQPEP KLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEV SVIWTFINGSGTLLCAASGYPQPNVTWLQCSGHTDRCDEAQVLQVWDDPYPEVLS QEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGSWAFIPISAGAHTHPPDEFL FTP	40
アクチビン R1A	MEDEKPKVNPKLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCFQVYE QGKMTCKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLE	41
アクチビン R1B	SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPA GKPFYCLSSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE	42
アクチビン R1C	LSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCH SSNNVTKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPME	43

【表１－３】

アクチビン R2B	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELV KKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEP PPTAPTLLT	44
アクチビン R2A	AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIV KQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNP VTPKPP	45
TIGIT	MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWH ISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSV AEHGARFQIP	46
FCGR2B	TPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHTQP SYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRC HSWKDKPLVKVTFFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLYSS KPVTITVQAP	47
FCGR1	QVDTTKAVITLQPPWVSVFQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTSTPSY RITSASVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIHRGWLLLQVSSRVFTEGEPLALRCH AWKDKLVYNVLYYRNGKAFKFFHWNSNLTILKTNISHNGTYHCSGMGKHRYTSAG ISVTVKELFPAPVLNASVTSPLLEGNLVTLSCETKLLLQRPGLQLYFSFYMGSKT LRGRNTSSEYQILTARREDSGLYWCEAATEDGNVLKRSPELELQVLGLQLPTPVW FH	48
2B4	CQGSADHVVSISGVPLQLQPNSIQTKVDSIAWKKLLPSQNGFHHILKWENGSLPS NTSNDRFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLP DKVEKPRLQGQGKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLD EEVDINGTHTYTCNVSNPVSWESHTLNLTQDCQNAHQEFRFWP	49
LAIR1	QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQ ASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPD TEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY	50
CD5	RLSWYDPDFQARLTRSNSKCQGQLEVYLKDGWHMVCSQSWGRSSKQWEDPSQASK VCQRLNCGVPLSLGPFLVTYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLE PQKTTPPTTRPPPTTTPEPTAPPRLQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEA QDKTQDLENFLCNNLQCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSC TSLEHCFRKIKPQKSGRVLALLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAA LCDSSSARSSLRWEEVCREQQCGSVNSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELW ERNSYCKKVFVTCQDPNP	51
TWEAKR	EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWP	52

【０１２３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラポリペプチドの細胞外部分（例えば、ＩＬ－９スイッチ受容体）は、配列表中の配列番号７～５２からなる群から選択される配列と少なくとも８０％の配列同一性、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は９９％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号７～５２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号７～５２からなる群から選択される配列と少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号７～５２からなる群から選択される配列と約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号７～５２からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、配列番号７～５２のいずれか１つにおけるアミノ酸残基のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又は５つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【０１２４】
膜貫通ドメイン（ＴＭＤ）
上記で概説したように、本開示のキメラスイッチ受容体には、キメラ受容体の細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインも含まれる。
【０１２５】
膜貫通ドメインは、一般に疎水性であり、かつ、細胞膜を横切る領域である。このドメインは、キメラスイッチ受容体の細胞外部分をキメラスイッチ受容体の細胞内部分に直接的又は間接的に接続又は結合するように配置することができる。これには、組換え融合、共有結合、ジスルフィド結合、イオン結合、水素結合、静電結合などが含まれるが、これらに限定されない。膜貫通ドメインは、細胞膜にまたがる疎水性アルファヘリックスであってもよい。エンドドメインに関連する膜貫通ドメインが一般に使用される。しかしながら、いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインは、受容体構造を安定化するために、ＴＮＦスーパーファミリー（例えば、ＤＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１など）由来の細胞外部分と組み合わせて使用される。
【０１２６】
膜貫通ドメインは任意の長さを有することができる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、１アミノ酸、若しくは１０アミノ酸、若しくは２０アミノ酸、若しくは５０アミノ酸、若しくは６０アミノ酸、若しくは７０アミノ酸、若しくは８０アミノ酸、若しくは１００アミノ酸、若しくは１２０アミノ酸、若しくは１４０アミノ酸、若しくは１６０アミノ酸、若しくは１８０アミノ酸、若しくは２００アミノ酸、若しくは２５０アミノ酸、若しくは３００アミノ酸、又はそれらの間の任意の数を含む。
【０１２７】
いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－２ｒｂ、及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインから選択される。本明細書で使用するための膜貫通ドメインの例示的なアミノ酸配列を表２に示す。
【表２】
表２．膜貫通ドメイン配列

膜貫通ドメイン	アミノ酸配列	配列番号
IL-9	LIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR	53
IL-7ra	PILLTISILSFFSVALLVILACVLW	54
IL-2rb	IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLI	55
TNFR1	VLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY	56

【０１２８】
いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＬ－９の膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＬＩＰＰＷＧＷＰＧＮＴＬＶＡＶＳＩＦＬＬＬＴＧＰＴＹＬＬＦＫＬＳＰＲ（配列番号５３）のアミノ酸配列を含む。
【０１２９】
いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＴＮＦＲ１の膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、ＶＬＬＰＬＶＩＦＦＧＬＣＬＬＳＬＬＦＩＧＬＭＹ（配列番号５６）のアミノ酸配列を含む。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列表中の配列番号５３～５６の１つ以上と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５３～５６からなる群から選択される配列と少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５３～５６からなる群から選択される配列と少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番

号５３～５６の１つ以上と約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号５３～５６からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、配列番号５３～５６のいずれか１つにおけるアミノ酸残基のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又は５つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【０１３１】

エンドドメイン

いくつかの実施形態では、エンドドメインは、抗原結合後の受容体のクラスター化／二量体化、及び細胞へのシグナル伝達の開始を担う。

【０１３２】

上記で概説したように、本開示のキメラ受容体は、ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－９受容体エンドドメインのアミノ酸配列は、以下の配列番号５７の通りである：

ＶＫＲＩＦＹＱＮＶＰＳＰＡＭＦＦＱＰＬＹＳＶＨＮＧＮＦＱＴＷＭＧＡＨＧＡＧＶＬＬＳＱＤＣＡＧＴＰＱＧＡＬＥＰＣＶＱＥＡＴＡＬＬＴＣＧＰＡＲＰＷＫＳＶＡＬＥＥＥＱＥＧＰＧＴＲＬＰＧＮＬＳＳＥＤＶＬＰＡＧＣＴＥＷＲＶＱＴＬＡＹＬＰＱＥＤＷＡＰＴＳＬＴＲＰＡＰＰＤＳＥＧＳＲＳＳＳＳＳＳＳＳＮＮＮＮＹＣＡＬＧＣＹＧＧＷＨＬＳＡＬＰＧＮＴＱＳＳＧＰＩＰＡＬＡＣＧＬＳＣＤＨＱＧＬＥＴＱＱＧＶＡＷＶＬＡＧＨＣＱＲＰＧＬＨＥＤＬＱＧＭＬＬＰＳＶＬＳＫＡＲＳＷＴＦ

【０１３４】

他の実施形態では、ＩＬ－９Ｒα（ＮＣＢＩ　ＲＥＦＳＥＱ：ＮＰ＿００２１７７．２）のアミノ酸番号２９２～５２１を使用することができる。

【０１３５】

あるいは、ＩＬ－９受容体鎖の上記エンドドメインの切断断片も使用し得る。例えば、切断断片は、最大２５０個のアミノ酸から構成され、又はＩＬＲ細胞質ドメインの５０～２００個のアミノ酸若しくは８０～１５０個のアミノ酸である。

【０１３６】

上記のように、本開示の一態様は、（ａ）内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに連結されたＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、（ｃ）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸に関する。抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分は上記に記載されており、後述するキメラ受容体においても有用である。このカテゴリーのキメラ受容体では、ＩＬ－９エンドドメインを介したシグナル伝達には共通ガンマ鎖の動員が必要である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるキメラ受容体の細胞外部分の結合ドメインは、キメラ受容体のＩＬ－９エンドドメインを介したシグナル伝達を誘導するために共通のガンマ鎖を天然で動員することができない。したがって、これらの実施形態では、ＩＬ－９受容体のエンドドメインがＢＯＸ１／２ドメインに連結され得る。共通ガンマ鎖ファミリーの受容体は、細胞質尾部においてＢＯＸ１及びＢＯＸ２と称される２つの領域を含む。これらのドメインは、ＪＡＫと受容体との会合に重要である（例えば、Ｍｕｒａｋａｍｉ Ｍ，Ｎａｒａｚａｋｉ Ｍ，Ｈｉｂｉ Ｍ，Ｙａｗａｔａ Ｈ，Ｙａｓｕｋａｗａ Ｋ，Ｈａｍａｇｕｃｈｉ Ｍ，Ｔａｇａ Ｔ，Ｋｉｓｈｉｍｏｔｏ Ｔ（１９９１）Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｃｙｔｏｐｌａｓｍｉｃ ｒｅｇｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ ６ ｓｉｇｎａｌ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｒ ｇｐ１３０ ｉｓ ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ ｉｎ ｔｈｅ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆａｍｉｌｙ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８８：１１３４９-１１３５３を参照のこと）。一般に、Ｂｏｘｌドメインは、プロリンを多く含むアミノ酸残基セグメントを含み、Ｂｏｘ２ドメインは、疎水性のアミノ酸残基セグメントを含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号５８の以下のアミノ酸配列のＢＯＸ１／２ドメインを含む：
ＥＲＴＭＰＲＩＰＴＬＫＮＬＥＤＬＶＴＥＹＨＧＮＦＳＡＷＳＧＶＳＫＧＬＡＥＳＬＱＰＤＹＳＥＲＬＣＬＶＳＥＩＰＰＫＧＧＡＬＧ
ＥＧＰＧＡＳＰＣＮＱＨＳＰＹＷＡＰＰＣＹＴＬＫＰＥＴ

【０１３８】

リンカー

キメラ受容体をコードする核酸は、上記の部分又はドメインのいずれかの間にリンカーをさらに含むことができる。本明細書において使用する場合、「リンカー」という用語は、一般に、核酸の１つの領域を核酸の別の領域に連結する機能を果たすオリゴペプチド又はポリペプチドを指す。スペーサー又はリンカーは、例えば、最大３００個のアミノ酸、０～１００個のアミノ酸、２５～５０個のアミノ酸、１０～１５個のアミノ酸を含んでもよい。

【０１３９】

本明細書に記載のキメラ受容体に有用なリンカーには、以下の表３のものが含まれる。

【表３】

リンカー	アミノ酸配列	配列番号
Gly Ser Linker	GGGGSGGGGSGGGGS	59
Q-Pro Linker	QPQPQPQPQPQP	60
K-Pro Linker	KPKPKPKPKPKP	61

【０１４０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｇｌｙ　Ｓｅｒリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号５９）を含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｑ－Ｐｒｏリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列ＱＰＱＰＱＰＱＰＱＰＱＰ（配列番号６０）を含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、リンカーは存在しない。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、リンカーは、２Ａ自己切断ペプチドであり得る。２Ａペプチドは、細胞におけるタンパク質の翻訳中にリボソームのスキッピングを生じさせることができる１８～２２個のアミノ酸のペプチドのクラスである。いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体をコードする核酸領域をキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする別の核酸領域に連結するために、２Ａペプチドなどのリンカーを含めることができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、抗ＨＥＲ２　ＣＡＲ（４Ｄ５）である。

【０１４４】

シグナル配列

本明細書に開示されるキメラ受容体のコード配列の最初に「シグナル配列」を含めることもできる。この配列は、成熟ポリペプチドのＮ末端にあるシグナルペプチドをコードし、これは宿主細胞にポリペプチドの転座を指示する。転座シグナル配列は、真核生物及び原核生物に固有の様々なタンパク質に関連して見出され、多くの場合、両者のタイプの生物で機能する。

【０１４５】

本明細書でのキメラ受容体に使用することができる例示的なシグナル配列には、ＭＡＡＰＡＬＳＷＲＬＰＬＬＩＬＬＬＰＬＡＴＳＷＡＳＡ（配列番号６２）のアミノ酸配列が含まれる。

【０１４６】

核酸分子

本明細書では、本開示のキメラ受容体をコードするヌクレオチド配列を含む様々な核酸分子が提供される。いくつかの実施形態では、発現カセット及び発現ベクターは、異種核酸配列、例えば、宿主細胞において受容体のインビボ発現を可能にする調節配列などに操作可能に連結されたこれらの核酸分子を含む。

【０１４７】

「核酸分子」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、本明細書において互換的に使用され、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、合成ＤＮＡ、及び核酸類似体を含むＤＮＡ又はＲＮＡ分子を含む核酸分子を含む、ＲＮＡ分子及びＤＮＡ分子の両方を指す。核酸分子は、二本鎖又は一本鎖（例えば、センス鎖又はアンチセンス鎖）であり得る。核酸分子は、通常とは異なるヌクレオチド又は修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。本明細書において使用される「ポリヌクレオチド配列」及び「核酸配列」という用語は、ポリヌクレオチド分子の配列を互換的に指す。本明細書では、３７ＣＦＲ§１．８２２に規定されるヌクレオチド塩基についての命名法が使用される。

【０１４８】

本開示の核酸分子は、例えば、約１．５Ｋｂ～約５０Ｋｂ、約５Ｋｂ～約４０Ｋｂ、約５Ｋｂ～約３０Ｋｂ、約５Ｋｂ～約２０Ｋｂ、又は約１０Ｋｂ～約５０Ｋｂ、例えば、約１５Ｋｂ～３０Ｋｂ、約２０Ｋｂ～約５０Ｋｂ、約２０Ｋｂ～約４０Ｋｂ、約５Ｋｂ～約２５Ｋｂ、又は約３０Ｋｂ～約５０Ｋｂを含む、任意の長さであり得る。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。

【０１５０】

一実施形態では、核酸分子は、（ａ）ＩＬ－２１の結合ドメイン、（ｂ）ＩＬ－９の膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【０１５１】

一実施形態では、核酸分子は、（ａ）ＩＬ－４の結合ドメイン、（ｂ）ＩＬ－９の膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【０１５２】

一実施形態では、核酸分子は、（ａ）ＩＬ－１５Ｒａの結合ドメイン、（ｂ）ＩＬ－９の膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【０１５３】

一実施形態では、核酸分子は、（ａ）ＩＬ－１０Ｒａの結合ドメイン、（ｂ）ＩＬ－９の膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに連結されたＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。

【０１５５】

ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに連結されたＩＬ－９受容体のエンドドメインの配向は、所望の構造及び機能に応じて変更されてもよい。例えば、細胞内部分は、Ｎ末端からＣ末端方向に、ＩＬ－９受容体のエンドメイン、リンカー、及びＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインを含むことができる。あるいは、細胞内部分は、Ｎ末端からＣ末端方向に、ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメイン、リンカー、及びＩＬ－９受容体のエンドメインを含

むことができる。
【０１５６】
一実施形態では、核酸分子は、（ａ）Ｆａｓの結合ドメイン、（ｂ）ＩＬ－９の膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインに連結されたＩＬ－９受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、本明細書では、（ａ）共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（ｂ）膜貫通ドメイン、及び（ｃ）ＩＬ－９受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。
【０１５８】
共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分の配向は、所望の構造及び機能に応じて変更されてもよい。例えば、細胞外部分は、Ｎ末端からＣ末端方向に、内因性抑制性受容体の結合ドメイン、リンカー、及び共通ガンマ鎖に特異的な薬剤を含むことができる。あるいは、細胞外部分は、Ｎ末端からＣ末端方向に、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤、リンカー、及び内因性抑制性受容体の結合ドメインを含むことができる。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、発現カセット又は発現ベクターに組み込まれる。発現カセットは、一般に、コード配列と、インビボ及び／又はエクソビボでレシピエント細胞におけるコード配列の正確な転写及び／又は翻訳を指示するのに十分な制御情報とを含む、遺伝物質の構築物を含むことが理解されるであろう。一般に、発現カセットは、所望の宿主細胞及び／又は対象に対して標的化するためのベクターに挿入され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の発現カセットは、本明細書に開示されるキメラポリペプチドのコード配列を含み、該コード配列は、プロモーターなどの発現制御要素、及び任意選択で、コード配列の転写又は翻訳に影響を及ぼす他の核酸配列のいずれか又は組み合わせに操作可能に連結されている。
【０１６０】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、クローニングベクター又は発現ベクターに組み込まれる。「ベクター」という用語は、一般に、宿主細胞間の伝達のために設計され、形質転換、例えば、宿主細胞への異種ＤＮＡの導入の目的で使用され得る組換えポリヌクレオチド構築物を指すことを当業者は理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、ベクターは、プラスミド、ファージ、又はコスミドなどのレプリコンであり、その中に別のＤＮＡセグメントが挿入され、挿入されたセグメントが複製され得る。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、組み込みベクターであり得る。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、クローニングベクターに組み込まれる。
【０１６１】
リンカーに関連して上記で記載したように、本明細書に記載のキメラ受容体をコードする核酸配列はまた、ＣＡＲをコードすることができる。それぞれが別々の発現ベクター上に提供され、各核酸配列は、標的細胞においてＣＡＲ及びキメラ受容体の発現を達成するために１つ以上の発現制御要素に操作可能に連結され、ベクターは標的細胞に共トランスフェクトされる。あるいは、ＣＡＲ及びキメラ受容体をコードする核酸配列はそれぞれ、関連する核酸配列の発現を達成するために、各核酸配列が１つ以上の発現制御要素の制御下にある単一のベクター上に提供されてもよい。あるいは、両方の核酸配列は、ベクターからの２つの配列の共発現を促進する介在又は下流制御要素を有する単一のプロモーターの制御下に置かれてもよい。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、発現ベクターは、ウイルスベクターであり得る。当業者であれば理解できるように、「ウイルスベクター」という用語は、一般に核酸分子の転移若しくは細胞のゲノムへの組み込みを容易にするウイルス由来の核酸要素を含む核酸分子（例

えば、転移プラスミド）又は核酸の転移を媒介するウイルス粒子のいずれかを指すために広く使用される。ウイルス粒子は、一般に、様々なウイルス成分を含み、核酸に加えて宿主細胞成分を含む場合もある。ウイルスベクターという用語は、核酸を細胞に転移させることができるウイルス若しくはウイルス粒子又は転移された核酸自体のいずれかを指してもよい。ウイルスベクター及び転移プラスミドは、ウイルスに主に由来する構造的及び／又は機能的遺伝要素を含む。「レトロウイルスベクター」という用語は、レトロウイルスに主に由来する構造的及び機能的遺伝要素又はその一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。「レンチウイルスベクター」という用語は、レトロウイルス属であるレンチウイルスに主に由来するＬＴＲを含む、構造的及び機能的遺伝要素又はその一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラ受容体と少なくとも約８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする核酸分子が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書では、配列表中に特定される配列番号６３～２０３のいずれか１つと少なくとも約８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸を有するポリペプチドをコードする核酸分子が提供される。

【０１６４】

キメラ受容体をコードする核酸配列は、目的の宿主細胞における発現のために最適化することができる。例えば、配列のＧ－Ｃ含有量は、宿主細胞において発現される既知の遺伝子を参照して計算した際に、所与の細胞の平均レベルに調整することができる。コドン使用頻度最適化の方法は、当該技術分野で既知である。本明細書に開示されるキメラ受容体のコード配列内のコドン使用頻度は、宿主細胞における発現を増強するために最適化することができ、コード配列内のコドンの約１％、約５％、約１０％、約２５％、約５０％、約７５％、又は最大１００％が、特定の宿主細胞における発現のために最適化される。

【０１６５】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、本明細書に開示されるキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を含むベクター又は発現カセットに関する。発現カセットは、一般に、コード配列、並びにインビボ及び／又はインビトロでレシピエント細胞においてコード配列の正確な転写及び／又は翻訳を指示するための十分な調節情報を含む。発現カセットは、所望の宿主細胞及び／又は対象に対して標的化するためにベクターに挿入されてもよい。発現カセットは、任意の供給源に由来し、ゲノムの組み込み又は自律複製が可能であり、１つ以上の核酸配列が機能的に作動するように連結された、すなわち、操作可能に連結された核酸分子を含む、直鎖状又は環状の一本鎖又は二本鎖ＤＮＡ又はＲＮＡポリヌクレオチド分子として、プラスミド、コスミド、ウイルス、自律複製ポリヌクレオチド分子、ファージに挿入することができる。

【０１６６】

本明細書では、本明細書に開示されるキメラ受容体をコードする核酸分子の１つ以上を含むベクター、プラスミド、又はウイルスも提供される。核酸分子は、例えばベクターで形質転換／形質導入された細胞における発現を指示することができるベクター内に含めることができる。真核細胞及び原核細胞での使用に好適なベクターは、当該技術分野で既知であり、市販されているか、又は当業者によって容易に調製される。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｊ．，＆Ｒｕｓｓｅｌｌ，Ｄ．Ｗ．（２０１２）．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（４ｔｈ ｅｄ．）．Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｊ．，＆Ｒｕｓｓｅｌ，Ｄ．Ｗ．（２００１）．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３ｒｄ ｅｄ．）．Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（ｊｏｉｎｔｌｙ ｒｅｆｅｒｒｅｄ ｔｏ

herein as “Sambrook”）；Ausubel，F．M．（１９８７）．Current Protocols in Molecular Biology．New York，NY：Wiley（including supplements through ２０１４）；Bollag，D．M．et al．（１９９６）．Protein Methods．New York，NY：Wiley－Liss；Huang，L．et al．（２００５）．Nonviral Vectors for Gene Therapy．San Diego：Academic Press；Kaplitt，M．G．et al．（１９９５）．Viral Vectors：Gene Therapy and Neuroscience Applications．San Diego，CA：Academic Press；Lefkovits，I．（１９９７）．The Immunology Methods Manual：The Comprehensive Sourcebook of Techniques．San Diego，CA：Academic Press；Doyle，A．et al．（１９９８）．Cell and Tissue Culture：Laboratory Procedures in Biotechnology．New York，NY：Wiley；Mullis，K．B．，Ferre，F．＆Gibbs，R．（１９９４）．PCR：The Polymerase Chain Reaction．Boston：Birkhauser Publisher；Greenfield，E．A．（２０１４）．Antibodies：A Laboratory Manual（２nd ed．）．New York，NY：Cold Spring Harbor Laboratory Press；Beaucage，S．L．et al．（２０００）．Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry．New York，NY：Wiley，（including supplements through ２０１４）；and Makrides，S．C．（２００３）．Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells．Amsterdam，NL：Elsevier Sciences B．V．を参照のこと（それらの開示内容は参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１６７】

ＤＮＡベクターは、従来の形質転換又はトランスフェクション技術によって真核細胞に導入することができる。宿主細胞を形質転換又はトランスフェクトするための好適な方法は、Sambrook et al．（２０１２、上記）及び他の標準的な分子生物学実験マニュアルに記載されており、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介トランスフェクション、トランスフェクション、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレープローディング（scrape loading）、弾道導入（ballistic introduction）、ヌクレオポレーション（nucleoporation）、流体力学的ショック（hydrodynamic shock）、及び感染である。

【０１６８】

本開示で使用できるウイルスベクターには、例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ヘルペスウイルス、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）、及びウシパピローマウイルスベクターが含まれる（例えば、Gluzman（Ed．），Eukaryotic Viral Vectors，CSH Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N．Y．を参照のこと）。例えば、本明細書に開示されるキメラ受容体は、哺乳動物細胞（例えば、ＣＯＳ細胞、ＮＩＨ３Ｔ３細胞、又はＨｅＬａ細胞）などの真核宿主において産生することができる。これらの細胞は、American Type Culture Collection（Manassas，ＶＡ）を含む多くの供給源から入手できる。発現システムを選択する際には、成分が相互に適合していることを確認す

るように注意する必要がある。当業者は、選択された操作された細胞において好適かつ機能的な発現システムを選択及び設計することができる。発現システムの選択にさらなるガイダンスが必要な場合、当業者は、Ｐ．Ｊｏｎｅｓ，“Ｖｅｃｔｏｒｓ：Ｃｌｏｎｉｎｇ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２００９を参照してもよい。

【０１６９】

提供される核酸分子は、天然に存在する配列、又は天然に存在する配列とは異なるが遺伝コードの縮重によって同じポリペプチド（例えば抗体）をコードする配列を含んでもよい。これらの核酸分子は、ＲＮＡ若しくはＤＮＡ（例えば、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、又はホスホラミダイトベースの合成によって生成される合成ＤＮＡ）、又はこれらの種類の核酸内のヌクレオチドの組み合わせ若しくは修飾から構成される。さらに、核酸分子は、二本鎖又は一本鎖（例えば、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれか）であり得る。

【０１７０】

組換え細胞及び細胞培養

本開示の核酸は、組換え核酸分子を含む宿主細胞を生成するために、例えばヒトＴリンパ球などの宿主細胞に導入することができる。したがって、本開示のいくつかの実施形態は、（ａ）タンパク質発現が可能な細胞を提供すること、及び（ｂ）提供された細胞を本開示の組換え核酸と接触させることを含む、宿主細胞を作製するための方法に関する。

【０１７１】

細胞への本開示の核酸分子の導入は、当業者に既知の方法、例えば、ウイルス感染、トランスフェクション、コンジュゲーション、プロトプラスト融合、リポフェクション、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）媒介トランスフェクション、ＤＥＡＥデキストラン媒介トランスフェクション、リポソーム媒介トランスフェクション、パーティクルガン技術、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、ナノ粒子媒介核酸送達などによって達成することができる。

【０１７２】

したがって、いくつかの実施形態では、核酸分子は、当技術分野で既知のウイルス又は非ウイルス送達ビヒクルによって送達することができる。例えば、核酸分子は、宿主ゲノムに安定的に組み込まれるか、エピソームで複製されるか、又は一過性発現のためのミニサークル発現ベクターとして組換え細胞中に存在することができる。したがって、いくつかの実施形態では、核酸分子は、エピソーム単位として組換え細胞中で維持及び複製される。いくつかの実施形態では、核酸分子は、組換え細胞のゲノムに安定的に組み込まれる。安定した組み込みは、古典的なランダムゲノム組換え技術を使用して、又はガイドＲＮＡ誘導ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９ゲノム編集、ＮｇＡｇｏ（ナトロノバクテリウム・グレゴリー・アルゴノート（Ｎａｔｒｏｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｇｒｅｇｏｒｙｉ Ａｒｇｏｎａｕｔｅ））を用いたＤＮＡ誘導エンドヌクレアーゼゲノム編集、又はＴＡＬＥＮゲノム編集（転写活性化様エフェクターヌクレアーゼ）などのより正確な技術を用いて達成することができる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、一過性発現のためのミニサークル発現ベクターとして組換え細胞中に存在する。

【０１７３】

核酸分子は、ウイルスカプシド若しくは脂質ナノ粒子中にカプセル化することができ、又はエレクトロポレーションなどの当該技術分野で既知のウイルス若しくは非ウイルス送達手段及び方法によって送達することができる。例えば、細胞への核酸の導入をウイルス形質導入によって達成してもよい。非限定的な例において、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）は、ウイルス形質導入によって標的細胞に核酸を送達するように操作される。いくつかのＡＡＶ血清型が説明されており、既知の血清型のすべてが複数の多様な組織種の細胞に感染することができる。ＡＡＶは、毒性の所見なしに、インビボで広範囲の種及び組織に形質導入することができ、比較的軽度の自然免疫及び獲得免疫反応を生成する。

【０１７４】

レンチウイルス由来のベクターシステムはまた、ウイルス形質導入による核酸送達及び遺伝子治療に有用である。レンチウイルスベクターは、（ｉ）宿主ゲノムへの安定したベクターの組み込みによる持続的な遺伝子送達、（ｉｉ）分裂細胞及び非分裂細胞の両方に感染する能力、（ｉｉｉ）重要な遺伝子治療及び細胞治療の標的細胞種を含む広範な組織向性、（ｉｖ）ベクター形質導入後にウイルスタンパク質が発現しないこと、（ｖ）ポリシストロニック配列又はイントロン含有配列などの複雑な遺伝要素を送達する能力、（ｖｉ）潜在的に安全な組み込み部位プロファイル、並びに（ｖｉｉ）ベクターの操作及び生成のための比較的簡単なシステムを含む、遺伝子送達媒体としてのいくつかの魅力的な特性を提供する。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、宿主細胞は、例えば、本出願のベクター構築物を用いて遺伝子操作する（例えば、形質導入する、形質転換する、又はトランスフェクトする）ことができ、該ベクター構築物は、例えば、ウイルスベクター、若しくは宿主細胞のゲノムの一部と相同な核酸配列を含む相同組換え用ベクター、又は目的のポリペプチドの発現のための発現ベクターであり得る。これらの細胞は、形質転換されていない細胞、又は少なくとも１つの核酸分子で既に形質転換されている細胞のいずれかであり得る。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、原核細胞又は真核細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はインビボである。いくつかの実施形態では、細胞はエクソビボである。いくつかの実施形態では、細胞はインビトロである。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される組換え核酸を含む原核細胞である。いくつかの実施形態では、組換え原核細胞は、クローニングベクターである組換え核酸を含む。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、真核細胞である。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、動物細胞である。いくつかの実施形態では、動物細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、動物細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、非ヒト霊長類細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物細胞は、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、及び内皮細胞、又は幹細胞である。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、免疫系細胞、例えばリンパ球（例えば、Ｔ細胞又はＮＫ細胞）、又は樹状細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、Ｂ細胞、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞（ＴＨ）、細胞傷害性Ｔ細胞（ＴＣＴＬ）、又は他のＴ細胞である。いくつかの実施形態では、免疫系細胞は、Ｔリンパ球である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、細胞は、幹細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、造血幹細胞である。細胞のいくつかの実施形態では、細胞は、リンパ球である。いくつかの実施形態では、細胞は、前駆Ｔ細胞又はＴ制御性（Ｔｒｅｇ）細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ３４＋、ＣＤ８＋、又はＣＤ４＋細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ナイーブＣＤ８＋Ｔ細胞、中心記憶ＣＤ８＋Ｔ細胞、エフェクター記憶ＣＤ８＋Ｔ細胞、及びバルクＣＤ８＋Ｔ細胞からなる群から選択されるＣＤ８＋Ｔ細胞傷害性リンパ球細胞である。細胞のいくつかの実施形態では、細胞は、ナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞、中心記憶ＣＤ４＋Ｔ細胞、エフェクター記憶ＣＤ４＋Ｔ細胞、及びバルクＣＤ４＋Ｔ細胞からなる群から選択されるＣＤ４＋Ｔヘルパーリンパ球細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から得られた試料に対して行われる白血球除去によって得ることができる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト患者である。

【０１７８】

一実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸分子を発現する細胞は、キメラ抗原受容体を表面発現するように改変されたＴ細胞（「ＣＡＲ－Ｔ」細胞）である。本明細書で使用する場合、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、本開示のキメラ受容体を発現するように操作されてもよい。本開示の実施に有用なＣＡＲは、当該技術分野で周知の原理に従って調製することができる。例えば、Ｅｓｈｈａａｒ　ｅｔ　ａｌ，２０１０年６月２２日発行の米国特許第

７，７４１，４６５Ｂｌ号；Ｓａｄｅｌａｉｎ，ｅｔ ａｌ（２０１３）Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ３（４）：３８８－３９８；Ｊｅｎｓｅｎ ａｎｄ Ｒｉｄｄｅｌｌ（２０１５）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ３３：９－１５；Ｇｒｏｓｓ，ｅｔ ａｌ．（１９８９）ＰＮＡＳ（ＵＳＡ）８６（２４）：１００２４－１００２８；Ｃｕｒｒａｎ，ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｊ Ｇｅｎｅ Ｍｅｄ １４（６）：４０５－１５を参照のこと。本開示のキメラ受容体を組み込むように改変されてもよい市販のＣＡＲ－Ｔ細胞製品の例には、アキシカブタゲン・シロレウセル（ａｘｉｃａｂｔａｇｅｎｅ ｃｉｌｏｌｅｕｃｅｌ）（Ｇｉｌｅａｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから市販されているＹｅｓｃａｒｔａ（登録商標）として上市）及びチサゲンレクルウセル（ｔｉｓａｇｅｎｌｅｃｌｅｕｃｅｌ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓから市販されているＫｙｍｒｉａｈ（登録商標）として上市）が含まれる。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される第１及び第２の核酸分子をさらに含み、第１の核酸分子及び第２の核酸分子は同じ配列を有さない。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される第１及び第２のキメラポリペプチドをさらに含み、第１のキメラポリペプチド及び第２のキメラポリペプチドは同じ配列を持たない。いくつかの実施形態では、第１及び第２のキメラポリペプチドはＣＡＲである。いくつかの実施形態では、第１のキメラポリペプチドは、第２のキメラポリペプチドの発現及び／又は活性を調節する。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、プロモーターに操作可能に連結された目的のタンパク質をコードする発現カセット又はベクターをさらに含み、タンパク質の発現はキメラ受容体の転写エフェクターによって調節される。いくつかの実施形態では、目的のタンパク質は、組換え細胞に対して異種である。いくつかの実施形態では、異種タンパク質は、細胞中に通常見出されないタンパク質、例えば、細胞によって通常生成されないタンパク質である。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、細胞中にすでに存在するタンパク質のコピーをコードする。本明細書に開示される組成物及び方法で使用するのに好適なタンパク質の例示的な種類には、サイトカイン、細胞毒素、ケモカイン、免疫調節剤、アポトーシス促進因子、抗アポトーシス因子、ホルモン、分化因子、脱分化因子、免疫細胞受容体、又はレポーターが含まれる。

【０１８１】

別の態様では、本明細書に記載される発現ベクターを含む細胞の組成物が本明細書で提供される。本明細書に開示される少なくとも１つの宿主細胞及び培養培地を含む細胞培養も企図される。一般に、培養培地は、本明細書に記載の細胞を培養するための任意の好適な培養培地であり得る。上記の非常に様々な細胞及び種を形質転換する技術は、当該技術分野で既知であり、技術文献及び科学文献に記載されている。したがって、本明細書に開示される少なくとも１つの組換え細胞を含む細胞培養物も本出願の範囲内である。細胞培養物を生成及び維持するのに好適な方法及びシステムは、当該技術分野で既知である。

【０１８２】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本開示の核酸、宿主細胞、及び／又はポリペプチド（すなわち、キメラ受容体）は、医薬組成物を含む組成物に組み込むことができる。このような組成物は、本明細書に開示される組換え核酸、宿主細胞、及び／又はポリペプチド（すなわち、キメラ受容体）を含む。組成物はまた、薬学的に許容される賦形剤、例えば担体を含むことができる。

【０１８３】

注射の使用に好適な医薬組成物は、滅菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び滅菌注射液又は分散液を即時に調製するための滅菌粉末を含む。静脈内投与の場合、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を含む。すべての場合に

おいて、組成物は、滅菌されている必要があり、容易に注射できる程度の流動性がある必要がある。組成物は、製造及び保存条件下で安定しており、細菌又は真菌などの微生物の汚染から保護する必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含む、溶媒又は分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒子サイズの維持、及びドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することできる。多くの場合、一般に、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを組成物中に含む。吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に含ませることにより、注射用組成物の吸収を延長させることができる。

【０１８４】

滅菌注射液は、必要に応じて上記に列挙した成分の１つ又は組み合わせとともに、好適な溶媒中に必要量の活性化合物を組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒体及び上記に列挙したものからの他の必要な成分を含む滅菌媒ビヒクル中に活性化合物を組み込むことによって調製される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体はまた、ＭｃＣａｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ ４１８：６８９３，２００２），Ｘｉａ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０：１００６－１０，２００２），ｏｒ Ｐｕｔｎａｍ（Ａｍ．Ｊ．Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔ．Ｐｈａｒｍ．５３：１５１－６０，１９９６，ｅｒｒａｔｕｍ ａｔ Ａｍ．Ｊ．Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔ．Ｐｈａｒｍ．５３：３２５，１９９６）に記載された方法を含むがこれに限定されない当該技術分野で既知の方法を使用して、トランスフェクション又は感染によって投与することができる

【０１８６】

以下でより詳細に記載するように、いくつかの実施形態では、本開示の宿主細胞は、当業者に既知の技術を使用して、対象に投与するために製剤化することができる。例えば、組換え細胞の集団を含む製剤は、薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。製剤に含まれる賦形剤は、例えば、使用される組換え細胞及び投与様式に応じて異なる目的を有する。一般に使用される賦形剤の例には、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、注射用水、グリセロール、エタノール、及びそれらの組み合わせ、安定剤、可溶化剤及び界面活性剤、緩衝剤及び防腐剤、等張化剤、増量剤、並びに滑沢剤が含まれるが、限定されない。組換え細胞を含む製剤は、非ヒト成分の非存在下、例えば動物血清の非存在下で調製及び培養することができる。製剤は、１つの組換え細胞集団又は２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、若しくはそれ以上などの２つ以上の組換え細胞集団を含むことができる。

【０１８７】

組換え細胞の集団を含む製剤は、当業者に既知の方法及び技術を使用して対象に投与することができる。例示的な様式には、静脈内注射が含まれるが、これに限定されない。他の様式には、腫瘍内、皮内、皮下（Ｓ．Ｃ．、ｓ．ｑ．、ｓｕｂ－Ｑ、Ｈｙｐｏ）、筋肉内（ｉ．ｍ．）、腹腔内（ｉ．ｐ．）、動脈内、髄内、心臓内、関節内（関節）、滑液嚢内（関節液領域）、頭蓋内、脊髄内、及び髄腔内（脊髄液）が含まれるが、限定されない。製剤の非経口注射又は注入に有用なデバイスを使用して、このような投与を行うことができる。

【０１８８】

本開示の方法

細胞の活性を調節するための方法

一態様では、免疫細胞の活性を調節するための方法が本明細書で提供される。方法は、本明細書に記載の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む。当業者は、本開示を読め

ば、開示された方法がインビボ、エクスビボ、又はインビトロで行うことができることを理解するであろう。

【０１８９】

本明細書で提供される方法を使用して調節することができる非限定的かつ例示的な細胞活性には、遺伝子発現、増殖、アポトーシス、非アポトーシス死、分化、脱分化、遊走（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）、遺伝子産物の分泌、細胞接着、及び細胞溶解活性が含まれるが、これらに限定されない。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、細胞の遺伝子産物の発現が調節される。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、細胞中の遺伝子産物は、ケモカイン、ケモカイン受容体、キメラ抗原受容体、サイトカイン、サイトカイン受容体、分化因子、成長因子、成長因子受容体、ホルモン、代謝酵素、病原体由来タンパク質、増殖誘導因子、受容体、ＲＮＡ誘導ヌクレアーゼ、部位特異的ヌクレアーゼ、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）又はその成分、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、毒素、毒素由来タンパク質、転写エフェクター、転写活性化因子、転写抑制因子、翻訳調節因子、翻訳活性化因子、翻訳抑制因子、活性化免疫受容体、抗体、アポトーシス阻害剤、アポトーシス誘導因子、操作されたＴ細胞受容体、免疫活性化因子、免疫抑制因子、及び阻害免疫受容体からなる群から選択される。

【０１９２】

ケモカイン又はサイトカインの発現が調節される場合、いくつかの実施形態では、サイトカイン及びケモカインの発現は、対照と比較して、リガンド刺激後に１型分極化が増加するように調節される。調節することができる例示的なサイトカイン及びケモカインには、ＦＧＦ２、ＧＭＣＳＦ、ＩＦＮａ、ＩＦＮｇ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－６、ＩＰ－１０、ＭＩＰ１ａ、及びＲＡＮＴＥＳが含まれるが、限定されない。

【０１９３】

サイトカイン及びケモカインのレベルを測定する方法は、当該技術分野で既知である。サイトカイン及びケモカインのレベルは、例えば、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ビーズベースのシステム（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘ）、サイトカインビーズアレイ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）、アレイベースのシステム（例えば、ＥＭＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓの ＰｒｏｔｅｏＰｌｅｘ）によって測定することができる。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、免疫細胞の活性の調節は、細胞内の細胞シグナル伝達事象の変更を伴うことができる。本明細書に記載されるように、ＩＬ－９受容体のエンドドメインは、ＪＡＫ１及びＪＡＫ３を介してシグナル伝達し、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５、ＭＡＰＫ、及びＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路を含む様々な発達経路を活性化する。リガンド媒介リン酸化によるＳＴＡＴファミリーメンバーの活性化は、Ｔ細胞のエフェクター機能、分極、増殖に利点をもたらすと考えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキメラスイッチ受容体をコードする組換え核酸の投与は、リガンドで刺激したときに、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、及び／又はＳＴＡＴ５のリン酸化を誘導する。１つ以上のタンパク質のリン酸化状態を測定するための方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、本明細書の実施例に記載されるウェスタンブロット法及びリン酸化フローサイトメトリー（ｐｈｏｓｐｈｏ ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ）を含む。

【０１９５】

細胞死（例えば、アポトーシス及び非アポトーシス細胞死）を本明細書に記載の方法によって調節することもできる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキメラスイッチ受容体をコードする組換え核酸の投与により、標的細胞の細胞死を増加させることができる。例として、リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用して、本開示のキメラスイッチ受容体を発現する細胞がリガンドに曝露された場合に細胞傷害性の増加を示すかどうかを分析することができる。いくつかの実施形態では、本開示のキメラスイッチ受容体を発現

する細胞は、リガンドで刺激された場合、刺激されていない対照よりも向上した標的細胞の殺傷を示す。

【０１９６】

治療方法

本明細書に記載の治療組成物、例えば、キメラ受容体、核酸、宿主細胞、及び医薬組成物のいずれかの投与を使用して、がん、自己免疫疾患、及び感染症などの関連する疾患の患者を治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、宿主細胞、及び医薬組成物は、１つ以上の疾患を有するか、それを有すると疑われるか、又はそれを発症するリスクが高い可能性がある対象を治療する方法、又は該対象の治療を補助する方法において使用するための治療剤に組み込むことができる。

【０１９７】

本開示の一態様は、本開示のキメラスイッチ受容体又は本開示の組換え核酸を発現する細胞を対象に投与することを含む、対象を治療する方法に関する。

【０１９８】

一実施形態では、対象は、がんについて治療される。がんとは、任意の望ましくない細胞の増殖（若しくは望ましくない細胞の増殖によって現れる任意の疾患）、新生物若しくは腫瘍、又は望ましくない細胞の増殖、新生物、若しくは腫瘍のリスクの増加若しくはその素因であり得る。がんは、良性又は悪性であり得、原発性又は続発性（転移性）であり得る。新生物又は腫瘍は、細胞の任意の異常な成長又は増殖であり得、任意の組織に位置し得る。組織の例には、副腎、副腎髄質、肛門、虫垂、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、盲腸、中枢神経系（脳を含む又は除く）、小脳、子宮頸部、結腸、十二指腸、子宮内膜、上皮細胞（例えば、腎上皮）、胆嚢、食道、グリア細胞、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ、リンパ節、リンパ芽球、上顎、縦隔、腸間膜、子宮筋層、鼻咽頭、大網、口腔、卵巣、膵臓、耳下腺、末梢神経系、腹膜、胸膜、前立腺、唾液腺、Ｓ状結腸、皮膚、小腸、軟部組織、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃腺、気管、子宮、外陰部、白血球が含まれる。

【０１９９】

治療される腫瘍は、神経系腫瘍又は非神経系腫瘍であってもよい。神経系腫瘍は、中枢神経系又は末梢神経系のいずれか、例えば、神経膠腫、髄芽腫、髄膜腫、神経線維腫、上衣腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、星状細胞腫、及び乏突起膠腫で発生し得うる。非神経系のがん／腫瘍は、任意の他の非神経組織から発生し得、例には、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、骨髄腫、白血病、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ホジキンリンパ腫、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、肝細胞癌、類表皮癌、前立腺癌、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、膵臓がん、胸腺癌、ＮＳＣＬＣ、血液がん、及び肉腫が含まれる。特に、黒色腫、腎臓がん（例えば、腎細胞癌）、又は膀胱がんの治療が企図される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、がんは、ＥＢＶ又はＨＰＶ陽性がんである。

【０２０１】

一実施形態では、対象は、自己免疫疾患について治療される。代表的な自己免疫疾患には、クローン病及び多発性硬化症などが含まれる。

【０２０２】

一実施形態では、対象は、感染症について治療される。感染症は、任意の感染症また感染疾患、例えば、細菌、ウイルス、真菌、又は寄生虫の感染症であってもよい。いくつかの実施形態では、例えば、感染症がＴ細胞機能不全又はＴ細胞枯渇に関連する場合に、慢性／持続性感染症を治療することが特に望ましいものであり得る。Ｔ細胞疲弊は、多くの慢性感染症（ウイルス、細菌、及び寄生虫を含む）又はがんにおいて生ずるＴ細胞機能不全の状態であることが十分に立証されている（Ｗｈｅｒｒｙ　Ｎａｔｕｒｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｖｏｌ．１２，Ｎｏ．６，ｐ４９２－４９９，Ｊｕｎｅ　２０１１）。

【０２０３】
治療され得る細菌感染症の例には、バチルス属種、百日咳菌（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、クロストリジウム属種、コリネバクテリウム属種、コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｌｏｅｒａｅ）、ブドウ球菌属種（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、連鎖球菌属種（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、大腸菌、クレブシエラ菌、プロテウス菌、エルシニア菌、エルウィニア菌、サルモネラ菌、リステリア菌種、ヘリコバクターピロリ菌、結核菌（ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ）（例えば、ヒト型結核菌（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、及び緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）による感染症が含まれる。例えば、細菌感染症は、敗血症又は結核であってもよい。治療され得るウイルス感染症の例には、エプスタイン・バーウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、単純ヘルペスウイルス、及びヒトパピローマウイルスによる感染症が含まれる。

【０２０４】
治療され得る真菌感染症の例には、アルテルナリア属種、アスペルギルス属種、カンジダ属種、及びヒストプラズマ属種による感染症が含まれる。真菌感染症は、真菌性敗血症又はヒストプラズマ症であってもよい。治療され得る寄生虫感染症の例には、プラスモジウム属種（例えば、プラスモディウム・ファルシパルム（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）、プラスモディウム・ヨエリ（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｙｏｅｌｉ）、プラスモディウム・オバレ（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ）、プラスモディウム・ヴィヴァックス（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ）、又はプラスモディウム・チャボウディ・チャボウディ（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｃｈａｂａｕｄｉ ｃｈａｂａｕｄｉ））による感染症が含まれる。寄生虫感染症は、マラリア、リーシュマニア症、及びトキソプラズマ症などの疾患であってもよい。

【０２０５】
対象への組換え細胞の投与
いくつかの実施形態では、本開示の方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量又は有効数の組換え細胞を投与することを含む。この投与ステップは、当該技術分野における任意の移植（ｉｍｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）送達方法を使用して達成することができる。例えば、組換え細胞を対象の血流に直接注入することができ、又は他の方法で対象に投与することができる。

【０２０６】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、所望の効果が生じるように、導入された細胞が所望の部位に少なくとも部分的に局在する方法又は経路により、対象に組換え細胞を投与する（この用語は、「導入する」、「移植する（ｉｍｐｌａｎｔｉｎｇ）」、及び「移植する（ｔｒａｎｓｐｌａｎｔｉｎｇ）」という用語と互換的に使用される）ことが含まれる。組換え細胞又はその分化した子孫は、対象の所望の位置への送達をもたらす任意の適切な経路によって投与することができ、投与された細胞又は細胞成分の少なくとも一部は生存可能なままである。対象に投与した後の細胞の生存期間は、数時間（例えば２４時間）の短い場合もあれば、数日間、数年の長い場合、又はさらには対象の生涯、すなわち長期の移植もあり得る。

【０２０７】
予防的に提供される場合、本明細書に記載の組換え細胞は、治療される疾患又は状態の症状の前に対象に投与することができる。したがって、いくつかの実施形態では、組換え細胞集団の予防的投与により、疾患又は状態の症状の発生が予防される。

【０２０８】
いくつかの実施形態で治療的に提供される場合、組換え細胞は、疾患又は状態の症状又は兆候の発症時（又は発症後）、例えば、疾患又は状態の発症時に提供される。

【０２０９】

本明細書に記載の様々な実施形態での使用のために、本明細書に開示される組換え細胞の有効量は、少なくとも10^2個の細胞、少なくとも5×10^2個の細胞、少なくとも10^3個の細胞、少なくとも5×10^3個の細胞、少なくとも10^4個の細胞、少なくとも5×10^4個の細胞、少なくとも10^5個の細胞、少なくとも2×10^5個の細胞、少なくとも3×10^5個の細胞、少なくとも4×10^5個の細胞、少なくとも5×10^5個の細胞、少なくとも6×10^5個の細胞、少なくとも7×10^5個の細胞、少なくとも8×10^5個の細胞、少なくとも9×10^5個の細胞、少なくとも1×10^6個の細胞、少なくとも2×10^6個の細胞、少なくとも3×10^6個の細胞、少なくとも4×10^6個の細胞、少なくとも5×10^6個の細胞、少なくとも6×10^6個の細胞、少なくとも7×10^6個の細胞、少なくとも8×10^6個の細胞、少なくとも9×10^6個の細胞、又はそれらの倍数であり得る。組換え細胞は、１人以上のドナーから得ることができ、又は自己供給源から取得することができる。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、それを必要とする対象に投与される前に培養で増殖される。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、組換え細胞組成物（例えば、本明細書に記載の細胞のいずれかによる複数の組換え細胞を含む組成物）を方法又は経路によって対象に送達することにより、細胞組成物が所望の部位に少なくとも部分的に局在する。組換え細胞を含む組成物は、対象に有効な治療をもたらす任意の好適な経路で投与することができ、例えば、投与により対象の所望の部位に送達され、送達された組成物の少なくとも一部、例えば、少なくとも1×10^4個の細胞が一定期間にわたり所望の部位に送達される。投与様式には、注射、注入、点滴が含まれる。「注射」には、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、脳室内、関節包内（ｉｎｔｒａｃａｐｓｕｌａｒ）、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、皮下（ｓｕｂｃｕｔｉｃｕｌａｒ）、関節内、被膜下（ｓｕｂｃａｐｓｕｌａｒ）、くも膜下、脊髄内、脳脊髄内（ｉｎｔｒａｃｅｒｅｂｒｏｓｐｉｎａｌ）、及び胸骨内の注射及び注入が含まれるが、限定されない。いくつかの実施形態では、経路は静脈内である。細胞を送達する場合、注射又は点滴による送達が標準的な投与様式である。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、例えば、注入又は注射によって全身投与される。例えば、組換え細胞の集団は、対象の循環系に入り、代謝及び他の同様の生物学的プロセスの影響を受けるように、標的部位、組織、又は臓器に直接投与以外で投与される。

【０２１２】

疾患又は状態の治療のための本明細書で提供される組成物のいずれかを含む治療の有効性は、熟練した臨床医によって決定することができる。しかしながら、疾患の兆候、症状、又はマーカーのいずれか１つ又はすべてが改善又は緩和された場合、治療は有効であるとみなされることを当業者は理解するであろう。有効性は、入院又は医療介入の必要性の減少によって評価される対象の悪化がなくなること（例えば、疾患の進行が止まるか、又は少なくとも遅延する）によっても測定することができる。これらの指標を測定する方法は、当業者に既知であり、及び／又は本明細書に記載されている。治療には、対象又は動物（いくつかの非限定的な例には、ヒト又は哺乳動物が含まれる）における疾患の任意の治療が含まれ、（１）疾患の抑制、例えば、症状の進行の停止若しくは遅延、又は（２）疾患の緩和、例えば、症状の退行を引き起こすこと、及び（３）症状の発現の可能性の予防又は軽減が含まれる。

【０２１３】

開示された方法のいくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【０２１４】

追加の療法

上記で論じたように、本明細書に記載の組換え細胞及び医薬組成物は、例えば化学療法剤又は抗がん剤又は抗がん療法などの１つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与するこ

とができる。１つ以上の追加の治療薬と「組み合わせた」投与には、同時（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ）（同時（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔ））投与及び任意の順序での連続投与が含まれる。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療剤、化学療法剤、抗がん剤、又は抗がん療法は、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、毒素療法、及び手術からなる群から選択される。「化学療法」及び「抗がん剤」は本明細書では互換的に使用される。様々な部類の抗がん剤を使用することができる。非限定的な例には、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、ポドフィロトキシン、抗体（例えば、モノクローナル又はポリクローナル）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブメシル酸塩（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）又はＧｌｉｖｅｃ（登録商標））、ホルモン治療、可溶性受容体、及び他の抗新生物剤が含まれる。

【０２１５】

したがって、いくつかの実施形態では、開示された治療方法は、対象に第２の療法を施すことをさらに含む。一般に、第２の療法は、当該技術分野で既知の任意の療法であり得る。本明細書に開示される治療組成物と組み合わせて使用するのに好適な療法の非限定的な例には、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、毒素療法、及び手術が含まれる。いくつかの実施形態では、第２の療法には、１つ以上の追加の治療剤、例えば、化学療法剤又は抗がん剤又は抗がん療法が含まれる。いくつかの実施形態では、第１の療法及び第２の療法は、同じ組成物中で一緒に施される。いくつかの実施形態では、第１の療法及び第２のの療法は、別々の組成物中で施される。いくつかの実施形態では、第１の療法及び第２の療法は同時に施される。いくつかの実施形態では、第１の療法及び第２の療法は逐次的に施される。いくつかの実施形態では、第１の療法は第２の療法の前に施される。いくつかの実施形態では、第１の療法は第２の療法の後に施される。いくつかの実施形態では、第１の療法及び第２の療法は交互に施される。

【０２１６】

システム及びキット

本明細書で提供及び記載される組換え核酸、組換え細胞、又は医薬組成物、並びにそれを製造及び使用するための説明書を含むキットも本明細書で提供される。例えば、本明細書では、いくつかの実施形態において、以下のうちの１つ以上を含むキットが提供される：（ｉ）本明細書に記載の組換え核酸、（ｉｉ）本明細書に記載の組換え細胞、及び（ｉｉｉ）本明細書に記載の医薬組成物。いくつかの実施形態では、本開示のシステム及び／又はキットは、提供される組換え核酸、組換え細胞、又は医薬組成物のいずれか１つを対象に投与するために使用される１つ以上の注射器（充填済み注射器を含む）及び／又はカテーテル（充填済み注射器を含む）をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、所望の目的のために、例えば、細胞の活性を調節するため、標的がん細胞を阻害するため、又は治療を必要とする対象における疾患を治療するために、他のキットの構成要素と同時に又は逐次的に投与することができる１つ以上の追加の治療剤を含むことができる。

【０２１７】

上記のシステム及びキットはいずれも、さらに１つ以上の追加の試薬を含むことができ、そのような追加試薬は、希釈緩衝液、再構成溶液、洗浄緩衝液、対照試薬、対照発現ベクター、陰性対照ポリペプチド、陽性対照ポリペプチド、キメラ受容体ポリペプチドのインビトロ生成用の試薬から選択することができる

【０２１８】

いくつかの実施形態では、システム又はキットは、キットの構成要素を使用して方法を実施するための説明書をさらに含んでもよい。方法を実施するための説明書は、通常、好適な記録媒体に記録される。例えば、説明書は、紙又はプラスチックなどの基体に印刷することができる。説明書は、キット中に添付文書として、キット又はその構成要素の容器のラベル（すなわち、パッケージ又はサブパッケージに関連付けられるもの）などに存在することができる。説明書は、好適なコンピュータ読み取り可能な記憶媒体、例えば、ＣＤ－ＲＯＭ、ディスケット、フラッシュドライブなどに存在する電子記憶データファイルとして存在することができる。いくつかの場合では、実際の説明書はキットに存在しない

が、リモートソース（例えば、インターネット経由）から説明書を取得するための手段が提供される。この実施形態の例は、説明書を閲覧することができ、及び／又は説明書をダウンロードすることができるウェブアドレスを含むキットである。説明書と同様に、説明書を入手するためのこの手段を好適な基体上に記録することができる。

【０２１９】

本明細書で引用されるいずれの参考文献も先行技術を構成することを認めるものではない。参考文献の議論では、その著者の主張することが述べられており、本発明者らは引用された文書の正確性及び妥当性に異議を唱える権利を留保する。本明細書では、科学学術論文、特許文書、及び教科書を含む多くの情報源が参照されているが、この参照は、これらの文書のいずれかが当該技術分野における一般常識の一部を構成することを認めるものではないことは明らかである。

【０２２０】

本明細書で提供される一般的な方法の説明は、例示目的のみを意図している。他の代替方法及び代替案は、本開示を検討すれば当業者には明らかであり、本出願の趣旨及び範囲内に含まれる。

【０２２１】

本明細書全体を通じて、様々な特許、特許出願、及び他の種類の慣行物（学術論文、電子データベースエントリなど）が参照される。本明細書で引用されているすべての特許、特許出願、及び他の刊行物の開示は、個々の刊行物又は特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同程度に、その全体が参照により組み込まれる。

【実施例】

【０２２２】

本開示の実施には、別途明記しない限り、当業者に周知である分子生物学、微生物学、細胞生物学、生化学、核酸化学、及び免疫学の従来の技術が使用される。このような技術は、上記の文献において詳しく説明されている。

【０２２３】

追加の実施形態が以下の実施例でさらに詳細に開示されるが、当該実施例は例示のために提供され、本開示又は特許請求の範囲を限定することを何ら意図するものではない。

【０２２４】

実施例１

キメラ受容体のクローニング。ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、ＩＬ－２１ｒａ、ＴＧＦ－ベータ　Ｒ１、ＴＧＦ－ベータ　Ｒ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、ＶＥＧＦの結合ドメイン、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、及びＩＬ－２ｒｂの膜貫通ドメイン、ＩＬ－９受容体のエンドドメイン、ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメイン、並びに共通ガンマ鎖に特異的な薬剤をコードするＤＮＡが、様々な構成で、ＣＭＶ又は伸長因子（ＥＦ）－１プロモーターによって駆動される哺乳動物発現ベクターにクローニングされる。ベクターは、哺乳動物選択カセットを含む。

【０２２５】

同様に、ＩＬ－２ｒｂ、ＩＬ－２ｒａ、ＩＬ－４ｒ、ＩＬ－７ｒａ、ＩＬ－１５ｒａ、ＩＬ－２１ｒａ、ＴＧＦ－ベータ　Ｒ１、ＴＧＦ－ベータ　Ｒ２、ＩＬ－１０ｒａ、ＦＡＳ、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＰＤ１、ＩＬＴ２、ＩＬＴ３、ＩＬＴ４、ＩＬＴ５、ＶＥＧＦの結合ドメイン、ＩＬ－９、ＩＬ－７ｒａ、及びＩＬ－２ｒｂの膜貫通ドメイン、ＩＬ－９受容体のエンドドメイン、ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメイン、並びに共通ガンマ鎖に特異的な薬剤をコードするＤＮＡが、様々な構成で、レンチウイルスベクターにクローニングされる。

【０２２６】

実施例２

レンチウイルスの発現。レンチウイルスは、［Ｔｉｓｃｏｒｎｉａ　Ｇ．ｅｔ　ａｌ．

Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ２７ Ｊｕｎｅ ２００６；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｐｒｏｔ．２００６．３７］で以前に記載したようにして生成される。

【０２２７】

実施例３

キメラ受容体の表面発現の評価。キメラ受容体をコードする哺乳動物発現構築物を、リポフェクション２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）又はエレクトロポレーションなどの当業界で周知の方法を使用して、２９３細胞にトランスフェクトする。２４～４８時間後、エクトドメインキメラ受容体に特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーによって細胞表面発現を評価する。一例は、構築物７３で形質導入された２９３細胞に対するＦＩＴＣ標識抗ＩＬ４Ｒ抗体である。

【０２２８】

あるいは、Ｊｕｒｋａｔ Ｔ細胞に、目的のキメラ受容体をＭＯＩ２０で発現する精製レンチウイルスを導入する。２４～４８時間後、エクトドメインキメラ受容体に特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーによって細胞表面発現を評価する。

【０２２９】

実施例４

リガンド刺激及びＳＴＡＴ５活性化。リガンドがキメラ受容体に結合してＳＴＡＴ５活性化を誘導する能力を分析するために、トランスフェクトした２９３細胞及びウイルス導入したＪｕｒｋａｔ Ｔ細胞を個々のリガンドで刺激する。簡潔に述べると、様々な時点でリガンドで刺激した後、細胞を溶解し、タンパク質を収集する。ＳＴＡＴ５のリン酸化状態をリン酸化（ｐｈｏｓｐｈｏｒ）ＳＴＡＴ５特異的抗体を使用したウェスタンブロットによって分析し、空のベクターを含む陰性対照と比較して評価する。空ベクター対照と比較したリガンド活性化細胞のＳＴＡＴ５リン酸化状態も上記のようにフローサイトメトリーによって評価する（ｈｔｔｐ：／／ｒｈｌｃｃｆｌｏｗ．ｆａｃｉｌｉｔｉｅｓ．ｎｏｒｔｈｗｅｓｔｅｒｎ．ｅｄｕ／ｆｉｌｅｓ／２０１１／０９／ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ－ｐｈｏｓｐｈｏ－ｐｒｏｔｅｉｎ－ｓｔａｉｎｉｎｇ．ｐｄｆ）。

【０２３０】

実施例５

ＳＴＡＴ５レポーターアッセイ。活性化ＪＡＫ１－３誘導活性についてのＳＴＡＴ５レポーターアッセイを２９３細胞で行う。細胞を４８ウェルプレートに播種する。翌日、目的の遺伝子を発現する他のプラスミドとともにＳＴＡＴ５－ルシフェラーゼベクター及び内部対照プラスミドを用いてリポフェクタミン２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）によって、細胞をトランスフェクトする。２４時間後、細胞を様々な時点で適切なリガンドで刺激し、次いで溶解し、プレートリーダーを使用して内部対照蛍光及びルシフェラーゼ発光測定を行う。レポーター遺伝子の活性は、内部対照の読み取り値に対する正規化後に示される。

【０２３１】

実施例６

リガンド刺激及びサイトカイン発現。Ｊｕｒｋａｔ Ｔ細胞を目的のキメラ受容体を発現する精製レンチウイルスで形質導入する。２４～４８時間後、細胞を０、１５、３０、４５、及び６０分の様々な時点で適切なリガンドで刺激する。次いで、細胞内フローサイトメトリーを使用してＩＦＮγ、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＰ－１０、ＩＬ－２、ＭＩＰ１α、ＭＩＰ１β、及びＴＮＦαの発現を分析するために細胞を収集する。培養物の上清を収集し、３０種類のサイトカイン及びケモカイン（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ．ｃｏｍ／ｏｒｄｅｒ／ｃａｔａｌｏｇ／ｐｒｏｄｕｃｔ／ＬＨＣ６００３Ｍ＃／ＬＨＣ６００３Ｍ）の発現をＬｕｍｉｎｅｘ分析によって分析する。

【０２３２】

実施例７

細胞傷害性アッセイ。本明細書に記載の組換え核酸のＣＴＬ細胞傷害性を刺激する能力

を当業者に既知の方法によって測定することができる。所与の標的細胞に対するＴ細胞の細胞傷害性は、例えば、Ｚａｒｉｔｓｋａｙａ ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｖａｃｃｉｎｅｓ（２０１１），９（６）：６０１－６１６（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）で総説されている方法のいずれかを使用して調べることができる。さらに、キメラサイトカイン受容体がＧＰＣ３ＣＡＲの細胞殺傷を増強する能力を、（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｐｍｃ／ａｒｔｉｃｌｅｓ／ＰＭＣ５８３４１８４／）に記載されるように電気インピーダンスによって細胞株標的の細胞殺傷をリアルタイムで測定することによって評価する。ＧＰＣ３ ＣＡＲ（ｓｃＦｖ－４１ＢＢ－ＣＤ３ζ）発現レンチウイルスをＣｒｅａｔｉｖｅ Ｂｉｏｌａｂｓ（ＣＡＲ－ＭＯ１５８－ＹＣ）から購入し、Ｔ細胞を形質導入するために使用する。簡潔に述べると、Ｔ細胞を、陰性選択によって末梢血のＰＢＭＣ画分から単離する。レンチウイルス形質導入の前に、細胞をＩＬ－２の存在下でＴｒａｎｓＡｃｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）で７２時間刺激する。細胞を４８時間培養し、ＣＡＲを発現する細胞をＦＡＣＳによって選別する。次いで、ＣＡＲ陽性画分をキメラサイトカイン受容体構築物に形質導入する。形質導入の４８時間後、キメラサイトカイン受容体の細胞表面発現をフローサイトメトリーによって評価する。細胞を適切なリガンドでさらに４８時間刺激し、洗浄し、ＸＣｅｌｌｅｇｅｎｃｅプレート（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａｇｉｌｅｎｔ．ｃｏｍ／ｅｎ／ｐｒｏｄｕｃｔ／ｃｅｌｌ－ａｎａｌｙｓｉｓ／ｒｅａｌ－ｔｉｍｅ－ｃｅｌｌ－ａｎａｌｙｓｉｓ／ｒｔｃａ－ａｎａｌｙｚｅｒｓ／ｘｃｅｌｌｉｇｅｎｃｅ－ｒｔｃａ－ｍｐ－ｍｕｌｔｉｐｌｅ－ｐｌａｔｅｓ－７４１２３０）上でＨＥＰＧ２標的細胞とともに培養する。形質導入されたＴ細胞及び標的細胞を９６時間共培養する。標的の殺傷を製造元のプロトコルに従ってリアルタイムで測定する。

【０２３３】

実施例８

実施例９～１２のための材料及び方法

キメラ受容体のクローニング。様々な内因性サイトカイン及び抑制性受容体の結合ドメイン、ＩＬ－９又はＴＮＦＲ１の膜貫通ドメイン、ＩＬ－９受容体のエンドドメイン、並びに／又はＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインをコードするＤＮＡを、様々な構成で、ｐＴＲＰＥ骨格レンチウイルス転移プラスミドにクローニングした。いくつかの受容体を、２Ａリンカー配列を介して抗ＨＥＲ２ ＣＡＲ（４Ｄ５）と共発現させた。４Ｄ５アミノ酸配列は次の通りである：

ＭＤＦＱＶＱＩＦＳＦＬＬＩＳＡＳＶＩＭＳＲＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＮＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＲＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＨＹＴＴＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＲＩＹＰＴＮＧＹＴＲＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＳＲＷＧＧＤＧＦＹＡＭＤＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ＊（配列番号２０４）

【０２３４】

同様に、ＩＬ－２１Ｒ、ＩＬ－１５ｒａ、ＩＬ－４ｒａ、ＩＬ－１０ｒａ、ＩＬ－７ｒａ、ＴＷＥＡＫＲ、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＰＤ１、ＤＣＲ１、ＣＤ４０、Ｆａｓ、Ｄｒ４、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＧＦＢＲ２、ＴＩＧＩＴ、２Ｂ４の結合ドメイン、ＩＬ－９及びＴＮＦＲ１の膜貫通ドメイン、ＩＬ－９受容体のエンドドメイン、ＢＯＸ１／２共通ガンマ鎖ドメインをコードするＤＮＡを、様々な構成で、レンチウイルスベクタ

ーにクローニングした。
【０２３５】
キメラ受容体の表面発現の評価。リポフェクタミン３０００及び５００ｎｇのレンチウイルス発現プラスミドを使用して、キメラ受容体をコードするレンチウイルス転移プラスミドを２９３細胞にトランスフェクトした。２４時間後、キメラ受容体のエクトドメインに特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーにより、細胞表面発現を評価した。初代ヒトＴ細胞にレンチウイルス上清の希釈系列を形質導入することによって初代ヒトＴ細胞上のキメラ受容体の発現を測定し、７２時間後にフローサイトメトリーによって分析した。
【０２３６】
レンチウイルス。初代ヒトＣＤ３＋Ｔ細胞の形質導入のためのレンチウイルスを、転移プラスミド及びパッケージングプラスミドのリポフェクション（リポフェクタミン３０００、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって２９３Ｔ細胞において産生し、超遠心分離によって精製した。組換えＩＬ－７及びＩＬ－１５の存在下でヒトＣＤ３／ＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（３：１のビーズと細胞との比率）で活性化されたＴ細胞を活性化の１日後にレンチウイルスに感染させ、３日目にビーズを除去し、５日目まで増殖させた。
【０２３７】
フローサイトメトリー。レンチウイルスで形質導入した初代ヒトＴ細胞を受容体特異的抗体とともに暗所で室温で２０分間インキュベートし、続いて、ＦＡＣＳｙｍｐｈｏｎｙ　Ａ３フローサイトメーター（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で少なくとも１０，０００の事象を取得することにより、キメラサイトカイン受容体及びキメラ抗原受容体のフローサイトメトリー検出を行った。ＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＢＤＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、データを分析した。５００ｎｇのレンチウイルス発現プラスミドのリポフェクション（リポフェクタミン３０００、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の２４時間後に、キメラサイトカイン受容体及びキメラ抗原受容体を検出するために、一過的にトランスフェクトした２９３Ｔ細胞を同様に処理した。
【０２３８】
ｐＳＴＡＴ検出。リン酸化フロー実験において、形質導入されたヒトＴ細胞をリガンドを添加することによって３７℃で３０分間刺激し、撹拌しながら１．５％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ）で１５分間室温で固定することによって反応を停止した。細胞を洗浄し、氷冷した１００％メタノールで氷上で６０分間透過処理するか、又は－８０℃で一晩保存した。細胞をＦＡＣＳバッファーで洗浄した後、暗所で４℃で１時間、ｐＳＴＡＴ抗体（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で染色した。細胞を洗浄し、ＦＡＣＳｙｍｐｈｏｎｙ　Ａ３フローサイトメーターで分析した。データは平均蛍光強度（ＭＦＩ）を表す。
【０２３９】
ｘＣＥＬＬｉｇｅｎｃｅリアルタイム細胞分析。ｘＣＥＬＬｉｇｅｎｃｅリアルタイム細胞分析（ＲＴＣＡ）アナライザー（Ａｇｉｌｅｎｔ）を使用して、腫瘍細胞の殺傷を評価した。ＳＫＯＶ－３ヒト卵巣腺癌腫瘍細胞を、９６ウェルのｘＣＥＬＬｉｇｅｎｃｅ　Ｅプレート上に１ウェルあたり１０，０００個の細胞で播種した。２４時間後、スイッチ受容体のリガンドとともに４８時間プレインキュベーションしたか又はプレインキュベーションしていない形質導入したＴ細胞を、リガンド刺激を継続しながら又はそれなしに、様々なエフェクターと標的との比率で３つ組で添加した。アッセイの最後に、Ｅプレートの各実験ウェルから上清を採取し、遠心分離して残骸を除去し、すぐに－８０℃で凍結した。
【０２４０】
サイトカインマルチプレックス分析。マルチプレックスサイトカインアッセイキット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用し、製造元のプロトコルに従って、サイトカイン及びケモカインについて試料を分析した。簡潔に述べると、試料を１：２．５のアッセイ希釈バッフ

ァーで希釈し、ＭｉｌｌｉｐｏｒマルチスクリーンＢＶ９６ウェルフィルタープレートに充填した。サイトカイン標準品の連続希釈液を並行して調製し、プレートに添加した。マルチプレックス４２－Ｐｌｅｘサイトカインビーズを３０秒間ボルテックスし、２５μｌを培養上清とともに各ウェルに添加した。次いで、試料をプレートシェーカー上で暗所、室温で２時間６００ｒｐｍで培養した。プレートをＭｉｌｌｉｐｏｒｅマルチスクリーン真空マニホールドに取り付け、５０μｌのアッセイバッファー（ＰＢＳ、ｐＨ７．４、１％　ＢＳＡ、０．０５％　Ｔｗｅｅｎ２０、０．０５％アジ化ナトリウム）で２回洗浄し、各ウェルを７５μｌのアッセイバッファーで再懸濁した。２５μｌのビオチン化抗ヒトマルチサイトカインレポーターを各ウェルに添加した。プレートを暗所、室温で１．５時間、プレートシェーカー上で６００ｒｐｍでインキュベートした。ストレプトアビジンフィコエリスリンをアッセイバッファーに１：１２．５で希釈し、次いで２５μｌを各ウェルに直接添加した。プレートを暗所、室温で３０分間、プレートシェーカー上で６００ｒｐｍでインキュベートした。２５μｌの停止溶液（ＰＢＳ中０．２％（ｖ／ｖ）ホルムアルデヒド、ｐＨ７．４）を各ウェルに添加し、室温で５分間インキュベートした。次いで、プレートを真空マニホールドに取り付け、各ウェルを１２５μＬのアッセイバッファーに再懸濁し、１分間振盪した。アッセイプレートを分析のためにＢｉｏ－Ｐｌｅｘ　Ｌｕｍｉｎｅｘ　２００ＸＹＰ装置に移した。標準曲線の計算に適用される５つのパラメータの曲線フィッティングアルゴリズムを用いたＢｉｏ－Ｐｌｅｘ　Ｍａｎａｇｅｒ６．２ソフトウェアを使用して、サイトカイン濃度を計算した。

【０２４１】

実施例９

キメラスイッチ受容体は細胞表面上に発現されている

キメラスイッチ受容体が正しくフォールディングされて細胞表面で発現することができるかを分析するために、２９３Ｔ細胞をキメラスイッチ受容体をコードするレンチウイルス転移プラスミドで一過的にトランスフェクトした。２４時間後、細胞表面発現をフローサイトメトリーによって評価した。様々な構築物の発現レベルを以下の表４に示す。

【表４】
表４

配列番号	リガンド結合ドメイン	膜貫通ドメイン	細胞内ドメイン	リンカー	発現%形質導入試料	発現%対照試料	%陽性細胞	%二重陽性細胞
配列番号63+CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	45.4	0.031		45.369
配列番号72+CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	16.7	0.5		16.2
配列番号89+CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	G_4S	28.8	0.72		28.08
配列番号90+CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	QP	26.6	0.22		26.38
配列番号91	TIM3	IL9R	IL9R	G_4S	21.5	3.42	18.08	
配列番号93	LAG3	IL9R	IL9R	QP	1.33	0.13	1.2	
配列番号94	LAG3	IL9R	IL9R	G_4S	3.35	2.25	1.1	
配列番号95+CAR+	PD1	IL9R	IL9R	G_4S	18.3	0.49		17.81
配列番号96+CAR+	PD1	IL9R	IL9R	QP	12.2	0.21		11.99
配列番号109	DCR1	IL9R	IL9R	G_4S	26	11.2	14.8	
配列番号110	DCR1	IL9R	IL9R	QP	17.6	7.66	9.94	
配列番号111	CD40	IL9R	IL9R	G_4S	24	1.42	22.58	
配列番号112	CD40	IL9R	IL9R	QP	19.2	0.31	18.89	
配列番号113+CAR+	Fas	IL9R	IL9R	G_4S	22.9	1.1		21.8
配列番号114+CAR+	Fas	IL9R	IL9R	QP	24.9	1.03		23.87
配列番号115	DR4	IL9R	IL9R	G_4S	54.5	34.7	19.8	
配列番号116	DR4	IL9R	IL9R	QP	38.3	21.4	16.9	
配列番号123	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	G_4S	44.9	1.59	43.31	
配列番号124	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	QP	52.2	1.11	51.09	
配列番号153+CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	G_4S	19.2	0.68		18.52
配列番号155	TGFBR2	IL9R	IL9R	G_4S	6.22	0.45	5.77	
配列番号156	TGFBR2	IL9R	IL9R	QP	10.7	0.17	10.53	
配列番号159+CAR+	TIGIT	IL9R	IL9R	G_4S	13.8	0.16		13.64
配列番号160+CAR+	TIGIT	IL9R	IL9R	QP	19.9	0.023		19.877
配列番号165	2B4	IL9R	IL9R	G_4S	30.4	28.5	1.9	
配列番号166	2B4	IL9R	IL9R	QP	18.1	15.3	2.8	
配列番号187	DCR1	TNFR1	IL9R	G_4S	35.3	15.5	19.8	
配列番号188	DCR1	TNFR1	IL9R	QP	47	11.4	35.6	
配列番号189	CD40	TNFR1	IL9R	G_4S	31.1	1.03	30.07	
配列番号190	CD40	TNFR1	IL9R	QP	29	1.45	27.55	
配列番号193	DR4	TNFR1	IL9R	G_4S	65.8	45.3	20.5	
配列番号194	DR4	TNFR1	IL9R	QP	63.7	49.6	14.1	
配列番号200	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	G_4S	29.1	1.31	27.79	
配列番号201	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	QP	47.3	0.95	46.35	

【０２４２】
表４のデータで示されているように、すべての構築物は２９３Ｔ細胞においてある程度の細胞表面発現を示した。これらの結果は、構築物が、エンドサイトーシス輸送が可能であり、かつ、一般的なタンパク質分解に対して耐性を有する、正しくフォールディングされたタンパク質を生成したことを示す。
【０２４３】
次いで、２９３Ｔ細胞において細胞表面発現を示した構築物をレンチウイルスにパッケージングし、ヒト初代Ｔ細胞で力価測定した。形質導入された初代ヒトＴ細胞の発現分析を以下の表５に示す。

【表５－１】

表５

配列番号	リガンド結合ドメイン	膜貫通ドメイン	細胞内ドメイン	リンカー	レンチウイルスの倍数希釈	%陽性Ｔ細胞	%二重陽性Ｔ細胞（二重鎖の平均）	%未染色Ｔ細胞中の陽性Ｔ細胞（二重鎖の平均）	%染色された非形質導入Ｔ細胞中の陽性Ｔ細胞（内因性発現）
配列番号63+CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	2		61	0.46	20.6
					6		39.85		
					18		28.4		
					54		14.8		
					162		4.725		
					486		0.845		
					1458		0.495		
配列番号66	IL15Ra	IL9R	IL9R	N/A	2	63.1		0.2	32.3
					6	60.6			
					18	33.85			
					54	40.6			
					162	39.6			
					486	38			
					1458	36			
配列番号69	IL7Ra	IL9R	IL9R	N/A	2	90.6		1.02	55.5
					6	83.4			
					18	77.25			
					54	66.6			
					162	60.45			
					486	54.4			
					1458	52.8			
配列番号72+CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	2		38.95	0.15	44.6
					6		29.85		
					18		18.1		
					54		10.8		
					162		7.01		
					486		2.915		
					1458		1.41		
配列番号89+CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	G_4S	2		30	N/A	N/A
					6		18.45		
					18		9.895		
					54		3.97		
					162		1.355		
					486		0.635		
					1458		0.485		

【表５－２】

配列番号90 +CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	QP	2		41.3	0.058	0.63
					6		31.5		
					18		20.05		
					54		12.6		
					162		3.06		
					486		1.255		
					1458		0.68		
配列番号91	TIM3	IL9R	IL9R	G_4S	2	83.4		1.71	88.4
					6	84.15			
					18	85.5			
					54	81.8			
					162	88.3			
					486	86.6			
					1458	77			
					4374	84.9			
配列番号95 +CAR+	PD1	IL9R	IL9R	G_4S	2		32.45	0.027	0.64
					6		18.75		
					18		14.45		
					54		6.965		
					162		2.43		
					486		1.19		
					1458		0.88		
配列番号96 +CAR+	PD1	IL9R	IL9R	QP	2		30.5	0.01	85.8
					6		25.1		
					18		12.85		
					54		9.4		
					162		3.31		
					486		1.33		
					1458		0.645		
配列番号109	DCR1	IL9R	IL9R	G_4S	2	77.8		0.033	0.7
					6	60.95			
					18	44.6			
					54	29.45			
					162	13.4			
					486	4.285			
					1458	2.985			
配列番号110	DCR1	IL9R	IL9R	QP	2	89.1		0.059	1.14
					6	74.9			
					18	49.65			
					54	28.9			
					162	15.6			
					486	10.755			
					1458	8.61			

【表５－３】

配列番号111	CD40	IL9R	IL9R	G_4S	2	50.25		0.44	12.1
					6	48.2			
					18	38.1			
					54	40.25			
					162	21.8			
					486	9.285			
					1458	9.3			
配列番号112	CD40	IL9R	IL9R	QP	2	85.05		0.049	3.41
					6	78.2			
					18	62.4			
					54	39.1			
					162	31.75			
					486	13.65			
					1458	12.13			
配列番号113 +CAR+	Fas	IL9R	IL9R	G_4S	2		42.45	N/A	N/A
					6		17.3		
					18		8.735		
					54		4.84		
					162		2.05		
					486		0.98		
					1458		0.625		
配列番号114 +CAR+	Fas	IL9R	IL9R	QP	2		87.15	0.34	98.1
					6		81.25		
					18		71.4		
					54		54.15		
					162		30		
					486		13		
					1458		4.52		
配列番号116	DR4	IL9R	IL9R	QP	2	93.1		0.2	33.9
					6	87.85			
					18	77.75			
					54	63.8			
					162	50.1			
					486	39			
					1458	34.6			
配列番号123	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	G_4S	2	90.9		0.019	68.5
					6	86.45			
					18	77.85			
					54	57.75			
					162	78			
					486	72.45			
					1458	72.5			

【表５－４】

配列番号124	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	QP	2	81.05		0.086	72.7
					6	78.25			
					18	70			
					54	70.75			
					162	71.9			
					486	73.6			
					1458	71.65			
配列番号154 +CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	QP	2		28.2	0.33	1.34
					6		22.4		
					18		10.9		
					54		4.49		
					162		1.635		
					486		1.055		
					1458		1.075		
配列番号155	TGFBR2	IL9R	IL9R	G_4S	2	27.55		0.67	0.68
					6	17.6			
					18	14.14			
					54	4.305			
					162	1.425			
					486	2.1			
					1458	1.6			
配列番号156	TGFBR2	IL9R	IL9R	QP	2	77.45		0.056	68.9
					6	76.8			
					18	70.55			
					54	70.9			
					162	63.45			
					486	67.5			
					1458	71.05			
配列番号171	TWEAKR	IL9R	IL9R	G_4S	2	77.35		0.54	62.8
					6	68.45			
					18	53.65			
					54	46.8			
					162	59.7			
					486	63.4			
					1458	63.75			
配列番号172	TWEAKR	IL9R	IL9R	QP	2	74		0.39	32.9
					6	53.85			
					18	44.9			
					54	47.4			
					162	36.45			
					486	34.75			
					1458	34.1			

【表５－５】

配列番号173	TWEAKR	TNFR1	IL9R	G_4S	2	92.7		0.37	30.5
					6	80.85			
					18	64.65			
					54	46.55			
					162	36.1			
					486	32.95			
					1458	31			
配列番号174	TWEAKR	TNFR1	IL9R	QP	2	87.2		0.29	23.6
					6	68.95			
					18	47.75			
					54	37.15			
					162	30			
					486	25.7			
					1458	26.75			
配列番号187	DCR1	TNFR1	IL9R	G_4S	2	86.65		0.16	4.81
					6	70.25			
					18	50.15			
					54	29			
					162	19.8			
					486	6.475			
					1458	3.325			
配列番号188	DCR1	TNFR1	IL9R	QP	2	63.85		0.02	8.63
					6	60.8			
					18	48.65			
					54	35.7			
					162	15.08			
					486	14.7			
					1458	8.65			
配列番号189	CD40	TNFR1	IL9R	G_4S	2	91.05		0.079	11.9
					6	79			
					18	55.8			
					54	24.3			
					162	20.55			
					486	10.65			
					1458	10.365			
配列番号190	CD40	TNFR1	IL9R	QP	2	58.15		0.32	34
					6	56.3			
					18	53.5			
					54	48.5			
					162	38.65			
					486	33.15			
					1458	31.3			

【表５－６】

配列番号193	DR4	TNFR1	IL9R	G_4S	2	86		0.22	40
					6	69.3			
					18	61			
					54	50.3			
					162	48.85			
					486	47			
					1458	43.2			
配列番号194	DR4	TNFR1	IL9R	QP	2	87		0.089	60.6
					6	84.3			
					18	83.4			
					54	84.15			
					162	75.6			
					486	74			
					1458	64.85			
配列番号200	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	G_4S	2	96.95		1.84	93.6
					6	95.35			
					18	93.65			
					54	94.25			
					162	92.7			
					486	91.65			
					1458	92			
配列番号201	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	QP	2	95.85		0.39	92.8
					6	96.2			
					18	94.15			
					54	93.5			
					162	94.15			
					486	92.1			
					1458	93.8			

【０２４４】

上記の表５に示されるように、すべての構築物に対してレンチウイルスが成功裡に生成され、形質導入された初代ヒトＴ細胞は少なくともある程度の細胞表面発現を示した。ウイルス形質導入に対するそれらの一般的な耐性及びフォールディングされたタンパク質の応答（ＵＰＲ）に対する感受性にもかかわらず［Ｌｏｐｅｚ－Ｓｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｃａｎｃｅｒ－ｉｎｄｕｃｅｄ Ｅｎｄｏｐｌａｓｍｉｃ Ｒｅｔｉｃｕｌｕｍ Ｓｔｒｅｓｓ ｉｎ Ｔ Ｃｅｌｌｓ Ｓｕｂｖｅｒｔｓ Ｉｍｍｕｎｏｓｕｒｖｅｉｌｌａｎｃｅ，” Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ２８（６）：８０３－８０５（２０１８）；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｒｏｌｅｓ ｏｆ Ｅｎｄｏｐｌａｓｍｉｃ Ｒｅｔｉｃｕｌｕｍ Ｓｔｒｅｓｓ ｉｎ Ｂａｌａｎｃｉｎｇ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ａｎｄ Ｔｏｌｅｒａｎｃｅ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ：Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｏｐｐｏｒｔｕｎｉｔｉｅｓ，” Ｆｒｏｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｖｏｌｕｍ １０，Ａｒｔｉｃｌｅ ３１５４］、構築物は、エンドサイトーシス輸送が可能であり、かつ、初代Ｔ細胞における一般的なタンパク質分解に耐性のある、正しくフォールディングされたタンパク質を生成した。

【０２４５】

実施例１０

キメラスイッチ受容体の発現はＳＴＡＴ受容体のリン酸化をもたらす

次いで、いくつかの構築物をＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、及び／又はＳＴＡＴ５のリン酸化を誘導する能力について試験した。簡潔に述べると、初代ヒトＴ細胞を配列番号６３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）、配列番号６６（ＩＬ　１５Ｒａ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ）、配列番号７２＋ＣＡＲ＋（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）、又は配列番号１５３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ１０Ｒａ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）のスイッチ受容体をコードするレンチウイルスベクターで形質導入した。配列番号６３＋ＣＡＲ＋で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は２００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２１で３０分間刺激した。配列番号６６で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は２００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１５で３０分間刺激した。配列番号７２＋ＣＡＲ＋で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は２００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－４で３０分間刺激した。配列番号１５３＋ＣＡＲ＋で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は２００ｎｇ／ｍＬＩのＬ－４で３０分間刺激した。刺激対未刺激のリガンドのｇＭＦＩの倍数増加を計算し、図１に示す。

【０２４６】

図１に示されるように、すべての構築物は、リガンドで刺激した場合にＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、及びＳＴＡＴ５のリン酸化を誘導した。リガンド媒介リン酸化によるＳＴＡＴファミリーメンバーの活性化は、Ｔ細胞のエフェクター機能、分極、及び増殖の利点をもたらすと考えられる。

【０２４７】

実施例１１

キメラスイッチ受容体を発現する初代Ｔ細胞は増強された腫瘍細胞殺傷を示す

次いで、リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用して、本開示のキメラスイッチ受容体を発現する細胞がリガンドに曝露された場合に増加した細胞傷害性を示すどうかを分析した。図２～４に示されるように、リガンド刺激した際に、配列番号６３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）（図２）、配列番号７２＋ＣＡＲ＋（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）（図３）、又は配列番号１１３＋ＣＡＲ＋（Ｆａｓ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）（図４）のいずれかを発現する細胞は、リガンドで前処理したときに、未形質導入の刺激細胞と比較して、ＨＥＲ２を発現するＳＫＯＶ－３ヒト卵巣腺癌細胞の殺傷の増加を示した。リガンド刺激後のＳＴＡＴ転写因子の観察された活性化と一致して、ハイブリッドＩＬ９Ｒ受容体で形質導入されたＴ細胞は、刺激していない対照よりも殺傷力の向上を示した。配列番号１１３の場合、天然リガンド（ＴＮＦＳＦ６）の存在によってアッセイにおけるバックグラウンドの殺傷が増加することに注意すべきである。そう言った上で、外因性リガンドの添加により、対照群よりもＴ細胞殺傷が増強される。

【０２４８】

実施例１２

キメラスイッチ受容体を発現する初代Ｔ細胞は、増加したサイトカイン及びケモカイン活性を示す

次いで、配列番号６３＋ＣＡＲ＋（ＩＬ２１Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）（図５）又は配列番号７２＋ＣＡＲ＋（ＩＬ４Ｒ　ＥＣＤ＋ＩＬ９Ｒ　ＴＭ＋ＩＬ９Ｒ　ＩＣＤ及びＣＡＲ　４Ｄ５）（図６）のいずれかで形質導入した初代ヒトＴ細胞の培養上清をサイトカイン及びケモカインの存在について分析した。実施例１１のリアルタイム細胞傷害性アッセイの前にリガンドで刺激した細胞（１番目のバー、「前」）、実施例１１のリアルタイム細胞傷害性アッセイ中にリガンドで刺激した細胞（２番目のバー、「後」）、又は実施例１１のリアルタイム細胞傷害性アッセイの両方の時点で刺激した細胞（３番目のバー、「両方」）から上清を採取した。刺激なしの場合に対する増加率を計算し、図５及び６に示す。図５及び図６に示されるように、ＩＦＮ

ｇ、ＦＧＦ２、ＧＭＣＳＦ、ＩＬ－３、ＩＬ－６、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ａ、及びＲＡＮＴＥＳなどのいくつかのサイトカイン及びケモカインは産生の増加を示した。リガンド刺激後（「前」、「後」、又は「両方」のいずれか）に生成されるサイトカインの量及び質は、ハイブリッドＩＬ９Ｒの関与によるＴ細胞応答の大きな向上を示す。さらに、サイトカイン応答のパターンは、対照群と比較して、リガンド刺激後に１型分極化の増加を示す。

【０２４９】

図７～１９は同じ実験からの結果を示すが、データは上記の各実験条件についてサイトカイン又はケモカインの濃度（ｐｇ．ｍＬ）で示されている。同様に、リガンド刺激後（「前」、「後」、又は「両方」のいずれか）に産生されるサイトカインの量及び質は、ハイブリッドＩＬ９Ｒの関与によるＴ細胞応答の大きな向上を示し、サイトカイン応答のパターンは、対照群と比較して、リガンド刺激後に１型分極化の増加を示す。

【０２５０】

非公式の配列表

配列番号63

IL21r/IL9R

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATY

TCHMDVFHFMADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWR

SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSYELQ

VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号64

IL21r/IL9R/IL7RaTM

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATY

TCHMDVFHFMADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWR

SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSYELQ

VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKEPILLTISILSFFSVALLVILACVLWVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号65

IL21r/IL9R/IL2RbTM

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATY

TCHMDVFHFMADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWR

SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSYELQ

VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKE IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLL

I VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TF

配列番号66

IL15r-alpha/IL9R

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS
LKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS
QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSS
SSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAW
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号67

IL15r-alpha/IL9R/IL7RaTM

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS
LKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS
QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT PI
LLTISILSFFSVALLVILACVLW
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号68

IL15r-alpha/IL9R/IL2RbTM

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS
LKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS
QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT IP
WLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLI VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGA
HGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPG
NLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNN
YCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRP
GLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号69

IL7r-alpha /IL9R

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV
KCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKL
QPAAM
YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGEMDLIPPWGWPGNTLVAVSIF

LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLL
SQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYG
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQ
GMLLPSVLSKARSWTF

配列番号70

IL7r-alpha /IL9R/IL7RaTM

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV
KCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKL
QPAAM
YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGEMD PILLTISILSFFSVALLVIL
ACVLW
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号71

IL7r-alpha /IL9R/IL2RbTM

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV
KCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKL
QPAAM
YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGEMD IPWLGHLLVGLSGAFGFI
ILVYLLI VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTF

配列番号72

IL4r-alpha/IL9R

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGG
AGCV
CHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN
PYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA
QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLF
KLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPG
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSK
ARSWTF

配列番号73

IL4r-alpha/IL9R/IL7RaTM

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGG
AGCV

CHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN
PYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA
QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH PILLTISILSFFSVALLVILACVLW
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号74

IL4r-alpha/IL9R/IL2RbTM

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGG
AGCV
CHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN
PYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA
QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLI VKRI
FYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIP
ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号75

IL2r-beta Ectodomain /IL9R

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ
ASWAC
NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ
YEF
QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGC
TEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWH
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLL
PSVLSKARSWTF

配列番号76

IL2r-beta Ectodomain /IL9R/IL7RaTM

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ
ASWAC
NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ
YEF
QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT PILLTISILSFFSVALLVILACVL
W
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS

GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F
配列番号77
IL2r-beta Ectodomain /IL9R/IL2RbTM
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ
ASWAC
NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQ
YEF
QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVY
LLI VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKAR
SWTF
配列番号78
IL2r-alpha Ectodomain/IL9R
ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ
CTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE
RIYH
FVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQA
SPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQLIPPWGWPGNTLVAVSIFL
LLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLS
QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLP
AGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTF
配列番号79
IL2r-alpha Ectodomain/IL9R/IL7RaTM
ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ
CTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE
RIYH
FVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQA
SPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ PILLTISILSFFSVALLVIL
ACVLW
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F
配列番号80
IL2r-alpha Ectodomain/IL9R/IL2RbTM
ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ
CTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE

RIYH
FVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQA
SPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ IPWLGHLLVGLSGAFGFII
LVYLLI VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTF
配列番号81
ILT5/IL9R/cGC-F
GPFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSQEAQEYRLHKEGSPEPLDRNNPLEPKN
KARF
SIPSMTEHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLEMVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGN
MTLR
CGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQQLHSRGFQALFPVGPVTPSHRWRFTCYYY
YTNT
PWVWSHPSDPLEILPSGVSRKPSLLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEG
ERD
FLQRPGQQPQAGLSQANFTLGPVSPSNGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNILMAG
QIYD
TVSLSAQPGPTVASGENVTLLCQSWWQFDTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHKYQA
EFPM
SPVTSAHAGTYRCYGSYSSNPHLLSHPSEPLELVVSGHSGGSSLPPTGPPSTPGLGRY
LELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号82
ILT5/IL9R/cGC-S
GPFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSQEAQEYRLHKEGSPEPLDRNNPLEPKN
KARF
SIPSMTEHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLEMVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGN
MTLR
CGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQQLHSRGFQALFPVGPVTPSHRWRFTCYYY
YTNT
PWVWSHPSDPLEILPSGVSRKPSLLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEG
ERD
FLQRPGQQPQAGLSQANFTLGPVSPSNGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNILMAG
QIYD
TVSLSAQPGPTVASGENVTLLCQSWWQFDTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHKYQA
EFPM
SPVTSAHAGTYRCYGSYSSNPHLLSHPSEPLELVVSGHSGGSSLPPTGPPSTPGLGRY
LELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG

VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号83

ILT3/IL9R/cGC-F

QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGNSVTIWCQGTLEAREYRLDKEESPAPWDRQNPLEP
KNKA
RFSIPSMTEDYAGRYRCYYRSPVGWSQPSDPLELVMTGAYSKPTLSALPSPLVTSGK
SVT
LLCQSRSPMDTFLLIKERAAHPLLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPVTSVHGGTYRCFSS
HGF
SHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRSVSTAAGPEDQPLMPTGSVPHSGLRRHW
E LIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSV
HNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号84

ILT3/IL9R/cGC-S

QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGNSVTIWCQGTLEAREYRLDKEESPAPWDRQNPLEP
KNKA
RFSIPSMTEDYAGRYRCYYRSPVGWSQPSDPLELVMTGAYSKPTLSALPSPLVTSGK
SVT
LLCQSRSPMDTFLLIKERAAHPLLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPVTSVHGGTYRCFSS
HGF
SHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRSVSTAAGPEDQPLMPTGSVPHSGLRRHW
ELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSV
HNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号85

ILT4 IL9R/cGC-F

QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPVTLSCQGSLEAQEYRLYREKKSASWITRIRPELVK
NG
QFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGG
RVT
LQCESQVAFGGFILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWSHRCYG
YDL
NSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYK
EGE
RDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSECSAPSDPLDILIT
GQI
RGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQ
AEF
PMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSDPYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGP

ED
QPLTPTGSDPQSGLGRHLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKR
IFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQE
ATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQ
EDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFG
GGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号86
ILT4 IL9R/cGC-S
QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPVTLSCQGSLEAQEYRLYREKKSASWITRIRPELVK
NG
QFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGG
RVT
LQCESQVAFGGFILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWSHRCYG
YDL
NSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYK
EGE
RDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSECSAPSDPLDILIT
GQI
RGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQ
AEF
PMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSDPYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGP
ED
QPLTPTGSDPQSGLGRHLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKR
IFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQE
ATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQ
EDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQ
PQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSER
LCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号87
ILT2 IL9R/cGC-F
GHLPKPTLWAEPGSVITQGSPVTLRCQGGQETQEYRLYREKKTALWITRIPQELVKK
GQF
PIPSITWEHAGRYRCYYGSDTAGRSESSDPLELVVTGAYIKPTLSAQPSPVVNSGGNV
IL
QCDSQVAFDGFSLCKEGEDEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPSRRWWYRCYA
YDSN
SPYEWSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSVQPGPIVAPEETLTLQCGSDAGYNRFVLYKD
GER
DFLQLAGAQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILIAG
QFY
DRVSLSVQPGPTVASGENVTLLCQSQGWMQTFLLTKEGAADDPWRLRSTYQSQKY
QAEFP
MGPVTSAHAGTYRCYGSQSSKPYLLTHPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPE
DQP
LTPTGSDPQSGLGRHLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW

APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGS
GGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC
LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号88

ILT2 IL9R/cGC-S

GHLPKPTLWAEPGSVITQGSPVTLRCQGGQETQEYRLYREKKTALWITRIPQELVKK
GQF
PIPSITWEHAGRYRCYYGSDTAGRSESSDPLELVVTGAYIKPTLSAQPSPVVNSGGNV
IL
QCDSQVAFDGFSLCKEGEDEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPSRRWWYRCYA
YDSN
SPYEWSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSVQPGPIVAPEETLTLQCGSDAGYNRFVLYKD
GER
DFLQLAGAQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILIAG
QFY
DRVSLSVQPGPTVASGENVTLLCQSQGWMQTFLLTKEGAADDPWRLRSTYQSQKY
QAEFP
MGPVTSAHAGTYRCYGSQSSKPYLLTHPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPE
DQP
LTPTGSDPQSGLGRHLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQ
PQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVS
EIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号89

CTLA4 IL9R/cGC-F

KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMM
GNEL
TFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVID
PE
PCPDSDLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQ
PLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWK
SVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPP
DSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGL
ETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGS
ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGG
ALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号90

CTLA4 IL9R/cGC-S

KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMM
GNEL
TFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVID
PE
PCPDSDLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQ
PLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWK
SVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPP
DSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGL

ETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERT
MPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号91
TIM3/IL9R/cGC-F
SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY
WTSR
YWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPT
RQ
RDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATI
RI
GLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSV
HNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号92
TIM3/IL9R/cGC-S
SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY
WTSR
YWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPT
RQ
RDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATI
RI
GLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSV
HNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号93
LAG3/IL9R/cGC-S
LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGH
PLAP
GPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRA
DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPAS
VHW
FRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLT
VLGL
EPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLR
LED
VSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERF
VW
SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSG
RAP
GALPAGHLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF

FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGA
LGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号94

LAG3/IL9R/cGC-F

LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGH
PLAP

GPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRA

DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPAS
VHW

FRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLT
VLGL

EPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLR
LED

VSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERF
VW

SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSG
RAP

GALPAGHLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPK
GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号95

PD1/IL9R/cGC-F

FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLK
VQH

SSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYN
KIN

QRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLR

INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERLIPPWGWPGNTLVAVSIF
LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLL
SQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYG
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQ
GMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGS ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号96

PD1/IL9R/cGC-S

FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLK
VQH

SSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYN

KIN
QRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLR
INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERLIPPWGWPGNTLVAVSIF
LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLL
SQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYG
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQ
GMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWS
GVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号97
OPG/IL9R/cGC-F
ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECL
YCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTV
CKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTL
CEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWK
HQN
KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKAC
KP
SDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLY
QKLFLEMIGNQVQSVKISCLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRI
FYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIP
ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGG
GGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSE
RLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号98
OPG/IL9R/cGC-S
ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECL
YCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTV
CKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTL
CEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWK
HQN
KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKAC
KP
SDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLY
QKLFLEMIGNQVQSVKISCLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRI
FYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIP

ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQP
QPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERL
CLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号99

TACI/IL9R/cGC-F

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICN
HQSQR
TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPEL
RR
QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS LIPPWGWPGNT
LVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAH
GAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGN
LSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNY
CALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPG
LHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEY
HGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAP
PCYTLKPET

配列番号100

TACI/IL9R/cGC-S

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICN
HQSQR
TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPEL
RR
QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS LIPPWGWPGNT
LVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAH
GAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGN
LSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNY
CALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPG
LHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

配列番号101

BCMA/IL9R/cGC-F

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNALIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTL
KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号102

BCMA/IL9R/cGC-S

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNALIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNL
EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ

HSPYWAPPCYTLKPET

配列番号103

NGFR/IL9R/cGC-F

KEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE
CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST
APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPPWGWPGNTLVA
VSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

配列番号104

NGFR/IL9R/cGC-S

KEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE
CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST
APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPPWGWPGNTLVA
VSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

配列番号105

EDAR/IL9R/cGC-F

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGG
YQI
CRRHKDCEGFFRATVLTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK
ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATALIPPWGWPGNTLVAVS
IFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGV
LLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSED
VLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGC
YGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDL
QGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号106

EDAR/IL9R/cGC-S

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGG

YQI
CRRHKDCEGFFRATVLTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK
ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATALIPPWGWPGNTLVAVS
IFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGV
LLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSED
VLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGC
YGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDL
QGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAW
SGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKP
ET
配列番号107
DCR2（TNFRSF10D）/IL9R/cGC-F
ATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR
SDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGC
TEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWH
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLL
PSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号108
DCR2（TNFRSF10D）/IL9R/cGC-S
ATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR
SDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGC
TEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWH
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLL
PSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSK
GLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号109
DCR1（TNFRSF10C）/IL9R/cGC-F
ATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD
DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP
APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPALIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVL

SKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号110
DCR1（TNFRSF10C）/IL9R/cGC-S
ATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD
DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP
APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPALIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVL
SKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAE
SLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号111
CD40/IL9R/cGC-F
EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH
KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD
TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号112
CD40/IL9R/cGC-S
EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH
KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD
TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLE
DLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET
配列番号113
FAS/IL9R/cGC-F
QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC
QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH

CDP
CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFK
LSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKAR
SWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号114
FAS/IL9R/cGC-S
QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC
QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP
CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFK
LSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKAR
SWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号115
DR4/IL9R/cGC-F
ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS
PRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG
ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM
CRKCSRGCPRGMVKVKDCTPWSDIECVHKESGNGHNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLL
LTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQ
DCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPA
GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET
配列番号116
DR4/IL9R/cGC-S
ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS
PRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG
ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM
CRKCSRGCPRGMVKVKDCTPWSDIECVHKESGNGHNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLL
LTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQ
DCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPA
GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG

MLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号117
DR6/IL9R/cGC-F
QPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR
HEN
GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVR
KKGT
ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST
SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS
ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH
KHFDINEHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPK
GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号118
DR6/IL9R/cGC-S
QPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR
HEN
GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVR
KKGT
ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST
SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS
ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH
KHFDINEHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGA
LGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号119
DR5/IL9R/cGC-F
ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLF
CLR
CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCT
PWSD
IECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL

SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVS
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号120
DR5/IL9R/cGC-S
ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLF
CLR
CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCT
PWSD
IECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号121
DR3/IL9R/cGC-F
QGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFLA
WENH
HNSECARCQACDEQASQVALENCSAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQP
CLDC
GALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSS
SSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAW
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPT
LKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGAS
PCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号122
DR3/IL9R/cGC-S
QGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFLA
WENH
HNSECARCQACDEQASQVALENCSAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQP
CLDC
GALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSS
SSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAW
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKN
LEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCN
QHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号123
TNFRSF1B/IL9R/cGC-F
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK

CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSS
SSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAW
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPT
LKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGAS
PCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号124

TNFRSF1B/IL9R/cGC-S
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK
CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSS
SSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAW
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKN
LEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCN
QHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号125

TNFRSF1/IL9R/cGC-F
LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECES
GSF
TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC
LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG
TTLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号126

TNFRSF1/IL9R/cGC-S
LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECES
GSF
TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC
LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG
TTLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS

VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号127

BMPR1B/IL9R/cGC-F

KKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSG
CLG

LEGSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号128

BMPR1B/IL9R/cGC-S

KKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSG
CLG

LEGSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLE
DLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET

配列番号129

BMPR1A/IL9R/cGC-F

QNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPEDTLPFLKCYCSGHCPDDAINNTCITN
GHCF

AIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQYLQPTLPP
VVI

GPFFDGSIRLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPK
GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号130

BMPR1A/IL9R/cGC-S

QNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPEDTLPFLKCYCSGHCPDDAINNTCITN
GHCF

AIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQYLQPTLPP
VVI

GPFFDGSIRLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMF

FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGA
LGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号131
BMPR2/IL9R/cGC-F
SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQG
CWS
HIGDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPH
SFN
RDETLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPL
YSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSV
ALEEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDS
EGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLET
QQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSER
TMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGAL
GEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号132
BMPR2/IL9R/cGC-S
SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQG
CWS
HIGDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPH
SFN
RDETLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPL
YSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSV
ALEEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDS
EGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLET
QQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号133
CSF3R/IL9R/cGC-F
ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIIKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLSDGT
QE
SIITLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLIC
QW
EPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGI
WVQ
AENALGTSMSPQLCLDPMDVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWEPWQPG
LHINQ
KCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGHWSD
WSPS
LELRTTERAPTVRLDTWWRQRQLDPRTVQLFWKPVPLEEDSGRIQGYVVSWRPSG
QAGAI
LPLCNTTELSCTFHLPSEAQEVALVAYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARD
PHS
LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLKENIRPFQL
YEIIV

TPLYQDTMGPSQHVYAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPELGKSPL
THYTI
FWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGATNSTVLTLMTLTP
EGS
ELHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVA
LEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSE
GSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQ
QGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERT
MPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号134
CSF3R/IL9R/cGC-S
ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIIKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLSDGT
QE
SIITLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLIC
QW
EPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGI
WVQ
AENALGTSMSPQLCLDPMDVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWEPWQPG
LHINQ
KCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGHWSD
WSPS
LELRTTERAPTVRLDTWWRQRQLDPRTVQLFWKPVPLEEDSGRIQGYVVSWRPSG
QAGAI
LPLCNTTELSCTFHLPSEAQEVALVAYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARD
PHS
LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLKENIRPFQL
YEIIV
TPLYQDTMGPSQHVYAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPELGKSPL
THYTI
FWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGATNSTVLTLMTLTP
EGS
ELHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVA
LEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSE
GSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQ
QGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPR
IPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPG
ASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号135
CSF1R/IL9R/cGC-F
IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNATF
QNT
GTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLE
AGVS
LVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSISIRLKVQ
KVI
PGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDVFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNR
YQK

VLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSEQNLIQEVTV
GEGL
NLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSE
AGRY
SFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLLCAASGYPQPNVTWLQCSG
HTD
RCDEAQVLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGS
WAFI
PISAGAHTHPPDEFLFTPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGS
GGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC
LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号136

CSF1R/IL9R/cGC-S

IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNATF
QNT
GTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLE
AGVS
LVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSISIRLKVQ
KVI
PGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDVFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNR
YQK
VLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSEQNLIQEVTV
GEGL
NLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSE
AGRY
SFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLLCAASGYPQPNVTWLQCSG
HTD
RCDEAQVLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGS
WAFI
PISAGAHTHPPDEFLFTPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQ
PQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVS
EIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号137

VEGF Receptor 1/IL9R/cGC-F

SKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGR
NGK
QFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT
CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQ
MTW
SYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVN
TSV

HIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARY
LTR
GYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYP
L
GSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIE
SIT
QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLE
KM
PTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTI
MNV
SLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHA
NG
VPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSA
YL
TVQGTSDKSNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSP
AMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGP
ARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLT
RPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCD
HQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSG
GGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIP
PKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号138

VEGF Receptor 1/IL9R/cGC-S

SKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGR
NGK
QFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT
CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQ
MTW
SYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVN
TSV
HIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARY
LTR
GYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYP
L
GSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIE
SIT
QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLE
KM
PTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTI
MNV
SLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHA
NG
VPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSA
YL
TVQGTSDKSNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSP
AMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGP
ARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLT
RPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCD
HQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQ

PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKG
GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号139
VEGF Receptor 2/IL9R/cGC-F
ASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEV
TEC
SDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVY
IT
ENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGM
VF
CEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGID
FN
WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNS
TFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTI
KA
GHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQY
GT
TQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGN
KIEV
NKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQP
DM
QPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNAT
MFSN
STNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQ
TTS
IGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTC
QA
CSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号140
VEGF Receptor 2/IL9R/cGC-S
ASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEV
TEC
SDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVY
IT
ENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGM
VF
CEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGID
FN
WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNS
TFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTI
KA
GHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQY

GT
TQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGN
KIEV
NKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQP
DM
QPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNAT
MFSN
STNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQ
TTS
IGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTC
QA
CSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号141
VEGF Receptor 3/IL9R/cGC-S
YSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVV
RDC
EGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFIN
KPD
TLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLH
DALYL
QCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSG
VTF
DWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFR
ESTE
VIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSP
HAL
VLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQA
LT
CTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAV
NPIESL
DTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIE
SKP
SEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPL
AASL
EEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLT
QNL
TDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREE
DAG
RYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVL
SKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAE

SLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号142
VEGF Receptor 3/IL9R/cGC-F
YSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVV
RDC
EGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFIN
KPD
TLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLH
DALYL
QCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSG
VTF
DWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFR
ESTE
VIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSP
HAL
VLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQA
LT
CTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAV
NPIESL
DTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIE
SKP
SEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPL
AASL
EEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLT
QNL
TDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREE
DAG
RYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVL
SKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号143
Activin R1A ectodomain/IL9R/cGC-F
MEDEKPKVNPKLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCFQVYEQ
GKMT
CKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET
配列番号144
Activin R1A ectodomain/IL9R/cGC-S
MEDEKPKVNPKLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCFQVYEQ
GKMT

CKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号145

Activin R1B ectodomain/IL9R/cGC-F

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAG
KPFY
CLSSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

配列番号146

Activin R1B ectodomain/IL9R/cGC-S

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAG
KPFY
CLSSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号147

Activin R1C ectodomain/IL9R/cGC-F

LSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSS
NNV
TKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPMELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPT
YLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGT
PQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTE
WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVS
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号148

Activin R1C ectodomain/IL9R/cGC-S

LSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSS
NNV
TKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPMELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPT
YLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGT
PQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTE

WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号149

Activin R2B ectodomain/IL9R/cGC-F

SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK
GCW
LDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPTL
LTLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号150

Activin R2B ectodomain/IL9R/cGC-S

SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK
GCW
LDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPTL
LTLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号151

Activin R2A ectodomain/IL9R/cGC-F

AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ
GCW
LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPL
IPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHN
GNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEE
QEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVA
WVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号152

Activin R2A ectodomain/IL9R/cGC-S

AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ
GCW
LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPL
IPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHN
GNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEE
QEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVA
WVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTL

KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号153
IL10R-alpha/IL9R/cGC-F
HGTELPSPPSVWFEAEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTL
SY
DLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNG
FILG
KIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVG
EF
CVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTRQYFTVTNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVS
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号154
IL10R-alpha/IL9R/cGC-S
HGTELPSPPSVWFEAEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTL
SY
DLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNG
FILG
KIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVG
EF
CVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTRQYFTVTNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号155
TGFBR2 ectodomain/IL9R/cGC-F
TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK
PQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS
SDE
CNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号156
TGFBR2 ectodomain/IL9R/cGC-S
TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK
PQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS

SDE
CNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号157
TGFBR1 ectodomain/IL9R/cGC-F
LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVCAPSSK
TG
SVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVELLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGP
TYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAG
TPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTE
WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVS
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号158
TGFBR1 ectodomain/IL9R/cGC-S
LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVCAPSSK
TG
SVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVELLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGP
TYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAG
TPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTE
WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号159
TIGIT/IL9R/cGC-F
MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHIS
PSF
KDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARF
QIPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号160
TIGIT/IL9R/cGC-S
MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHIS
PSF
KDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARF
QIPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS

RSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号161

FCGR2B/IL9R/cGC-F

TPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHTQPSY
RFK
ANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRCHSWKDK
PLVK
VTFFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLYSSKPVTITVQAPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTL
KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号162

FCGR2B/IL9R/cGC-S

TPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHTQPSY
RFK
ANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRCHSWKDK
PLVK
VTFFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLYSSKPVTITVQAPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNL
EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ
HSPYWAPPCYTLKPET

配列番号163

FCGR1/IL9R/cGC-F

QVDTTKAVITLQPPWVSVFQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTSTPSYRI
TSA
SVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIHRGWLLLQVSSRVFTEGEPLALRCHAWKDKLV
YNV
LYYRNGKAFKFFHWNSNLTILKTNISHNGTYHCSGMGKHRYTSAGISVTVKELFPAP
VLN
ASVTSPLLEGNLVTLSCETKLLLQRPGLQLYFSFYMGSKTLRGRNTSSEYQILTARRE
DS
GLYWCEAATEDGNVLKRSPELELQVLGLQLPTPVWFHLIPPWGWPGNTLVAVSIFL
LLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLS
QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLP
AGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

配列番号164
FCGR1/IL9R/cGC-S
QVDTTKAVITLQPPWVSVFQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTSTPSYRI
TSA
SVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIHRGWLLLQVSSRVFTEGEPLALRCHAWKDKLV
YNV
LYYRNGKAFKFFHWNSNLTILKTNISHNGTYHCSGMGKHRYTSAGISVTVKELFPAP
VLN
ASVTSPLLEGNLVTLSCETKLLLQRPGLQLYFSFYMGSKTLRGRNTSSEYQILTARRE
DS
GLYWCEAATEDGNVLKRSPELELQVLGLQLPTPVWFHLIPPWGWPGNTLVAVSIFL
LLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLS
QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLP
AGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号165
2B4/IL9R/cCG-F
CQGSADHVVSISGVPLQLQPNSIQTKVDSIAWKKLLPSQNGFHHILKWENGSLPSNT
SND
RFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLPDKVEKPRL
QG
QGKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLDEEVDINGTHTYT
CNV
SNPVSWESHTLNLTQDCQNAHQEFRFWPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLL
FKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPG
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSK
ARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLA
ESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号166
2B4/IL9R/cCG-S
CQGSADHVVSISGVPLQLQPNSIQTKVDSIAWKKLLPSQNGFHHILKWENGSLPSNT
SND
RFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLPDKVEKPRL
QG
QGKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLDEEVDINGTHTYT
CNV
SNPVSWESHTLNLTQDCQNAHQEFRFWPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLL
FKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPG
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSK
ARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号167
LAIR1/IL9R/cGC-F
QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP

SE
SEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAG
PT
QRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号168
LAIR1/IL9R/cGC-S
QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP
SE
SEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAG
PT
QRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号169
CD5/IL-9R/cGC-F
RLSWYDPDFQARLTRSNSKCQGQLEVYLKDGWHMVCSQSWGRSSKQWEDPSQASK
VCQRL
NCGVPLSLGPFLVTYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLEPQKTTPPT
TR
PPPTTTPEPTAPPRLQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEAQDKTQDLENFLC
NNL
QCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSCTSLEHCFRKIKPQKSGR
VLA
LLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAALCDSSSARSSLRWEEVCREQQC
GSV
NSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELWERNSYCKKVFVTCQDPNPLIPPWGWP
GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWM
GAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRL
PGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNN
NNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHC
QRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLED
LVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS
PYWAPPCYTLKPET
配列番号170
CD5/IL-9R/cGC-S
RLSWYDPDFQARLTRSNSKCQGQLEVYLKDGWHMVCSQSWGRSSKQWEDPSQASK
VCQRL
NCGVPLSLGPFLVTYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLEPQKTTPPT
TR
PPPTTTPEPTAPPRLQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEAQDKTQDLENFLC

NNL
QCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSCTSLEHCFRKIKPQKSGR
VLA
LLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAALCDSSSARSSLRWEEVCREQQC
GSV
NSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELWERNSYCKKVFVTCQDPNPLIPPWGWP
GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWM
GAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRL
PGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNN
NNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHC
QRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVT
EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW
APPCYTLKPET
配列番号171
TWEAKR/IL9R/cGC-F
EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTL
KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号172
TWEAKR/IL9R/cGC-S
EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNL
EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ
HSPYWAPPCYTLKPET
配列番号173
TWEAKR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPVLL
PLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET
配列番号174
TWEAKR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPVLL
PLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED

LQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

配列番号175

OPG/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECL
YCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTV
CKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTL
CEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWK
HQN
KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKAC
KP
SDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLY
QKLFLEMIGNQVQSVKISCLVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPK
GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号176

OPG/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECL
YCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTV
CKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTL
CEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWK
HQN
KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKAC
KP
SDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLY
QKLFLEMIGNQVQSVKISCLVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMF
FQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGA
LGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号177

TACI/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICN
HQSQR
TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPEL

RR
QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS VLLPLVIFFGLC
LLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVS
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号178
TACI/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICN
HQSQR
TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPEL
RR
QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS VLLPLVIFFGLC
LLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号179
BCMA/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET
配列番号180
BCMA/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET
配列番号181
NGFR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
KEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE
CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST
APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNVLLPLVIFFGLCLLSL

LFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号182

NGFR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

KEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE

CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE
CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST
APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNVLLPLVIFFGLCLLSL
LFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAES
LQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号183

EDAR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGG
YQI
CRRHKDCEGFFRATVLTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK
ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATAVLLPLVIFFGLCLLSLL
FIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号184

EDAR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGG
YQI
CRRHKDCEGFFRATVLTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK
ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATAVLLPLVIFFGLCLLSLL
FIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAES
LQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号185

DCR2（TNFRSF10D）/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL

PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR
SDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号186
DCR2（TNFRSF10D）/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
ATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR
SDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY
VKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号187
DCR1（TNFRSF10C）/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
ATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD
DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP
APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPAVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRI
FYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIP
ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGG
GGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSE
RLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
配列番号188
DCR1（TNFRSF10C）/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
ATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD
DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP
APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPAVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRI
FYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIP

ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQP
QPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERL
CLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号189

CD40/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH
KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD
TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRVLLP
LVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

配列番号190

CD40/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH
KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD
TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRVLLP
LVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

配列番号191

FAS/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC
QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP
CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQN
VPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALL
TCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP
TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACG
LSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGG
GGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLV
SEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号192

FAS/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC
QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP

CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQN
VPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALL
TCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP
TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACG
LSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQ
PQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEI
PPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号193

DR4/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA 10
REAS
PRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG
ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM
CRKCSRGCPRGMVKVKDCTPWSDIECVHKESGNGHNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGL
MYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALE
PCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTL
AYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQ
SSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARS 20
WTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号194

DR4/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS
PRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG
ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM 30
CRKCSRGCPRGMVKVKDCTPWSDIECVHKESGNGHNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGL
MYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALE
PCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTL
AYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQ
SSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARS
WTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号195

DR6/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

QPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR 40
HEN
GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVR
KKGT
ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST
SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS
ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH
KHFDINEHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF 50

QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLE
DLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET

配列番号196

DR5/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLF
CLR
CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCT
PWSD
IECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYV
KRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCV
QEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYL
PQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSG
PIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF
GGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号197

DR5/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLF
CLR
CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCT
PWSD
IECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYV
KRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCV
QEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYL
PQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSG
PIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF
QPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSE
RLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号198

DR3/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

QGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFLA
WENH
HNSECARCQACDEQASQVALENCSAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQP
CLDC
GALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQV
LLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHG
AGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLS
SEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCA
LGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLH
EDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

配列番号199

DR3/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

QGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFLA
WENH

HNSECARCQACDEQASQVALENCSAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQP
CLDC
GALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQV
LLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHG
AGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLS
SEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCA
LGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLH
EDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

配列番号200

TNFRSF1B/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK
CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

配列番号201

TNFRSF1B/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK
CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCAL
GCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号202

TNFRSF1/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECES
GSF
TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC
LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

TTVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMG
AHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLP
GNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNN
NYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQR
PGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVT
EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW
APPCYTLKPET

配列番号203

TNFRSF1/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECES
GSF

TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC

LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

TTVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMG
AHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLP
GNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNN
NYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQR
PGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEY
HGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAP
PCYTLKPET

配列番号205

DR6/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

QPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR
HEN

GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVR
KKGT

ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST

SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS

ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH

KHFDINEHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSS
SSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET

【図面】

【図１】

配列番号	リガンド結合ドメイン	膜貫通ドメイン	細胞内ドメイン	リンカー	pSTAT型	リガンド刺激なし(gMFI)	リガンド刺激(gMFI)	gMFIの倍数
配列番号63+CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT1	620	1478	2.38
					pSTAT3	345	1831	5.31
					pSTAT5	700	870	1.24
配列番号66	IL15Ra	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT1	491	917	1.87
					pSTAT3	330	594	1.80
					pSTAT5	669	2283	3.41
配列番号72+CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT1	471	770	1.63
					pSTAT3	243	444	1.83
					pSTAT5	536	660	1.23
配列番号153+CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	G_S	pSTAT1	261	1900	7.28
					pSTAT3	78	1569	20.12
					pSTAT5	284	663	2.33

FIG. 1

【図２】

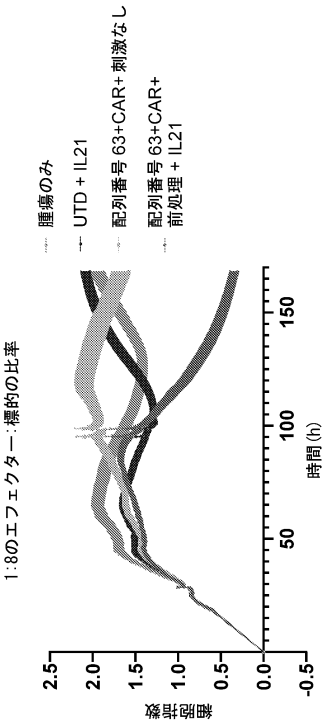


FIG. 2

【図３】

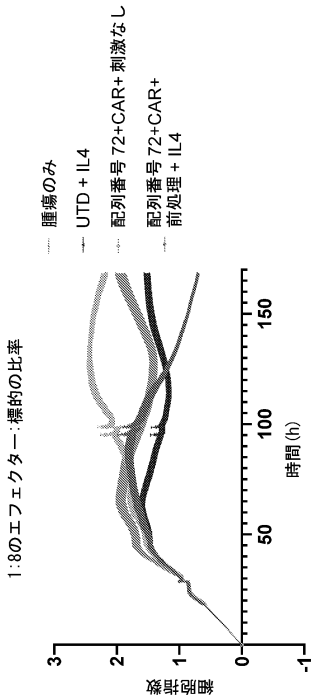


FIG. 3

【図４】

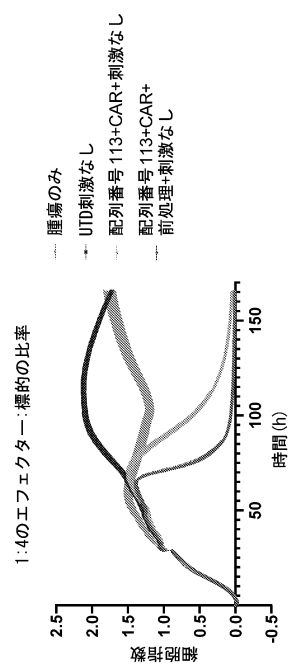


FIG. 4

【図５】

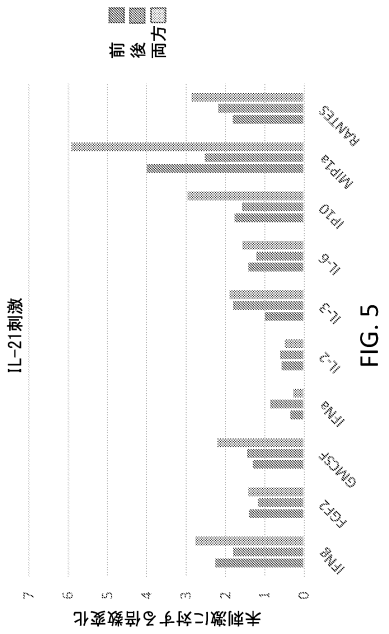


FIG. 5

【図６】

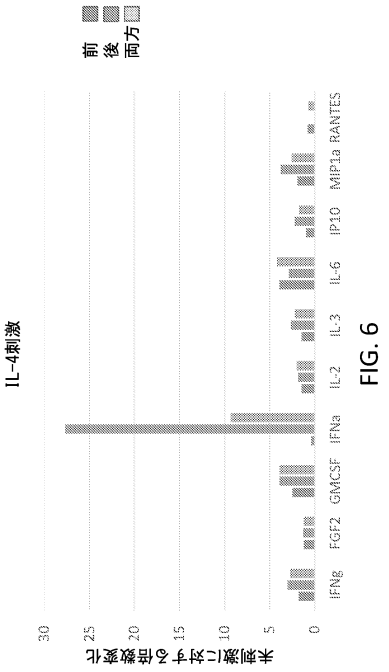


FIG. 6

【図７】

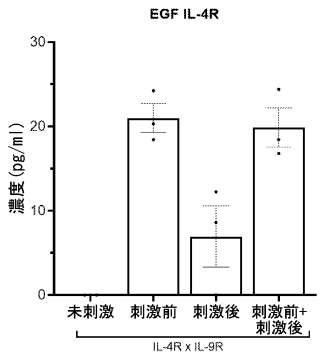
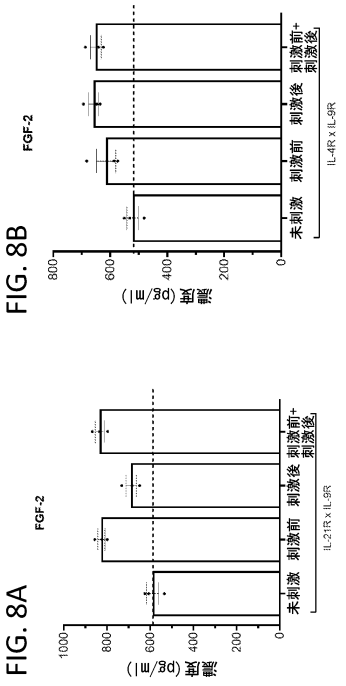


FIG. 7

【図８】



【図９】

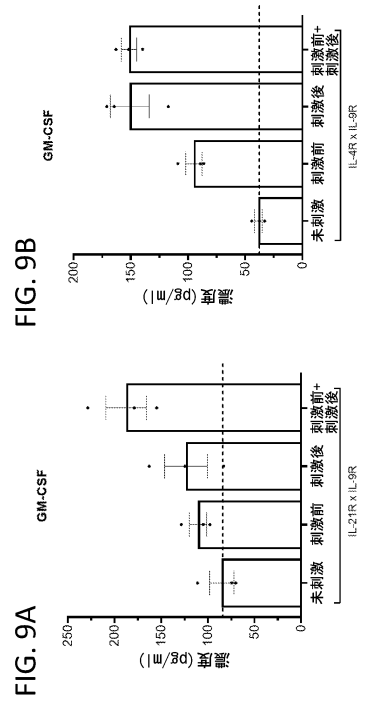


FIG. 9B

FIG. 9A

【図１０】

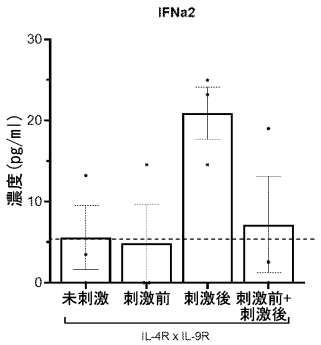


FIG. 10

【図１１】

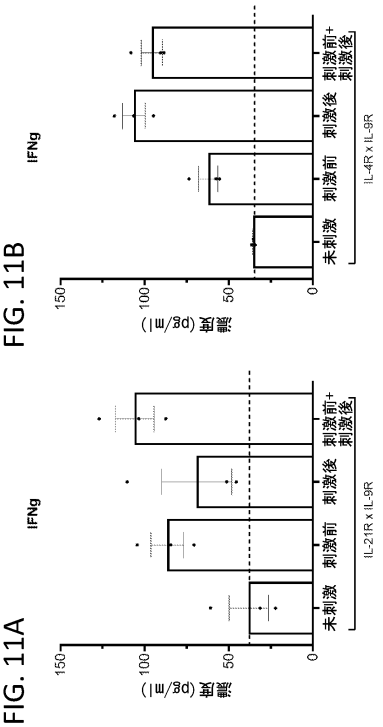


FIG. 11B

FIG. 11A

【図１２】

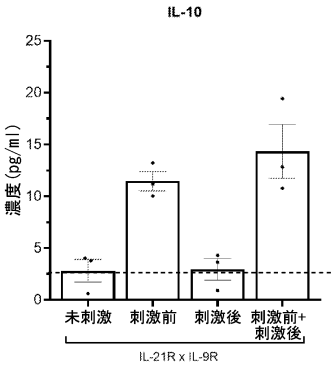


FIG. 12

【図１３】

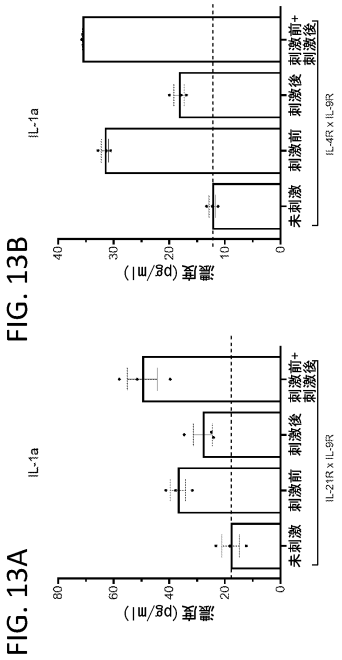


FIG. 13B

FIG. 13A

【図１４】

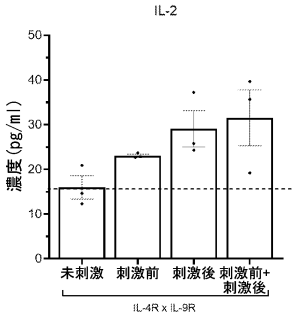


FIG. 14

【図１５】

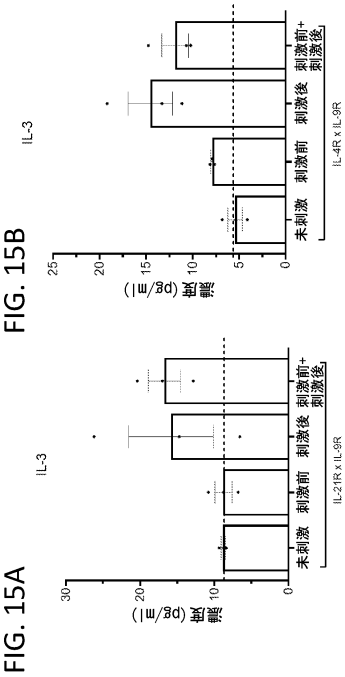


FIG. 15B

FIG. 15A

【図１６】

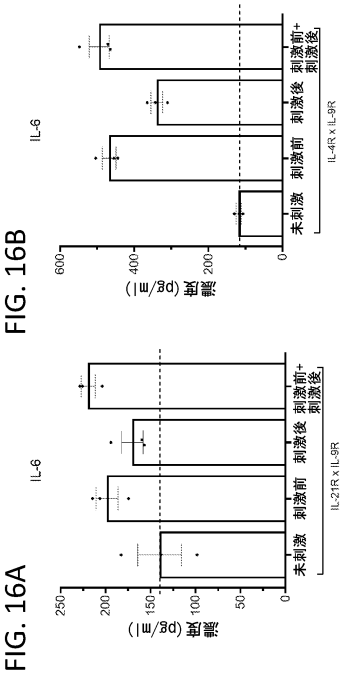


FIG. 16B

FIG. 16A

【図１７】

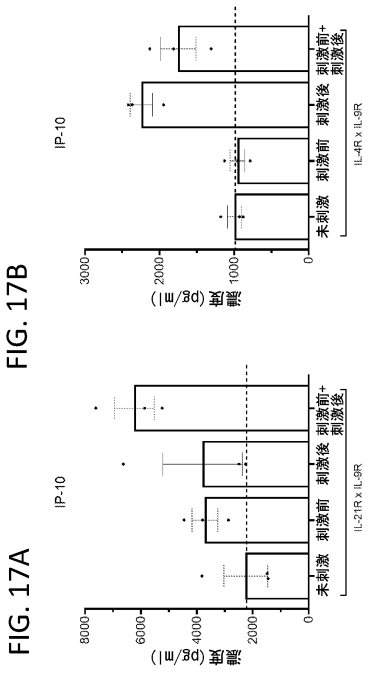


FIG. 17B

FIG. 17A

【図１８】

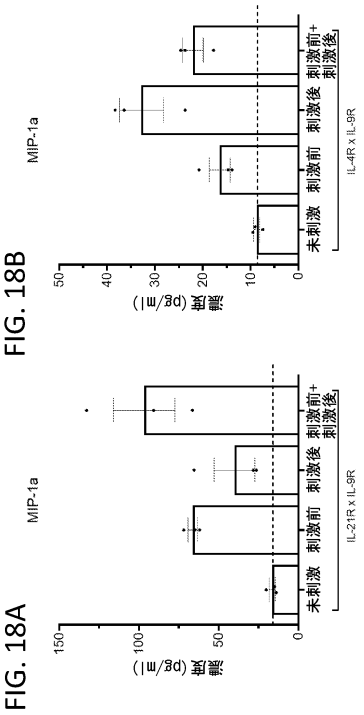


FIG. 18B

FIG. 18A

【図１９】

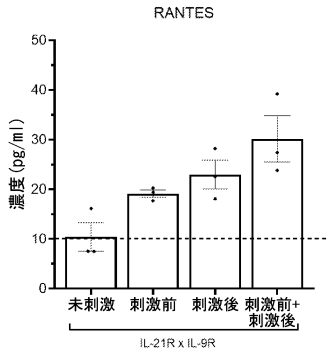


FIG. 19

【配列表】

<u>20245358680000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/71 C07K14/715 C07K14/705 C07K19/00 C12N5/0781
C12N5/0783 C12N5/0784 A61K35/17 A61P35/00 A61K38/00
A61K39/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K C12N A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/050752 A1 (GARCIA KENAN CHRISTOPHER [US]; SU LEON LIH REN [US] ET AL.) 18 March 2021 (2021-03-18) claims 1-6,16-18,24-26	1-38

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 March 2023	28/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Tudor, Mark

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KALBASI ET AL: "Orthogonal IL -9 receptor signaling reprograms T cells to obviate conditioning chemotherapy before adoptive cell therapy", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US , vol. 81, no. 13 1 July 2021 (2021-07-01), XP009539903, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-NG11 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/13_Supplement/NG11/670156/Abstract-NG11-Orthogonal-IL-9-receptor-signaling [retrieved on 2023-01-27] abstract -----	1-38
A	WO 2017/029512 A1 (AUTOLUS LTD [GB]) 23 February 2017 (2017-02-23) claim 1 -----	1-38
A	WO 2021/023987 A1 (AUTOLUS LTD [GB]) 11 February 2021 (2021-02-11) claim 1 -----	1-38
A	CHAKRABORTY SUSHMITA ET AL: "An Update on Interleukin-9: From Its Cellular Source and Signal Transduction to Its Role in Immunopathogenesis", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 20, no. 9, 29 April 2019 (2019-04-29) , pages 2113-2129, XP093018320, DOI: 10.3390/ijms20092113 abstract page 1 - page 16 -----	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076618

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/076618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021050752 A1	18-03-2021	AU 2020346824 A1	31-03-2022
		CA 3150226 A1	18-03-2021
		CN 114945375 A	26-08-2022
		EP 4028034 A1	20-07-2022
		JP 2022548069 A	16-11-2022
		KR 20220079847 A	14-06-2022
		TW 202124421 A	01-07-2021
		US 2021238258 A1	05-08-2021
		US 2022296644 A1	22-09-2022
		WO 2021050752 A1	18-03-2021
WO 2017029512 A1	23-02-2017	AU 2016308618 A1	08-03-2018
		BR 112018003308 A2	18-09-2018
		CA 2995785 A1	23-02-2017
		CA 3091907 A1	23-02-2017
		CL 2018000415 A1	20-07-2018
		CL 2019001107 A1	05-07-2019
		CN 108350047 A	31-07-2018
		CN 110724200 A	24-01-2020
		EP 3337814 A1	27-06-2018
		EP 3438123 A1	06-02-2019
		HK 1252161 A1	17-05-2019
		IL 257234 A	29-03-2018
		JP 6979423 B2	15-12-2021
		JP 2018523485 A	23-08-2018
		JP 2019150066 A	12-09-2019
		JP 2021035395 A	04-03-2021
		JP 2022190153 A	22-12-2022
		KR 20180054625 A	24-05-2018
		NZ 739942 A	25-03-2022
		RU 2018109350 A	23-09-2019
		SG 10201909759U A	28-11-2019
		US 2018244797 A1	30-08-2018
		US 2019016820 A1	17-01-2019
		US 2021040227 A1	11-02-2021
		US 2021040228 A1	11-02-2021
		WO 2017029512 A1	23-02-2017
WO 2021023987 A1	11-02-2021	EP 4010363 A1	15-06-2022
		US 2022289820 A1	15-09-2022
		WO 2021023987 A1	11-02-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N	*5/071(2010.01)*	C12N	5/071	
C12N	*5/079(2010.01)*	C12N	5/079	
C12N	*5/0781(2010.01)*	C12N	5/0781	
C12N	*5/0783(2010.01)*	C12N	5/0783	
C12N	*5/0786(2010.01)*	C12N	5/0786	
C12N	*5/0784(2010.01)*	C12N	5/0784	
C12N	*5/0787(2010.01)*	C12N	5/0787	
C07K	*19/00 (2006.01)*	C07K	19/00	
C07K	*16/00 (2006.01)*	C07K	16/00	
C07K	*14/715(2006.01)*	C07K	14/715	
C07K	*14/54 (2006.01)*	C07K	14/54	
C12N	*15/24 (2006.01)*	C12N	15/24	
A61P	*37/02 (2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*31/00 (2006.01)*	A61P	31/00	
A61K	*35/17 (2015.01)*	A61K	35/17	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

カウンセル
(74)代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74)代理人 100123582
弁理士 三橋 真二
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(72)発明者 ジョン コノリー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１２９，サンフランシスコ，レターマン ドライブ １，スイート ディー３５００，シー／オー パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュノセラピー
(72)発明者 シーン パーカー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１２９，サンフランシスコ，レターマン ドライブ １，スイート ディー３５００，シー／オー パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュノセラピー
(72)発明者 ケナン クリストファー ガルシア
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１２９，サンフランシスコ，レターマン ドライブ １，スイート ディー３５００，シー／オー パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュノセラピー

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44
4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 NA14 ZB07 ZB26 ZB31

Fターム（参考） 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA42 DA02 DA51 DA76 EA20 EA22
EA28 FA74