(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7142630号
(P7142630)

(45)発行日　令和4年9月27日(2022.9.27)

(24)登録日　令和4年9月15日(2022.9.15)

(51)国際特許分類

		FI		
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	ZNA
C07K 16/00 (2006.01)		C07K	16/00	
C07K 14/54 (2006.01)		C07K	14/54	
C07K 14/715 (2006.01)		C07K	14/715	

請求項の数　19　（全152頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-519632(P2019-519632)
(86)(22)出願日　平成29年10月16日(2017.10.16)
(65)公表番号　特表2019-533443(P2019-533443A)
(43)公表日　令和1年11月21日(2019.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/056829
(87)国際公開番号　WO2018/071919
(87)国際公開日　平成30年4月19日(2018.4.19)
審査請求日　令和2年10月13日(2020.10.13)
(31)優先権主張番号　62/477,926
(32)優先日　平成29年3月28日(2017.3.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/408,655
(32)優先日　平成28年10月14日(2016.10.14)
最終頁に続く

(73)特許権者　510089100
ゼンコア インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　バーネット，マシュー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＬ１５／ＩＬ１５Ｒαヘテロ二量体ＦＣ－融合タンパク質

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヘテロ二量体タンパク質であって、

ａ）第１のドメインリンカーを介して第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着しているインターロイキン－１５（ＩＬ－１５）タンパク質を含む第１の融合タンパク質であって、前記ＩＬ－１５タンパク質が配列番号３８３のアミノ酸配列を含み、前記第１のＦｃドメインが配列番号３８４のアミノ酸配列を含む、第１の融合タンパク質と、

ｂ）第２のドメインリンカーを介して第２のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着しているＩＬ－１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒα）タンパク質断片を含む第２の融合タンパク質であって、前記ＩＬ－１５Ｒαタンパク質が配列番号３８６のアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃドメインが配列番号３８７のアミノ酸配列を含む、第２の融合タンパク質と、

を含む、ヘテロ二量体タンパク質。

【請求項２】

前記第１のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のヘテロ二量体タンパク質。

【請求項３】

前記第２のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のヘテロ二量体タンパク質。

【請求項４】

前記第１のドメインリンカーが配列番号１４に記載のアミノ酸配列を含み、前記第２のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項５】
前記第１の融合タンパク質が配列番号１０１４のアミノ酸配列を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項６】
前記第２の融合タンパク質が配列番号１０１７のアミノ酸配列を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項７】
第１の融合タンパク質および第２の融合タンパク質を含むヘテロ二量体タンパク質であって、前記第１の融合タンパク質が配列番号１０１４のアミノ酸配列を含み、前記第２の融合タンパク質が配列番号１０１７のアミノ酸配列を含む、ヘテロ二量体タンパク質。
【請求項８】
ヘテロ二量体タンパク質であって、
ａ）第１のドメインリンカーを介して第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着しているインターロイキン－１５（ＩＬ－１５）タンパク質を含む第１の融合タンパク質であって、前記ＩＬ－１５タンパク質が配列番号３８３のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、前記第１のＦｃドメインが配列番号３８４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、第１の融合タンパク質と、
ｂ）第２のドメインリンカーを介して第２のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着しているＩＬ－１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒα）タンパク質断片を含む第２の融合タンパク質であって、前記ＩＬ－１５Ｒαタンパク質が配列番号３８６のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、前記第２のＦｃドメインが配列番号３８７のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、第２の融合タンパク質と、
を含む、ヘテロ二量体タンパク質。
【請求項９】
前記第１のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項８に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１０】
前記第２のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項８に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１１】
前記第１のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、前記第２のドメインリンカーが配列番号１４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項８に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１２】
前記第１の融合タンパク質が配列番号１０１４のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項８～１１のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１３】
前記第２の融合タンパク質が配列番号１０１７のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、請求項８～１１のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１４】
第１の融合タンパク質および第２の融合タンパク質を含むヘテロ二量体タンパク質であって、前記第１の融合タンパク質が配列番号１０１４のアミノ酸配列をコードするポリヌク

レオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、前記第２の融合タンパク質が配列番号１０１７のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む、ヘテロ二量体タンパク質。
【請求項１５】
ａ）請求項１～１４のいずれか１項に記載の第１の融合タンパク質をコードする第１の核酸と、
ｂ）請求項１～１４のいずれか１項に記載の第２の融合タンパク質をコードする第２の核酸と、
を含む核酸組成物。
【請求項１６】
ａ）請求項１５に記載の第１の核酸を含む第１の発現ベクターと、
ｂ）請求項１５に記載の第２の核酸を含む第２の発現ベクターと、
を含む発現ベクター組成物。
【請求項１７】
請求項１６に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。
【請求項１８】
前記ヘテロ二量体タンパク質が発現される適切な条件下で、請求項１７に記載の宿主細胞を培養することと、前記タンパク質を回収することと、を含む、請求項１～１４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質を製造する方法。
【請求項１９】
治療有効量の請求項１～１４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体タンパク質を含む、癌を治療することを必要とする患者において癌を治療するための医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権主張
本出願は、２０１６年１０月１４日に出願された米国特許出願第６２／４０８，６５５号、２０１６年１１月１日に出願された同第６２／４１６，０８７号、２０１７年1月6日に出願された同第６２／４４３，４６５号、および２０１７年3月２８日に出願された同第６２／４７７，９２６号の優先権を主張し、これらは、その中の図面、説明文、および特許請求の範囲を特に参照して、それらの全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ＩＬ－２およびＩＬ－１５は、Ｂ細胞、Ｔ細胞、およびＮＫ細胞の増殖および分化を助けるように機能する。ＩＬ－２はまた、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の機能および生存に必須である。両方のサイトカインは、２つの共有の受容体、共通のガンマ鎖（γｃ、ＣＤ１３２）、およびＩＬ－２受容体Ｂ鎖（ＩＬ－２Ｒβ、ＣＤ１２２）、ならびに各々のサイトカインに固有のアルファ鎖、すなわちＩＬ－２受容体アルファ（ＩＬ－２Ｒα、ＣＤ２５）またはＩＬ－１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒα、ＣＤ２１５）からなる三量体複合体への結合を通してそれらの細胞シグナル伝達機能を発揮する。両方のサイトカインは腫瘍学において潜在的に価値のある治療薬と考えられており、ＩＬ－２は転移性腎細胞癌および悪性黒色腫の患者に使用することが承認されている。現在、いくつかの臨床試験が進行中であるが、組換えＩＬ－１５の承認された使用はない。
【０００３】
ＩＬ－２は治療薬としていくつかの課題を提示する。第１に、ＩＬ－２は、ＣＤ２５発現に依存する高親和性受容体複合体を発現するＴ細胞を優先的に活性化する。Ｔｒｅｇ細胞は構成的にＣＤ２５を発現するので、それらはＩＬ－２供給についてエフェクターＴ細胞と競合し、その活性化は腫瘍学的治療にとって好ましい。この不均衡は、高用量ＩＬ－２の概念を導く。しかしながら、このアプローチは血管漏出症候群のようなＩＬ－２媒介

性の毒性のためにさらなる問題を引き起こす。

【０００４】

ＩＬ－２は主に活性化Ｔ細胞から分泌され、その受容体は活性化Ｔ細胞、Ｔｒｅｇ、ＮＫ細胞、およびＢ細胞に存在する。対照的に、ＩＬ－１５は単球および樹状細胞で産生され、そして主に同じ細胞上に存在するＩＬ－１５Ｒαとの膜結合ヘテロ二量体複合体として提示される。その効果は、ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα複合体を、ＩＬ－２Ｒβおよび共通のガンマ鎖を発現するＮＫ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞にトランス提示することによって実現される。

【０００５】

有望な薬物として、両方のサイトカインは、数分単位で測定される半減期で、非常に速いクリアランスに悩まされている。さらに、ＩＬ－１５それ自体は、ＩＬ－１５Ｒα関連複合体に対するその選好性のために安定性が低い。組換え的に産生されたＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒαヘテロ二量体はＴ細胞を強力に活性化し得ることもまた示されている。それにもかかわらず、短い半減期は好ましい投薬を妨げる。本発明は、新規のＩＬ１５／ＩＬ１５Ｒαヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を提供することによってこの課題を解決する。

【発明の概要】

【０００６】

したがって、一態様では、本発明は、ａ）第１のタンパク質ドメインおよび第１のＦｃドメインを含む第１の融合タンパク質であって、第１のタンパク質ドメインが、第１のドメインリンカーを用いて第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合する第１の融合タンパク質、ｂ）第２のタンパク質ドメインおよび第２のＦｃドメインを含む第２の融合タンパク質であって、第２のタンパク質ドメインは、第２のドメインリンカーを用いてＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着している第２の融合タンパク質を含むヘテロ二量体タンパク質を提供し、ここで第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有し、第１のタンパク質ドメインがＩＬ１５タンパク質を含み、第２のタンパク質ドメインがＩＬ１５Ｒαタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、第１のタンパク質ドメインは、第１のドメインリンカーを用いずに第１のＦｃドメインのＮ末端に直接共有結合し、および／または、第２のタンパク質ドメインは、第２のドメインリンカーを用いずに第２のＦｃドメインのＮ末端に直接共有結合する。

【０００７】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体タンパク質は（ｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０９）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４７９）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｉｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８１）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８３）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｖｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４７９）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０９）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｖｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４７９）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配

列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８１）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｖｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８０）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８２）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｉｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８０）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０９）のポリペプチド配列として有する第２の融合タンパク質ｈ、（ｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７０６４）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７０３８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７０６４）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７０４０）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｉｉ）配列番号ＸＸのポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質（ＸＥＮＰ１７０６２）および配列番号ＸＸ（Ｖ１７０４４）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６８６）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｉｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６８７）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｖ）配列番号ＸＸ（１７６８８）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｖｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６８９）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｖｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９０）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｖｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９１）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｉｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｘ）第１の融合配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９３）のポリペプチド配列を有するタンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９４）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチド配列を有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９５）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９６）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｉｖ）配列番号ＸＸ（１７６９７）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９８）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｖｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９９）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｖｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７０１）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７６９１）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｉｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７０２）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、

（ｘｘｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７０３）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７０４）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７０５）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１８２９５）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１７７６１）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｉｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１８７８３）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｖ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１８７８４）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｖｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１８７８６）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｖｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１８７８８）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１５９０８）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、（ｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１９２４２）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８１）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、または（ｘｘｘｉｘ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１９２４３）のポリペプチド配列を有する上記第１の融合タンパク質および配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８１）のポリペプチドを配列有する上記第２の融合タンパク質、を含む。

【０００８】

いくつかの例では、ヘテロ二量体タンパク質は、ＸＥＮＰ２０８１８、ＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７５、ＸＥＮＰ２１４７６、ＸＥＮＰ２１４７７、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２１、ＸＥＮＰ２２８２２、ＸＥＮＰ２２８２３、ＸＥＮＰ２２８２４、ＸＥＮＰ２２８２５、ＸＥＮＰ２２８２６、ＸＥＮＰ２２８２７、ＸＥＮＰ２２８２８、ＸＥＮＰ２２８２９、ＸＥＮＰ２２８３０、ＸＥＮＰ２２８３１、ＸＥＮＰ２２８３２、ＸＥＮＰ２２８３３、ＸＥＮＰ２２８３４、ＸＥＮＰ２３３４３、ＸＥＮＰ２３５５４、ＸＥＮＰ２３５５５、ＸＥＮＰ２３５５７、ＸＥＮＰ２３５５９、ＸＥＮＰ２４０１９、およびＸＥＮＰ２４０２０からなる群から選択される。

【０００９】

さらなる態様では、本発明は、ａ）第１のタンパク質ドメイン、第２のタンパク質ドメイン、および第１のＦｃドメインを含む融合タンパク質であって、第１のタンパク質ドメインが、第１のドメインリンカーを用いて第２のタンパク質ドメインのＮ末端に共有結合し、第２のタンパク質ドメインが第２のドメインリンカーを用いて第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合する融合タンパク質、ｂ）第２のＦｃドメインを含むヘテロ二量体タンパク質を提供し、ここで第１および第２のＦｃドメインがＥＵ付番に従って、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有し、第１のタンパク質ドメインがＩＬ１５Ｒαタンパク質を含み、第２のタンパク質ドメインがＩＬ１５タンパク質を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、第１の融合タンパク質が配列番号ＸＸ（１６４７８）のポリペプチド配列を有し、Ｆｃドメインが配列番号ＸＸ（８９２４）のポリペプチド配列を有する。ヘテロ二量体タンパク質は、ＸＥＮＰ２１４７８であり得る。

【００１１】

別の態様では、本発明は、ａ）第１のタンパク質ドメインおよび第１のＦｃドメインを含む融合タンパク質であって、第１のタンパク質ドメインが、ドメインリンカーを用いて第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合する第１の融合タンパク質、ｂ）第２のＦｃドメイン、およびｃ）第１のタンパク質ドメインに非共有結合する第２のタンパク質ドメインを含むヘテロ二量体タンパク質を提供し、ここで第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有し、第１のタンパク質ドメインがＩＬ１５Ｒαを含み、第２のタンパク質ドメインがＩＬ１５タンパク質を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体タンパク質は、（ｉ）配列番号ＸＸ（ＸＥＮＰ１６４８１）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０３４）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｉｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０３８）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｉｖ）配列番号ＸＸ（１７０３６）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｖ）配列番号ＸＸ（１７０３８）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｖｉ）配列番号ＸＸ（１７０３９）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｖｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０４０）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｖｉｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０４４）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７１）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｉｘ）配列番号ＸＸ（１７０４４）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７２）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｘ）配列番号ＸＸ（１７０７５）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０４１）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｘｉ）配列番号ＸＸ（１７０４３）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７０）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｘｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０４５）のポリペプチ

ド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７３）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、（ｘｉｉｉ）配列番号ＸＸ（１７０４２）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０８３）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、または（ｘｉｖ）配列番号ＸＸ（１５９０８）のポリペプチド配列を有する融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８７９３）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）を含む。ヘテロ二量体タンパク質は、ＸＥＮＰ２１４７９、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５４、ＸＥＮＰ２２３５５、ＸＥＮＰ２２３５６、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５８、ＸＥＮＰ２２３５９、ＸＥＮＰ２２３６０、ＸＥＮＰ２２３６１、ＸＥＮＰ２２３６２、ＸＥＮＰ２２３６３、ＸＥＮＰ２２３６４、ＸＥＮＰ２２３６５、ＸＥＮＰ２２３６６、およびＸＥＮＰ２２６３７からなる群から選択することができる。

【００１３】

さらなる態様では、本発明は、ａ）第１のタンパク質ドメインおよび第１のＦｃドメインを含む第１の融合タンパク質であって、第１のタンパク質ドメインが、ドメインリンカーを用いて上記第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合する第１の融合タンパク質、ｂ）第２のタンパク質ドメインを含む第２の重鎖および第２のＦｃドメインを含む第１の第２の重鎖を含む第２の融合タンパク質であって、第２のタンパク質ドメインは、ドメインリンカーを用いて第２のＦｃドメインのＣ末端に共有結合的に付着している第２の融合タンパク質、ｃ）第１の融合タンパク質の第１タンパク質ドメインに非共有結合する第３の融合タンパク質、ならびにｄ）第２の融合タンパク質の第２タンパク質ドメインに非共有結合する第４の融合タンパク質を含むヘテロ二量体タンパク質を提供し、ここで第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有し、第１のタンパク質ドメインおよび第２のタンパク質ドメインがＩＬ１５Ｒαタンパク質を含み、第３のタンパク質ドメインおよび第４のタンパク質ドメインがＩＬ１５タンパク質を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体タンパク質は、（ｉ）第１の融合タンパク質が配列番号ＸＸ（１７０２３）のポリペプチド配列を有し、第２の融合タンパク質が配列番号ＸＸ（１７０２３）のポリペプチド配列を有し、第３のタンパク質ドメインが配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有し、第４のタンパク質ドメインが配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有するか、または（ｉｉ）第１の融合タンパク質が配列番号ＸＸ（１７５８１）のポリペプチド配列を有し、第２の融合タンパク質が配列番号ＸＸ（１７５８１）のポリペプチド配列を有し、第３のタンパク質ドメインが配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有し、第４のタンパク質ドメインが配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有するものを含む。ヘテロ二量体タンパク質は、ＸＥＮＰ２１９７８またはＸＥＮＰ２２６３４であり得る。

【００１５】

さらなる態様では、本発明は、ａ）第１のＦｃドメインおよび第１のタンパク質ドメインを含む第１の融合タンパク質であって、第１のＦｃドメインが、ドメインリンカーを用いて第１のタンパク質ドメインのＮ末端に共有結合する第１の融合タンパク質、ｂ）第２のＦｃドメイン、およびｃ）第１の融合タンパク質の第１のタンパク質ドメインに非共有結合する第２のタンパク質ドメインを含むヘテロ二量体タンパク質を提供し、ここで第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３

７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびＫ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有し、第１のタンパク質ドメインがＩＬ１５Ｒαタンパク質を含み、第２のタンパク質ドメインがＩＬ１５タンパク質を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体タンパク質は、（ｉ）配列番号ＸＸ（１７６０３）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８９２７）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１６４８４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、またはｉｉ）配列番号ＸＸ（１７６０５）のポリペプチド配列を有する第１の融合タンパク質、配列番号ＸＸ（８９２７）のポリペプチド配列を有する第２のＦｃドメイン、および配列番号ＸＸ（１７０７４）のポリペプチド配列を有する第２のタンパク質ドメイン、を含む。

【００１７】

本発明の実施形態のいずれかでは、第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含む追加の一組のアミノ酸置換を有し得る。いくつかの場合では、第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７ＧおよびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる追加の一組のアミノ酸置換を有する。

【００１８】

本発明の実施形態のいずれかでは、ＩＬ１５タンパク質は、配列番号１（全長ヒトＩＬ１５）および配列番号２（短縮化ヒトＩＬ１５）からなる群から選択されるポリペプチド配列を有し、ＩＬ１５Ｒαタンパク質が、配列番号３（全長ヒトＩＬ１５Ｒα）および配列番号４（ヒトＩＬ１５Ｒαのｓｕｓｈｉドメイン）からなる群から選択されるポリペプチド配列を有する。いくつかの場合では、ＩＬ１５タンパク質およびＩＬ１５Ｒαタンパク質が、それぞれ、Ｅ８７Ｃ：Ｄ９６／Ｐ９７／Ｃ９８、Ｅ８７Ｃ：Ｄ９６／Ｃ９７／Ａ９８、Ｖ４９Ｃ：Ｓ４０Ｃ、Ｌ５２Ｃ：Ｓ４０Ｃ、Ｅ８９Ｃ：Ｋ３４Ｃ、Ｑ４８Ｃ：Ｇ３８Ｃ、Ｅ５３Ｃ：Ｌ４２Ｃ、Ｃ４２Ｓ：Ａ３７Ｃ、およびＬ４５Ｃ：Ａ３７Ｃからなる群から選択される一組のアミノ酸置換または付加を有する。

【００１９】

さらなる態様において、本発明は、ＸＥＮＰ２０８１８、ＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７５、ＸＥＮＰ２１４７６、ＸＥＮＰ２１４７７、ＸＥＮＰ２１４７８、ＸＥＮＰ２１４７９、ＸＥＮＰ２１９７８、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２０１５、ＸＥＮＰ２２０１７、ＸＥＮＰ２２３５４、ＸＥＮＰ２２３５５、ＸＥＮＰ２２３５６、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５８、ＸＥＮＰ２２３５９、ＸＥＮＰ２２３６０、ＸＥＮＰ２２３６１、ＸＥＮＰ２２３６２、ＸＥＮＰ２２３６３、ＸＥＮＰ２２３６４、ＸＥＮＰ２２３６５、ＸＥＮＰ２２３６６、ＸＥＮＰ２２６３７、およびＸＥＮＰ２２６３９からなる群から選択されるヘテロ二量体タンパク質を提供する。いくつかの態様では、本発明は、ＸＥＮＰ２０８１８、ＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７５、ＸＥＮＰ２１４７６、ＸＥＮＰ２１４７７、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２１、ＸＥＮＰ２２８２２、ＸＥＮＰ２２８２３、ＸＥＮＰ２２８２４、ＸＥＮＰ２２８２５、ＸＥＮＰ２２８２６、ＸＥＮＰ２２８２７、ＸＥＮＰ２２８２８、ＸＥＮＰ２２８２９、ＸＥＮＰ２２８３０、ＸＥＮＰ２２８３１、ＸＥＮＰ２２８

３２、ＸＥＮＰ２２８３３、ＸＥＮＰ２２８３４、ＸＥＮＰ２３３４３、ＸＥＮＰ２３５５４、ＸＥＮＰ２３５５５、ＸＥＮＰ２３５５７、ＸＥＮＰ２３５５９、ＸＥＮＰ２４０１９、およびＸＥＮＰ２４０２０からなる群から選択されるヘテロ二量体タンパク質を提供する。これらのタンパク質を作製する方法および本タンパク質を用いて患者を治療する方法に加えて、核酸、発現ベクター、および宿主細胞も全て同様に提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１】ＩＬ－１５とその受容体であるＩＬ－１５Ｒα（ＣＤ２１５）、ＩＬ－１５Ｒβ（ＣＤ１２２）、および共通のガンマ鎖（ＣＤ１３２）との複合体の構造を示す。

【図２Ａ－２Ｂ】ＩＬ－１５とその受容体の配列を示す。図２Ａは、ヒトＩＬ－１５、ヒトＩＬ－１５ＲαおよびヒトＩＬ－１５Ｒβの配列を示す。図２Ａは、ヒト共通ガンマ受容体の配列を示す。

【図３Ａ－３Ｅ】（スキューおよびｐＩ変異を含む）Ｆｃヘテロ二量体変異の組の有用な対を示す。図３Ｄおよび３Ｅにおいて、対応する「単量体２」の変異が存在しない変異体があり、これらはどちらの単量体でも単独で用いることのできるｐＩ変異体である。

【図４】等価変異型抗体定常領域とそれらの置換の一覧を示す。ｐＩ＿（－）は低ｐＩ変異を示し、ｐＩ＿（＋）は高ｐＩ変異を示す。これらは、任意選択でかつ独立して、本発明の他のヘテロ二量体化変異（および本明細書に概説されているように他の変異の種類）と組み合わせることができる。

【図５】ＦｃγＲ結合を除去した有用な除去変異を示す（しばしば「ノックアウト」または「ＫＯ」変異と呼ばれる）。一般に、除去変異は両方の単量体に見られるが、いくつかの場合においてはそれらは一方の単量体のみにあってもよい。

【図６Ａ－６Ｅ】本発明の「非サイトカイン」構成要素の特に有用な実施形態を示す。

【図７】いくつかの例示的な可変長リンカーを示す。いくつかの実施形態では、これらのリンカーは、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）のＣ末端をＦｃ領域のＮ末端に連結するのに使用される。いくつかの実施形態では、これらのリンカーは、ＩＬ－１５をＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）に融合するのに使用される。

【図８Ａ－８Ｅ】サイトカイン配列（例えば、Ｉｌ－１５および／またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ））を含まない、ヒトＩｇＧ１に基づくいくつかの有用なＩＬ－１５／Ｒα－ＦｃフォーマットＦｃ骨格の配列を示す。骨格１はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。骨格２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。骨格３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ：Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。骨格４はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＤ４０１Ｋ：Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＫ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ／Ｔ４１１Ｅのスキュー変異およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。骨格５はヒトＩｇＧ１（３５６Ｄ／３５８Ｌアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異およ

びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。骨格６はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有し、さらに両方の鎖にＮ２９７Ａ変異を有する。骨格７は、変異がＮ２９７Ｓであることを除いて６と同一である。骨格６および７の代替フォーマットは、両方の鎖において除去変異Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋを除外することができる。骨格８はヒトＩｇＧ４に基づき、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、鎖にＱ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異およびＳ２２８Ｐ（ＥＵ付番によるもので、これはＫａｂａｔではＳ２４１Ｐである）変異を有し、これは当該技術分野で既知なように、Ｆａｂアーム交換を除去する。骨格９はヒトＩｇＧ２に基づき、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異を有する。骨格１０はヒトＩｇＧ２に基づき、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１ＤのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓスキュー変異、およびＳ２６７Ｋの変異を含む。骨格１１は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＸｔｅｎｄ変異を含むことを除いて、骨格１と同一である。骨格１２はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、そして両方の同一の鎖にＣ２２０Ｓ、両方の同一の鎖にＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を含む。骨格１３はヒトＩｇＧ１（３５６Ｅ／３５８Ｍアロタイプ）に基づき、両方の鎖にＣ２２０Ｓ、鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓのスキュー変異、Ｐ２１７Ｒ／Ｐ２２９Ｒ／Ｎ２７６ＫのｐＩ変異を含み、両方の鎖にＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑのスキュー変異、およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋの除去変異を有する。　当業者には理解され、以下に概説されるように、これらの配列は、図９Ａ～９Ｇ、および３９Ａ～３９Ｄに概略的に示されるように、ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ、ｎｃＩＬ－１５／Ｒα、ｓｃＩＬ－１５／Ｒα、およびｄｓＩＬ－１５／Ｒαを含むがこれらに限定されない、本明細書に概説される任意のＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）対と共に用いられ得る。さらに、任意のＩＬ－１５および／またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）変異を、任意の組み合わせでこれらの図８Ａ～８Ｅの骨格に組み込むことができる。　これらの骨格の各々内に含まれるのは、列挙された配列に対して（本明細書で定義されるように）９０％、９５％、９８％、および９９％同一であり、および／または（当業者には理解されるように、親のヒトＩｇＧ１（または骨格に基づいてＩｇＧ２もしくはＩｇＧ４）と比べていくつかのアミノ酸修飾を既に含む図の「親」と比べて、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の追加のアミノ酸置換を含む配列である。すなわち、列挙された骨格は、この図（図８）の骨格内に含まれるスキュー、ｐＩおよび除去変異に加えて、さらなるアミノ酸修飾（一般にアミノ酸置換）を含み得る。

【図９Ａ－９Ｇ】本発明のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のいくつかのフォーマットを示す。ＩＬ－１５Ｒαヘテロ二量体Ｆｃ融合体または「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」（図９Ａ）は、ヘテロ二量体Ｆｃの一方の側に組み換え的に融合されたＩＬ－１５およびヘテロ二量体Ｆｃの他方の側に組み換え的に融合されたＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含む。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）は、Ｆｃ領域のＣ末端とＮ末端との間に可変長Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーを有し得る。単鎖ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図９Ｂ）は、可変長リンカーによってＩＬ－１５に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み（「単鎖」ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）複合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」と呼ばれる）、これは次いでヘテロ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「

空のＦｃ」である。非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα－ＦｃまたはＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図９Ｃ）はヘテロ二量体Ｆｃ領域に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み、一方、ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα複合体が形成され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」である。二価非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図９Ｄ）はホモ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み、一方ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα複合体が形成される。二価単鎖ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「二価ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図９Ｅ）は、可変長リンカーによってＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）に融合されたＩＬ－１５を含み（「単鎖」ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）複合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」と呼ばれる）、次いでこれをホモ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合させる。Ｆｃ非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」（図９Ｆ）はヘテロ二量体Ｆｃ領域のＣ末端に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み、一方ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα複合体が形成され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」である。Ｆｃ－単鎖ＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」（図９Ｇ）は、可変長リンカーによってＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）に融合しているＩＬ－１５を含み（「単鎖」ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）複合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」と呼ばれる）、これは次いでヘテロ二量体Ｆｃ領域のＣ末端に融合され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」である。

【図１０】「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質であるＸＥＮＰ２０８１８およびＸＥＮＰ２１４７５の配列を示し、さらなる配列はＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７６、およびＸＥＮＰ２１４７７として配列表に列挙されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１１】「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質であるＸＥＮＰ２１４７８の配列を示し、さらなる配列は、配列表に、ＸＥＮＰ２１９９３、ＸＥＮＰ２１９９４、ＸＥＮＰ２１９９５、ＸＥＮＰ２３１７４、ＸＥＮＰ２３１７５、ＸＥＮＰ２４４７７、およびＸＥＮＰ２４４８０として列挙されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１２Ａ－１２Ｂ】「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２１４７９、ＸＥＮＰ２２３６６、およびＸＥＮＰ２４３４８の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１３】「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質であるＸＥＮＰ２１９７８の配列を示し、さらなる配列は配列表に、ＸＥＮＰ２１９７９として列挙されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１４】「二価ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒ

α－Ｆｃ融合タンパク質の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１５】「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質であるＸＥＮＰ２２６３７の配列を示し、さらなる配列は配列表に、ＸＥＮＰ２２６３８として列挙されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１６】「Ｆｃ－ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図１７Ａ－１７Ｅ】Ａ）ＸＥＮＰ２０８１８のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のフォーマット、Ｂ）ＳＥＣおよびＣ）ＣＥＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２０８１８の純度および均質性、Ｄ）Ｏｃｔｅｔによって決定されるときのＩＬ－２Ｒβに対するＸＥＮＰ２０８１８の親和性、ならびにＥ）ＤＳＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２０８１８の安定性を示す。

【図１８Ａ－１８Ｅ】Ａ）ＸＥＮＰ２１４７８のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のフォーマット、Ｂ）ＳＥＣおよびＣ）ＣＥＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２１４７８の純度および均質性、Ｄ）Ｏｃｔｅｔによって決定されるときのＩＬ－２Ｒβに対するＸＥＮＰ２１４７８の親和性、ならびにＥ）ＤＳＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２１４７８の安定性を示す。

【図１９Ａ－１９Ｅ】Ａ）ＸＥＮＰ２１４７９のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のフォーマット、Ｂ）ＳＥＣおよびＣ）ＣＥＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２１４７９の純度および均質性、ならびにＤ）Ｏｃｔｅｔによって決定されるときのＩＬ－２Ｒβに対するＸＥＮＰ２１４７９の親和性、ならびにＥ）ＤＳＦによって決定されるときのＸＥＮＰ２１４７９の安定性を示す。

【図２０Ａ－２０Ｃ】種々のリンカー長を有するＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＡ）ＮＫ（ＣＤ５６＋／ＣＤ１６＋）細胞、Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＣ）ＣＤ８＋細胞の、ＦＡＣＳにより測定したＫｉ６７発現に基づく増殖の誘導を示す。

【図２１Ａ－２１Ｃ】ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマット（ＸＥＮＰ２１４７８）およびｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマット（ＸＥＮＰ２１４７９）の例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＡ）ＮＫ（ＣＤ５６＋／ＣＤ１６＋）細胞、Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＣ）ＣＤ８＋細胞の、ＦＡＣＳにより測定したＫｉ６７発現に基づく増殖の誘導を示す。

【図２２】ＳＥＢ刺激ＰＢＭＣアッセイにおける例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質、アイソタイプ対照、およびＰＢＳ対照に対する二価抗ＰＤ－１抗体によるＩＬ－２分泌の増強を示す。

【図２３】ＸＥＮＰ２０８１８および組換えＩＬ－１５による処理後のＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスの生存曲線を示す。

【図２４】ヒトＰＢＭＣの生着、および示された濃度のＸＥＮＰ２０８１８による処理後７日目のＮＳＧマウスの血清中のＩＦＮγの濃度を示す。

【図２５Ａ－２５Ｃ】示された濃度のＸＥＮＰ２０８１８による処理後７日目のヒトＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスの全血におけるＡ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、Ｂ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣ）ＣＤ４５＋細胞の数を示す。

【図２６】操作されたジスルフィド結合対の位置を示すＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の

構造モデルを示す。
【図２７】システイン残基を操作するための足場として役立つようにＣ末端におけるさらなる残基によって操作された例示的なＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）変異体の配列を示す。
【図２８】システインによって操作されたＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）変異体と共有ジスルフィド結合を形成するためにシステインによって操作された例示的なＩＬ－１５変異体の配列を示す。
【図２９】システインによって操作されたＩＬ－１５変異体と共有ジスルフィド結合を形成するためにシステインによって操作された例示的なＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）変異体の配列を示す。
【図３０Ａ－３０Ｃ】ＩＬ－１５（ｓｕｓｈｉ）とＩＬ－１５Ｒαとの間に操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さないＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体を示す。非共有結合のＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体または「ｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体」（図３０Ａ）は、別々にトランスフェクトされ、非共有結合するＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５を含む。ジスルフィド結合しているＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体」（図３０Ｂ）は、別々にトランスフェクトされ、操作されたシステインの結果として共有結合するＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５を含む。単鎖ＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体」（図３０Ｃ）は、可変長Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって ＩＬ－１５に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含む。
【図３１】例示的なｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体であるＸＥＮＰ２１９９６の配列を示す。これらの配列は、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）のＣ末端におけるポリヒスチジン（Ｈｉｓ×６またはＨＨＨＨＨＨ）Ｃ末端タグを使用して生成されたことに注目することが重要である。
【図３２】例示的なｄｓＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体である、ＸＥＮＰ２２００４、ＸＥＮＰ２２００５、ＸＥＮＰ２２００６、ＸＥＮＰ２２００８、およびＸＥＮＰ２２４９４の配列を示し、さらなる配列は配列表に、ＸＥＮＰ２２００７、ＸＥＮＰ２２００９、ＸＥＮＰ２２０１０、ＸＥＮＰ２２０１１、ＸＥＮＰ２２０１２、およびＸＥＮＰ２２４９３として示されいる。これらの配列は、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）のＣ末端におけるポリヒスチジン（Ｈｉｓ×６またはＨＨＨＨＨＨ）Ｃ末端タグを使用して生成されたことに注目することが重要である。
【図３３】例示的なｓｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体であるＸＥＮＰ２２０４９の配列を示す。これらの配列は、ＩＬ－１５のＣ末端におけるポリヒスチジン（Ｈｉｓ×６またはＨＨＨＨＨＨ）Ｃ末端タグを使用して生成されたことに注目することが重要である。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、およびリンカーの間の境界を示す。
【図３４】ＣＥＦによって決定されるときの、操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の純度および均質性を示す。
【図３５】ＣＥＦによって決定されるときの、操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃヘテロ二量体の純度および均質性を示す。
【図３６】は、ＤＳＦからの融解曲線によって示されるときの、操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の安定性および融解温度を示す。
【図３７】ＤＳＦからの融解曲線によって示されるときの、操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の安定性および融解温度を示す。
【図３８】発現収率、分子量、ＭＯＥソフトウェアにより算出されるときのＩＬ－１５とＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）の間の親和性の予測された変化、融解温度、および操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さないＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体について

のＩＬ－２Ｒβに対する親和性を示す。変異を関連単量体の後の括弧内に示す。
【図３９Ａ－３９Ｄ】操作されたジスルフィド結合を有する本発明のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のさらなるフォーマットを示す。ジスルフィド結合しているＩＬ－１５ヘテロ二量体Ｆｃ融合体または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」）（図３９Ａ）は「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」と同一であるが、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５は操作されたシステインの結果としてさらに共有結合的に付着している。ジスルフィド結合しているＩＬ－１５／Ｒαｆｃ融合体または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図３９Ｂ）は「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と同一であるが、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５は操作されたシステインの結果としてさらに共有結合的に付着している。二価ジスルフィド結合しているＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃまたは「二価ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図３９Ｃ）は「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と同一であるが、操作されたシステインの結果としてＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５はさらに共有結合的に付着している。Ｆｃ－ジスルフィド結合しているＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｄｓＩＬ－１５／Ｒα」（図３９Ｄ）は「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」と同一であるが、操作されたシステインの結果としてＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５がさらに共有結合的に付着している。
【図４０Ａ－４０Ｂ】「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２０１４、ＸＥＮＰ２２０１５、およびＸＥＮＰ２２０１７の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図４１Ａ－４１Ｂ】「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５８、ＸＥＮＰ２２３５９、ＸＥＮＰ２２６８４、およびＸＥＮＰ２２３６１の配列を示す。さらなる配列は、配列表に、ＸＥＮＰ２２３６０、ＸＥＮＰ２２３６２、ＸＥＮＰ２２３６３、ＸＥＮＰ２２３６４、ＸＥＮＰ２２３６５、およびＸＥＮＰ２２３６６として示されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図４２】「二価ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２２６３４、ＸＥＮＰ２２６３５、およびＸＥＮＰ２２６３６の配列を示す。さらなる配列は、配列表にＸＥＮＰ２２６８７として示されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図４３】「Ｆｃ－ｄｓＩＬ－１５／Ｒα」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２２６３９およびＸＥＮＰ２２６４０の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図４４】ＣＥＦによって決定されるときの、操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の純度および均質性を示す。
【図４５Ａ－４５Ｃ】操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＡ）ＮＫ（ＣＤ５６＋／ＣＤ１６＋）細胞、Ｂ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣ）ＣＤ４＋Ｔ細胞の、ＦＡＣＳにより測定されるＫｉ６７

発現に基づく増殖の誘導を示す。
【図４６】ＩＬ－１５Ｒα、ＩＬ－２Ｒβ、および共通のγ鎖と複合体を形成したＩＬ－１５の構造を示す。効力を低減するために設計された置換の位置が示されている。
【図４７Ａ－４７Ｃ】効力を低減するために操作された例示的なＩＬ－１５変異体の配列を示す。列挙された配列と（本明細書で定義されるように）９０％、９５％、９８％、および９９％同一である、および／または１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のさらなるアミノ酸置換を含む配列がこれらの変異型ＩＬ－１５配列の各々内に含まれる。非限定的な例において、列挙された配列は、実施例２に記載されるように共有ジスルフィド結合の形成に寄与するものなどのさらなるアミノ酸修飾を含み得る。
【図４８Ａ－４８Ｄ】低い効力のために操作された「ＩＬ－１５／Ｒα－Ｒ／Ｒ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２２８２１、ＸＥＮＰ２２８２２、ＸＥＮＰ２３５５４、ＸＥＮＰ２３５５７、ＸＥＮＰ２３５６１、ＸＥＮＰ２４０１８、ＸＥＮＰ２４０１９、ＸＥＮＰ２４０４５、ＸＥＮＰ２４０５１、およびＸＥＮＰ２４０５２の配列を示す。さらなる配列は、配列表に、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２３、ＸＥＮＰ２２８２４、ＸＥＮＰ２２８２５、ＸＥＮＰ２２８２６、ＸＥＮＰ２２８２７、ＸＥＮＰ２２８２８、ＸＥＮＰ２２８２９、ＸＥＮＰ２２８３０、ＸＥＮＰ２２８３１、ＸＥＮＰ２２８３２、ＸＥＮＰ２２８３３、ＸＥＮＰ２２８３４、ＸＥＮＰ２３５５５、ＸＥＮＰ２３５５９、ＸＥＮＰ２３５６０、ＸＥＮＰ２４０１７、ＸＥＮＰ２４０２０、ＸＥＮＰ２４０４３、およびＸＥＮＰ２４０４８として示される。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図４９Ａ－４９Ｃ】低い効力のために操作された「ＳＣＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２４０１５、ＸＥＮＰ２４０５０、ＸＥＮＰ２４４７５、ＸＥＮＰ２４４７６、ＸＥＮＰ２４４７８、ＸＥＮＰ２４４７９、およびＸＥＮＰ２４４８１の配列を示す。さらなる配列は、配列表に、ＸＥＮＰ２４０１３、ＸＥＮＰ２４０１４、およびＸＥＮＰ２４０１６として示されている。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図５０Ａ－５０Ｂ】低い効力のために操作された「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２４３４９、ＸＥＮＰ２４８９０、およびＸＥＮＰ２５１３８の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図５１】低い効力を低減のために操作された例示的なｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体である、ＸＥＮＰ２２８０１およびＸＥＮＰ２２８０２の配列を示す。さらなる配列は、配列表に、ＸＥＮＰ２２７９１、ＸＥＮＰ２２７９２、ＸＥＮＰ２２７９３、ＸＥＮＰ２２７９４、ＸＥＮＰ２２７９５、ＸＥＮＰ２２７９６、ＸＥＮＰ２２８０３、ＸＥＮＰ２２８０４、ＸＥＮＰ２２８０５、ＸＥＮＰ２２８０６、ＸＥＮＰ２２８０７、ＸＥＮＰ２２８０８、ＸＥＮＰ２２８０９、ＸＥＮＰ２２８１０、ＸＥＮＰ２２８１１、ＸＥＮＰ２２８１２、ＸＥＮＰ２２８１３、およびＸＥＮＰ２２８１４として示される。これらの配列は、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）のＣ末端におけるポリヒスチジン（Ｈｉｓ×６またはＨＨＨＨＨＨ）Ｃ末端タグを使用して生成されたことに注目することが重要である。
【図５２】低い効力のために操作された「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマッ

トの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２４３４２の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図５３】低い効力のために操作された「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの、例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２３４７２およびＸＥＮＰ２３４７３の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。

【図５４Ａ－５４Ｃ】変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＡ）ＮＫ細胞、Ｂ）ＣＤ８＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、およびＣ）ＣＤ４＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞の、ＦＡＣＳにより測定されるＫｉ６７発現に基づく増殖の誘導を示す。

【図５５】変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＮＫ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖の誘導のＥＣ５０、およびＸＥＮＰ２０８１８と比較したＥＣ５０の減少の倍率を示す。

【図５６Ａ－５６Ｃ】図５９Ａ～５９Ｄに示されている実験におけるリンパ球と亜集団のゲーティングを示す。図５６Ａは、ゲートされたリンパ球集団を示す。図５６ＢはＣＤ３陰性およびＣＤ３陽性亜集団を示す。図５６Ｃは、ＣＤ３陰性細胞のＣＤ１６陰性およびＣＤ１６陽性の亜集団を示す。

【図５７Ａ－５７Ｃ】図５９Ａ～５９Ｄに示されている実験におけるＣＤ３＋リンパ球亜集団のゲーティングを示す。図５７ＡはＣＤ３＋Ｔ細胞のＣＤ４＋、ＣＤ８＋およびγδＴ細胞の亜集団を示す。図５７Ｂは、ＣＤ４＋Ｔ細胞のＣＤ４５ＲＡ（－）およびＣＤ４５ＲＡ（＋）の亜集団を示す。図５７Ｃは、ＣＤ８＋Ｔ細胞のＣＤ４５ＲＡ（－）およびＣＤ４５ＲＡ（＋）の亜集団を示す。

【図５８Ａ－５８Ｂ】ヒトＰＢＭＣとＸＥＮＰ２２８２１とのインキュベーション前（図５８Ａ）および後（図５８Ｂ）のＣＤ６９およびＣＤ２５の発現を示す。

【図５９Ａ－５９Ｄ】示された変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質と共に４日間インキュベートしたヒトＰＢＭＣにおける細胞増殖を示す。図５９Ａ～Ｃは、増殖しているＮＫ細胞（ＣＤ３－ＣＤ１６＋）（図５９Ａ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ３＋ＣＤ８＋ＣＤ４５ＲＡ－）（図５９Ｂ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ３＋ＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＡ－）の割合を示す（図５９Ｃ）。図５９Ｄは、対照（ＸＥＮＰ２０８１８）と比較した、様々なＩＬ１５／ＩＬ１５Ｒα　Ｆｃヘテロ二量体のＥＣ５０の変化倍率を示す。

【図６０Ａ－６０Ｄ】示された変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質と共に３日間インキュベートしたヒトＰＢＭＣにおける細胞増殖を示す。図６０Ａ～Ｃは、増殖中のＣＤ８＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞（図Ａ）、ＣＤ４＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞（図６０Ｂ）、γδＴ細胞（図６０Ｃ）、およびＮＫ細胞（図６０Ｄ）の割合を示す。

【図６１Ａ－６１Ｃ】さらなるＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、および（Ｃ）ＮＫ細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。

【図６２Ａ－６２Ｅ】ＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）ＣＤ８＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、（Ｃ）γδＴ細胞、（Ｄ）ＮＫ（ＣＤ１６＋ＣＤ８α－）細胞、および（Ｅ）ＮＫ（ＣＤ５６＋ＣＤ８α－）細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。

【図６３Ａ－６３Ｅ】ＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）ＣＤ８＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、（Ｃ）γδＴ細胞、（Ｄ）ＮＫ（ＣＤ１６＋ＣＤ８α－）細胞、および（Ｅ）ＮＫ（ＣＤ５６＋ＣＤ８α－）細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。

【図６４Ａ－６４Ｄ】種々のリンカー長を有する、低減した効力のための、さらなる操作

されたＩＬ－１５／Ｒα変異体で処理した後の、（Ａ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、（Ｃ）γδＴ細胞、および（Ｄ）ＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。

【図６５Ａ－６５Ｄ】さらなるＩＬ－１５／Ｒα変異体で処理した後の、（Ａ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、（Ｃ）γδＴ細胞、および（Ｄ）ＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。

【図６６Ａ－６６Ｄ】図６７に示されている実験におけるリンパ球と亜集団のゲーティングを示す。図６６Ａは、リンパ球集団のゲーティングを示す。図６６Ｂは、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋のＴ細胞を示す。図６６Ｃは、ＣＤ４＋Ｔ細胞の、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ２７を発現する亜集団を示す。図６６Ｄは、ＣＤ８＋Ｔ細胞のＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ２７発現亜集団を示す。

【図６７Ａ－６７Ｃ】ＰＢＭＣを示された濃度の変異型ＩＬ１５／ＩＬ１５Ｒα－Ｆｃ融合体と４日間インキュベートした後のＡ）ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ２７－）およびＢ）ＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ２７－）におけるＳＴＡＴ５リン酸化を示す。図６７Ｃは、対照（ＸＥＮＰ２０８１８）と比較した、様々なＩＬ１５／ＩＬ１５Ｒα　Ｆｃヘテロ二量体のＥＣ５０の変化倍率を示す。

【図６８】０．１ｍｇ／ｋｇの単回投与でのＣ５７ＢＬ／６マウスにおけるさまざまなＩＬ－１５／ＲαＦｃ融合タンパク質または対照のＩＶ－ＴＶ投与時のＰＫを示す。

【図６９】半減期とＮＫ細胞活性の相関を示す。

【図７０】ＣＤ４５＋細胞レベルが疾患を予測する指標であることを示す。

【図７１Ａ－７１Ｂ】Ａ）４日目およびＢ）８日目のＣＤ４５＋細胞数によって示される、変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による生着の増強を示す。

【図７２Ａ－７２Ｃ】は、示された変異型ＩＬ１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照による、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスの処理後（Ａ）４、（Ｂ）７、および（Ｃ）１１日目のＩＦＮγレベルを示す。

【図７３Ａ－７３Ｃ】示された変異型ＩＬ１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照による、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスの処理後の（Ａ）４、（Ｂ）７、および（Ｃ）１１日目のＣＤ４５＋リンパ球細胞数を示す。

【図７４Ａ－７４Ｃ】示されたＩＬ１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照による、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスの処理後（Ａ）４、（Ｂ）７および（Ｃ）１１日目のＮＫ細胞（ＣＤ１６＋ＣＤ５６＋ＣＤ４５ＲＡ＋）数を示す。

【図７５Ａ－７５Ｂ】示されたＩＬ１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照による、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスの処理後（Ａ）７および（Ｂ）１１日目のＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ８＋ＣＤ４５ＲＡ＋）数を示す。

【図７６Ａ－７６Ｂ】示されたＩＬ１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照による、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスの処理後（Ａ）７および（Ｂ）１１日目のＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＡ＋）数を示す。

【図７７】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の血清中の４、７および１１日目のＩＦＮγレベルを示す。

【図７８Ａ－７８Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の全血におけるＡ）４、Ｂ）７、およびＣ）１１日目のＣＤ８＋Ｔ細胞数を示す。

【図７９Ａ－７９Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の全血におけるＡ）４、Ｂ）７、およびＣ）１１日目のＣＤ４＋Ｔ細胞数を示す。

【図８０Ａ－８０Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の全血におけるＡ）４、Ｂ）７、およびＣ）１１日目のＣＤ４５＋細胞数を示す。

【図８１Ａ－８１Ｃ】さらなるＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、Ａ）４、Ｂ）７、およびＣ）１１日目のｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの初期体重の割合としての体重を

示す。各点は単一のＮＳＧマウスを表す。体重が初期体重の７０％を下回ったマウスを安楽死させた。死亡したマウスは７０％として表される。
【図８２Ａ－８２Ｅ】ＸＥＮＰ２０８１８を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図８２Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８２Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８２Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図８２Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（図８２Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８２Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図８３Ａ－８３Ｅ】ＸＥＮＰ２０８１８を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８３Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８３Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８３Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８３Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８３Ｅ）の増殖を示す。
【図８４Ａ－８４Ｅ】ＸＥＮＰ２２８１９を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図８４Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８４Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８４Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図８４Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（図８４Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８４Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図８５Ａ－８５Ｅ】ＸＥＮＰ２２８１９を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８５Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８５Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８５Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８５Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８５Ｅ）の増殖を示す。
【図８６Ａ－８６Ｅ】ＸＥＮＰ２２８２１を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図８６Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８６Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８６Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図８６Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（図８６Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８６Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図８７Ａ－８７Ｅ】ＸＥＮＰ２２８２１を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８７Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８７Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８７Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８７Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８７Ｅ）の増殖を示す。
【図８８Ａ－８８Ｅ】ＸＥＮＰ２２８２２を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図８８Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８８Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８８Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図８８Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（図８８Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８８Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図８９Ａ－８９Ｅ】ＸＥＮＰ２２８２２を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８９Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８９Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８９Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８９Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８９Ｅ）の増殖を示す。
【図９０Ａ－９０Ｅ】ＸＥＮＰ２２８３４を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図９０Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図９０Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図９０Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図９０Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（図９０Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図９０Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図９１Ａ－９１Ｅ】ＸＥＮＰ２２８３４を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図９１Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図９１Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図９１Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図９１Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図９１Ｅ）の増殖を示す。
【図９２Ａ－９２Ｅ】ＸＥＮＰ２３３４３を投与した後のカニクイザルのリンパ球数を示す。図９２Ａ～Ｅは、それぞれ、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図９２Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図９２Ｂ）、γδＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）（図９２Ｃ）、

ＣＤ８＋Ｔ細胞（図９２Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図９２Ｅ）の絶対数の変化倍率を示す。
【図９３Ａ－９３Ｅ】ＸＥＮＰ２３３４３を投与した後のカニクイザルの、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図９３Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図９３Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図９３Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図９３Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図９３Ｅ）の増殖を示す。
【図９４Ａ－９４Ｄ】Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ置換を有する「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２３３４３、ＸＥＮＰ２３５０４、ＸＥＮＰ２４１１３、ＸＥＮＰ２４３０１、ＸＥＮＰ２４３０６、およびＸＥＮＰ２４３４１の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。図９４Ｄは、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ置換を有する「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２５９３８の配列を示す。
【図９５】Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ置換を有する「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２４３８３の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図９６】Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ置換を有する「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質である、ＸＥＮＰ２４３４６およびＸＥＮＰ２４３５１の配列を示す。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）には下線が付され、リンカーには二重下線が付され（当業者には理解されるように、リンカーは、その一部が図７に示される他のリンカーで置き換えられ得る）、スラッシュ（／）は、ＩＬ－１５、ＩＬ－１５Ｒα、リンカー、およびＦｃ領域の間の境界を示す。
【図９７Ａ－９７Ｃ】Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＦｃ変異を有するＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞、および（Ｃ）ヒトＮＫ細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。
【図９８Ａ－９８Ｃ】Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳのＦｃ変異を有するＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）ｃｙｎｏ　ＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ｃｙｎｏ　ＣＤ４＋Ｔ細胞、および（Ｃ）ｃｙｎｏ　ＮＫ細胞におけるＫｉ６７発現の割合を示す。
【図９９Ａ－９９Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の、（Ａ）４日目および（Ｂ）７日目の全血におけるＣＤ４＋Ｔ細胞数ならびに（Ｃ）８日目の脾臓におけるＣＤ４＋Ｔ細胞数を示す。
【図１００Ａ－１００Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の、Ａ）４日目および（Ｂ）７日目の全血におけるＣＤ８＋Ｔ細胞数ならびに（Ｃ）８日目の脾臓におけるＣＤ８＋Ｔ細胞数を示す。
【図１０１Ａ－１０１Ｃ】さらなる変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による、ｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの処理後の、Ａ）４日目および（Ｂ）７日目の全血におけるＣＤ８＋Ｔ細胞数ならびに（Ｃ）８日目の脾臓におけるＣＤ８＋Ｔ細胞数を示す。
【図１０２Ａ－１０２Ｅ】さらなるＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後の、（Ａ）－２、（Ｂ）１、（Ｃ）５、（Ｄ）８、および（Ｅ）１１日目のｈｕＰＢＭＣを移植したマウスの初期体重の割合としての体重を示す。各点は単一のＮＳＧマウスを表す。図１０２Ｆは、ＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後のｈｕＰＢＭＣを移植したマウスにおける体重の時間経過を示す。
【図１０３Ａ－１０３Ｃ】１日目のＩＬ－１５／Ｒα変異体による処理後のカニクイザルにおける（Ａ）ＣＤ８＋Ｔ細胞、（Ｂ）ＣＤ４＋Ｔ細胞、および（Ｃ）ＮＫ細胞の数を示

す。
【図１０４Ａ－Ｚ．１０４ＡＡ－ＡＺ．１０４ＢＡ－ＢＬ】本発明の配列を示す。ＣＤＲは太字で示され、ＩＬ－１５およびＩＬ１５－Ｒα（ｓｕｓｈｉ）は下線が付され、リンカーは二重下線が付され、そしてスラッシュ（／）はＩＬ－１５、ＩＬ１５－Ｒα（ｓｕｓｈｉ）、リンカー、およびＦｃドメインの間にある。
【図１０５】本発明のいくつかの好ましい実施形態を示す。「Ｘｔｅｎｄ」バージョンは、各単量体のＦｃドメインに４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を含む。
【図１０６】ヘテロ二量体の収量（ＨＰＬＣ－ＣＩＥＸにより決定）および熱安定性（ＤＳＣにより決定）を有する操作されたヘテロ二量体スキュー（例えば「立体ヘテロ二量体化」）Ｆｃ変異の一覧を示す。決定されていない熱安定性は「ｎ．ｄ．」によって示される。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
Ｉ．定義
本発明をより完全に理解できるようにするため、いくつかの定義を以下に示す。かかる定義は、文法的同等物を包含することを意図する。
【００２２】
本明細書において「切除」とは、活性の低下または除去を意味する。したがって、例えば、「ＦｃγＲ連結を除去する」とは、Ｆｃ領域アミノ酸変異が、その特定の変異を含まないＦｃ領域と比較して５０％未満の出発連結を有することを意味し、７０－８０－９０－９５－９８％未満の活性喪失が好ましく、一般に、活性はＢｉａｃｏｒｅアッセイにおいて検出可能な活性のレベル未満である。ＦｃγＲ連結の除去において特に有用なものを、図８６に示す。しかしながら、他に断らない限り、本発明のＦｃ単量体はＦｃＲｎ受容体への結合を保持している。
【００２３】
本明細書で使用される「ＡＤＣＣ」または「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」とは、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の連結抗体を認識し、続いて標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応を意味する。ＡＤＣＣは、ＦｃγＲＩＩＩａへの連結と相関し、ＦｃγＲＩＩＩａへの連結の増加はＡＤＣＣ活性の増加をもたらす。本明細書で論じるように、本発明の多くの実施形態はＡＤＣＣ活性を完全に除去する。
【００２４】
本明細書で用いられる「ＡＤＣＰ」または抗体依存性細胞媒介食作用とは、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の連結抗体を認識し、続いて標的細胞の食作用を引き起こす細胞媒介反応を意味する。
【００２５】
本明細書における「修飾」とは、ポリペプチド配列におけるアミノ酸の置換、挿入、および／もしくは欠失、またはタンパク質に化学的に連結された部分への改変を意味する。例えば、修飾は、タンパク質に結合した改変された炭水化物またはＰＥＧ構造であってもよい。本明細書における「アミノ酸修飾」は、ポリペプチド配列中のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を意味する。明確にするために、別段の記載がない限り、アミノ酸修飾は常に、ＤＮＡによってコードされるアミノ酸、例えばＤＮＡおよびＲＮＡ中にコドンを有する２０個のアミノ酸に対するものである。
【００２６】
本明細書における「アミノ酸置換」または「置換」は、親ポリペプチド配列中の特定の位置のアミノ酸を異なるアミノ酸で置換することを意味する。特に、いくつかの実施形態では、置換は、特定の位置で天然に存在しない（生物内で天然に存在しないか、またはいずれの生物中にも存在しないかのいずれか）アミノ酸に対するものである。例えば、置換Ｅ２７２Ｙは、２７２位のグルタミン酸がチロシンで置換されている変異体ポリペプチド、この場合はＦｃ変異体を指す。明確にするために、核酸コード配列を変化させるが、出発アミノ酸を変化させない（例えば、宿主生物発現レベルを上昇させるためにＣＧＧ（ア

ルギニンをコードする）をＣＧＡ（アルギニンをなおコードする）に交換する）ように操作されたタンパク質は、「アミノ酸置換」ではない。すなわち、同じタンパク質をコードする新たな遺伝子の創出にもかかわらず、タンパク質は、それが開始する特定の位置に同じアミノ酸を有する場合、それはアミノ酸置換ではない。

【００２７】

「アミノ酸挿入」または「挿入」は、本明細書で使用されるとき、親ポリペプチド配列の特定の位置にアミノ酸配列を付加することを意味する。例えば、－２３３Ｅまたは２３３Ｅは、２３３位の後、かつ２３４位の前のグルタミン酸の挿入を示す。さらに、－２３３ＡＤＥまたはＡ２３３ＡＤＥは、２３３位の後、かつ２３４位の前のＡｌａＡｓｐＧｌｕの挿入を示す。

【００２８】

「アミノ酸欠失」または「欠失」は、本明細書で使用されるとき、親ポリペプチド配列中の特定の位置でアミノ酸配列を除去することを意味する。例えば、Ｅ２３３－またはＥ２３３＃、Ｅ２３３（）またはＥ２３３ｄｅｌは、２３３位のグルタミン酸の欠失を示す。さらに、ＥＤＡ２３３－またはＥＤＡ２３３＃は、２３３位で始まる配列ＧｌｕＡｓｐＡｌａの欠失を示す。

【００２９】

本明細書で使用される「バリアントタンパク質」または「タンパク質バリアント」または「バリアント」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親タンパク質のそれとは異なるタンパク質を意味する。タンパク質バリアントは、タンパク質自体、タンパク質を含む組成物、またはそれをコードするアミノ配列を指し得る。好ましくは、タンパク質変異体は、親タンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾、例えば、親と比較して約１～約７０個のアミノ酸修飾、好ましくは約１～約５個のアミノ酸修飾を有する。以下に記載するように、いくつかの実施形態では、親ポリペプチド、例えばＦｃ親ポリペプチドは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４由来のＦｃ領域等のヒト野生型配列であるが、変異を有するヒト配列もまた、「親ポリペプチド」としての役割を果たすことができ、例えば、ＩｇＧ１／２ハイブリッドを含めることができる。本明細書のタンパク質変異体の配列は、好ましくは、親タンパク質配列と少なくとも約８０％の同一性、最も好ましくは少なくとも約９０％の同一性、より好ましくは少なくとも約９５－９８－９９％の同一性を有する。バリアントタンパク質は、バリアントタンパク質それ自体、タンパク質バリアントを含む組成物、またはそれをコードするＤＮＡ配列を指すことができる。

【００３０】

したがって、本明細書で使用される「抗体バリアント」または「バリアント抗体」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親抗体とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「ＩｇＧバリアント」または「バリアントＩｇＧ」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親ＩｇＧ（ここでも、多くの場合はヒトＩｇＧに由来）とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「免疫グロブリンバリアント」または「バリアント免疫グロブリン」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾に基づいて親免疫グロブリン配列のそれとは異なる免疫グロブリン配列を意味する。本明細書で使用される「Ｆｃ変異体」または「変異体Ｆｃ」は、Ｆｃドメインにアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。本発明のＦｃバリアントは、それらを構成するアミノ酸修飾に従って定義される。したがって、例えば、Ｎ４３４Ｓまたは４３４Ｓは、親Ｆｃポリペプチドに対して４３４位に置換セリンを有するＦｃ変異であり、ここで付番はＥＵインデックスに従う。同様に、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓは、親Ｆｃポリペプチドに対して置換Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓを有するＦｃ変異を定義する。ＷＴアミノ酸の同一性は特定されていなくてもよく、その場合、前述の変異は４２８Ｌ／４３４Ｓと呼ばれる。置換が提供される順序は任意であり、すなわち、例えば４２８Ｌ／４３４ＳはＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓと同一のＦｃ変異などである。抗体に関連する本発明において論じられる全ての位置について、特に明記しない限り、アミノ酸位置の付番はＥＵインデックスに従う。ＥＵインデックス、またはＫａｂａｔ

もしくはＥＵ付番スキームと同様のＥＵインデックスは、ＥＵ抗体の付番を指す（Ｅｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９６９，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ６３：７８－８５、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。修飾は、付加、欠失、または置換であり得る。置換には、天然に存在するアミノ酸および場合によっては合成アミノ酸が含まれ得る。例としては、米国特許第６，５８６，２０７号、ＷＯ９８／４８０３２、ＷＯ０３／０７３２３８、ＵＳ２００４－０２１４９８８Ａ１、ＷＯ０５／３５７２７Ａ２、ＷＯ０５／７４５２４Ａ２、Ｊ．Ｗ． Ｃｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，（２００２），Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ １２４：９０２６－９０２７、Ｊ．Ｗ． Ｃｈｉｎ，＆ Ｐ．Ｇ． Ｓｃｈｕｌｔｚ，（２００２），ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ １１：１１３５－１１３７、Ｊ．Ｗ． Ｃｈｉｎ，ｅｔ ａｌ．，（２００２），ＰＩＣＡＳ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ ９９：１１０２０－１１０２４、およびＬ． Ｗａｎｇ，＆ Ｐ．Ｇ． Ｓｃｈｕｌｔｚ，（２００２），Ｃｈｅｍ．１－１０が含まれ、参照により全体が組み込まれる。

【００３１】

本明細書で使用されるとき、本明細書における「タンパク質」は、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、およびペプチドを含む、少なくとも２つの共有結合したアミノ酸を意味する。ペプチジル基は、天然に存在するアミノ酸およびペプチド結合、または合成ペプチド模倣構造、すなわち、ペプトイド（全体が参照により組み込まれるＳｉｍｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ８９（２０）：９３６７（１９９２）を参照）等の「類似体」を含んでもよい。アミノ酸は、当業者には理解されようが、天然に存在するものでも合成物（例えば、ＤＮＡによってコードされるアミノ酸ではないもの）のいずれかであってもよい。例えば、ホモフェニルアラニン、シトルリン、オルニチン、およびノレオロイシンは、本発明の目的では合成アミノ酸と考えられ、Ｄ－およびＬ－（ＲまたはＳ）立体配置のアミノ酸の両方を利用することができる。本発明の変異体は、Ｃｒｏｐｐ＆Ｓｈｕｌｔｚ，２００４，Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｅｎｅｔ．２０（１２）：６２５－３０、Ａｎｄｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ１０１（２）：７５６６－７１、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００３，３０３（５６５６）：３７１－３、およびＣｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｓｃｉｅｎｃｅ３０１（５６３５）：９６４－７（全体が参照によって組み込まれる）によって説明されている方法が挙げられるがこれらに限定されない、Ｓｃｈｕｌｔｚおよび共同研究者らによって開発された技術を使用して組み込まれた合成アミノ酸の使用を含む修飾を含み得る。さらに、ポリペプチドには、１つ以上の側鎖または末端の合成誘導体化、グリコシル化、ＰＥＧ化、円順列、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質またはタンパク質ドメインへの融合、およびペプチドタグまたは標識の付加が含まれ得る。

【００３２】

「残基」とは、本明細書で使用されるとき、タンパク質における位置およびその関連するアミノ酸素性を意味する。例えば、アスパラギン２９７（Ａｓｎ２９７またはＮ２９７とも称される）は、ヒト抗体ＩｇＧ１中の２９７位の残基である。

【００３３】

本明細書で使用されるとき、「ＩｇＧサブクラス修飾」または「アイソタイプ修飾」とは、１つのＩｇＧアイソタイプの１つのアミノ酸を、異なる、整合したＩｇＧアイソタイプの対応するアミノ酸に変換するアミノ酸修飾を意味する。例えば、ＥＵ位置２９６においてＩｇＧ１はチロシンを含み、ＩｇＧ２はフェニルアラニンを含むので、ＩｇＧ２におけるＦ２９６Ｙ置換は、ＩｇＧサブクラス修飾であると考えられる。

【００３４】

本明細書で使用される「天然に存在しない修飾」とは、アイソタイプ性ではないアミノ酸修飾を意味する。例えば、ＩｇＧのうちのいずれも４３４位にセリンを含まないので、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４（またはそれらのハイブリッド）における置換４３４Ｓは、天然に存在しない修飾であると見なされる。

【００３５】
本明細書で使用される「アミノ酸」および「アミノ酸同一性」は、ＤＮＡおよびＲＮＡによってコードされている２０種の天然に存在するアミノ酸のうちの１つを意味する。
【００３６】
本明細書で使用される「エフェクター機能」とは、抗体Ｆｃ領域とＦｃ受容体またはリガンドとの相互作用から生じる生化学的事象を意味する。エフェクター機能には、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、およびＣＤＣが含まれるが、これらに限定されない。
【００３７】
本明細書で使用される「ＩｇＧ　Ｆｃリガンド」とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域に結合してＦｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。Ｆｃリガンドには、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ、ＦｃＲｎ、Ｃ１ｑ、Ｃ３、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌプロテインＡ、ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃａｌプロテインＧ、およびウイルスＦｃγＲが含まれるが、これらに限定されない。Ｆｃリガンドにはまた、ＦｃγＲと同種であるＦｃ受容体のファミリーである、Ｆｃ受容体ホモログ（ＦｃＲＨ）が含まれる（Ｄａｖｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　１９０：１２３－１３６、参照により全体が組み込まれる）。Ｆｃリガンドは、Ｆｃに結合する未発見の分子を含み得る。特定のＩｇＧ　Ｆｃリガンドは、ＦｃＲｎおよびＦｃガンマ受容体である。本明細書で使用される「Ｆｃリガンド」とは、抗体のＦｃ領域に結合してＦｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。
【００３８】
本明細書で使用される「Ｆｃガンマ受容体」、「ＦｃγＲ」、または「ＦｃガンマＲ」とは、ＩｇＧ抗体Ｆｃ領域に結合し、かつＦｃγＲ遺伝子によってコードされるタンパク質ファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトにおいて、このファミリーには、アイソフォームであるＦｃγＲＩａ、ＦｃγＲＩｂ、およびＦｃγＲＩｃを含むＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）；アイソフォームであるＦｃγＲＩＩａ（アロタイプであるＨ１３１およびＲ１３１を含む）、ＦｃγＲＩＩｂ（ＦｃγＲＩＩｂ－１およびＦｃγＲＩＩｂ－２を含む）、ならびにＦｃγＲＩＩｃを含むＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）；ならびにアイソフォームであるＦｃγＲＩＩＩａ（アロタイプであるＶ１５８およびＦ１５８を含む）、ならびにＦｃγＲＩＩＩｂ（アロタイプであるＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ１およびＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ２を含む）を含むＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）（参照により全体が組み込まれるＪｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｌｅｔｔ　８２：５７－６５）、ならびに任意の発見されていないヒトＦｃγＲまたはＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。ＦｃγＲは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。マウスＦｃγＲには、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）、およびＦｃγＲＩＩＩ－２（ＣＤ１６－２）、ならびに任意の発見されていないマウスＦｃγＲまたはＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。
【００３９】
本明細書で使用される「ＦｃＲｎ」または「新生児Ｆｃ受容体」とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域に連結し、少なくとも部分的にＦｃＲｎ遺伝子によってコードされるタンパク質を意味する。ＦｃＲｎは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。当該技術分野において既知のように、機能的ＦｃＲｎタンパク質は、しばしば重鎖および軽鎖と呼ばれる２つのポリペプチドを含む。軽鎖はβ－２－ミクログロブリンであり、重鎖はＦｃＲｎ遺伝子によってコードされている。本明細書において別段の記載がない限り、ＦｃＲｎまたはＦｃＲｎタンパク質は、ＦｃＲｎ重鎖とβ－２－ミクログロブリンとの複合体を指す。ＦｃＲｎ受容体への結合を増加させるために、そしていくつかの場合には血清半減期を増加させるために使用される様々

なＦｃＲｎ変異が使用できる。一般に、別段の記載がない限り、本発明のＦｃ単量体は、ＦｃＲｎ受容体への結合を保持する（そして、下記のように、ＦｃＲｎ受容体への結合を増大させるためのアミノ酸変異を含み得る）。

【００４０】

本明細書で使用される「親ポリペプチド」とは、バリアントを生成するようにその後修飾される出発ポリペプチドを意味する。親ポリペプチドは、天然に存在するポリペプチド、または天然に存在するポリペプチドのバリアントもしくは操作されたバージョンであってもよい。親ポリペプチドは、ポリペプチド自体、親ポリペプチドを含む組成物、またはそれをコードするアミノ酸配列を指してもよい。したがって、本明細書で使用される「親免疫グロブリン」は、バリアントを生成するように修飾される非修飾免疫グロブリンポリペプチドを意味し、本明細書で使用される「親抗体」は、バリアント抗体を生成するように修飾される非修飾抗体を意味する。「親抗体」には、以下に概説されるように、既知の市販の組換え産生抗体が含まれることに留意すべきである。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、「Ｆｃ」または「Ｆｃ領域」または「Ｆｃドメイン」とは、場合によっては第１の定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、ＣＨ１）またはその一部を除く抗体の定常領域、および場合によってはヒンジの一部を含む、ポリペプチドを意味する。このため、Ｆｃは、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＧの最後の２つの定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、ＣＨ２とＣＨ３）、ＩｇＥおよびＩｇＭの最後の３つの定常領域免疫グロブリンドメイン、およびこれらのドメインに対する可動性ヒンジＮ末端を指し得る。ＩｇＡおよびＩｇＭの場合、ＦｃはＪ鎖を含んでもよい。ＩｇＧの場合、Ｆｃドメインは、免疫グロブリンドメインＣγ２およびＣγ３（Ｃγ２およびＣγ３）、ならびにＣγ１（Ｃγ１）とＣγ２（Ｃγ２）との間の下部ヒンジ領域を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、免疫グロブリンの、短縮化ＣＨ１ドメイン、ならびにＣＨ２およびＣＨ３を指す。Ｆｃ領域の境界は異なり得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、そのカルボキシ末端に残基Ｅ２１６またはＣ２２６またはＰ２３０を含むものと定義され、ここでの付番はＫａｂａｔと同様のＥＵインデックスに従う。いくつかの実施形態では、以下でより詳細に説明されるように、例えば、１つ以上のＦｃγＲ受容体またはＦｃＲｎ受容体への結合を変化させるために、Ｆｃ領域に対してアミノ酸修飾が行われる。

【００４２】

本明細書における「Ｆｃ融合タンパク質」または「イムノアドヘシン」とは、一般に（任意選択で本明細書に記載されるようなリンカー部分を介して）異なるタンパク質、例えば本明細書に記載されるようなＩＬ－１５および／またはＩＬ－１５Ｒに連結しているＦｃ領域を含むタンパク質を意味する。いくつの場合では、２つのＦｃ融合タンパク質がホモ二量体Ｆｃ融合タンパク質またはヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を形成することができ、後者が好ましい。いくつの場合では、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の一方の単量体は、Ｆｃドメインのみ（例えば、空のＦｃドメイン）を含み、他方の単量体は、変異型Ｆｃドメインおよび受容体、リガンド、または他の結合パートナーなどのタンパク質ドメインを含むＦｃ融合体である。

【００４３】

本明細書で使用される「位置」は、タンパク質の配列中の場所を意味する。位置は、順次に、または確立されているフォーマット、例えば、抗体付番のためのＥＵインデックスに従って、付番されてもよい。

【００４４】

本明細書中の本発明のヘテロ二量体抗体の単量体に牽連して「撚り度（ｓｔｒａｎｄｅｄｎｅｓｓ）」は、「マッチ」する２本鎖ＤＮＡと同様に、「マッチ」してヘテロ二量体を形成する能力を保持するようにヘテロ二量体化変異を各単量体に組み込むことを意味する。例えば、いくつかのｐＩ変異が単量体Ａへと操作される（例えば、ｐＩをより高くする）場合、同様に利用され得る「電荷対」である立体変異はｐＩ変異を妨害せず、例えば、ｐＩを高くした電荷変異が同一の「鎖」または「単量体」に置かれ、両方の機能を保持

する。同様に、以下により詳細に概説されるように、対のセットになる「スキュー」変異について、当業者は、対の１つのセットを組み入れる鎖または単量体がどちらに入るかを決定する際にｐＩを考慮し、同様にスキューのｐＩを使用してｐＩ分離を最大化するようにする。

【００４５】

本明細書における「野生型またはＷＴ」は、対立遺伝子変異を含む、自然界に見出されるアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を意味する。ＷＴタンパク質は、意図的に修飾されていないアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を有する。

【００４６】

本発明のヘテロ二量体タンパク質は一般に、単離されているか、または組換え体である。本明細書に開示される様々なポリペプチドを説明するために使用される場合、「単離された」とは、それが発現された細胞または細胞培養物から特定および分離および／または回収されたポリペプチドを意味する。通常、単離されたポリペプチドは、少なくとも１つの精製工程によって調製される。「単離されたタンパク質」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まないタンパク質を指す。「組換え体」は、外来性宿主細胞において組換え核酸技術を用いてタンパク質が生成されることを意味する。

【００４７】

タンパク質配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」は、最大の配列同一性パーセントを達成するために配列を整合し、必要ならギャップを導入した後の、特定の（親）配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義され、そして配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮しない。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のための整合は、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピューターソフトウェアを使用して、当該技術分野の範囲内である様々な方法で達成できる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大の整合を達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、整合を測定するための適切なパラメータを決定することができる。１つの特定のプログラムは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１６／０２４４５２５号の段落番号［０２７９］～［０２８０］に概説されているＡＬＩＧＮ－２プログラムである。

【００４８】

本発明のアミノ酸配列（「本発明の配列」）と親アミノ酸配列との間の同一性の程度は、「本発明の配列」の長さまたは親配列の長さの長さのうちの短い方で割った、２つの配列の整合における正確な一致の数として計算される。結果は同一性パーセントで表される。

【００４９】

いくつかの実施形態において、２つ以上のアミノ酸配列は少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％同一である。いくつかの実施形態では、２つ以上のアミノ酸配列は少なくとも９５％、９７％、９８％、９９％、さらには１００％まで同一である。

【００５０】

特定の抗原またはエピトープへの「特異的結合」もしくは「～に特異的に結合する」または特定の抗原またはエピトープ「～に対して特異的である」とは、非特異的相互作用とは測定できるほどに異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を有しない同様の構造の分子である対照分子の結合と比較した分子の結合を決定することによって、測定することができる。例えば、特異的結合は、標的と同様である対照分子との競合によって決定することができる。

【００５１】

本発明をさらに説明する前に、本発明は記載された特定の実施形態に限定されず、よって当然のことながら変化し得ることが理解されるべきである。本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定することを目的とするものではないことも理解されるべきである。

【００５２】
ＩＩ．ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質
本発明は、異なる方向でＩＬ－１５およびＩＬ－１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒα）タンパク質ドメインを含むヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質に関する。Ｆｃドメインは、ＩｇＧ　Ｆｃドメイン、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４Ｆｃドメインから誘導することができ、ＩｇＧ１Ｆｃドメインが本発明において特に使用される。
【００５３】
各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を定める。Ｋａｂａｔらは、重鎖および軽鎖の可変領域の多数の一次配列を収集した。配列の保存の程度に基づき、Ｋａｂａｔらは、個々の一次配列をＣＤＲおよびフレームワークに分類し、そのリストを作成した（参照により全体が組み込まれるＳＥＱＵＥＮＣＥＳ　ＯＦ　ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ　ＩＮＴＥＲＥＳＴ，　５ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，　ＮＩＨ　ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ，　Ｎｏ．９１－３２４２，　Ｅ．Ａ．　Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．を参照されたい）。本明細書全体を通して、Ｋａｂａｔ付番系は一般に、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖可変領域の残基１～１０７および重鎖可変領域の残基１～１１３）を参照するときに使用され、ＥＵ付番系は、Ｆｃ領域に対するものである（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．、上述（１９９１）を参照）。
【００５４】
免疫グロブリンのＩｇＧサブクラスには、重鎖においていくつかの免疫グロブリンドメインがある。本明細書の「免疫グロブリン（Ｉｇ）ドメイン」とは、明確に異なる三次構造を有する免疫グロブリンの領域を意味する。定常重（ＣＨ）ドメインおよびヒンジドメインを含む重鎖ドメインが本発明における関心対象である。ＩｇＧ抗体の関連において、ＩｇＧアイソタイプは、各々、３つのＣＨ領域を有する。したがって、ＩｇＧと関連して「ＣＨ」ドメインは以下の通りである。「ＣＨ１」は、Ｋａｂａｔと同様のＥＵインデックスに従って１１８～２２０位を指す。「ＣＨ２」は、Ｋａｂａｔと同様のＥＵインデックスに従って２３７～３４０位を指し、「ＣＨ３」は、Ｋａｂａｔと同様のＥＵインデックスに従って３４１～４４７位を指す。本明細書において示され、以下に記載されるように、ｐＩ変異は、ＣＨ領域、および以下に論じられるように、ヒンジ領域のうちの１つ以上に存在し得る。
【００５５】
重鎖のＩｇドメインの別の種類は、ヒンジ領域である。本明細書において、「ヒンジ」または「ヒンジ領域」または「抗体ヒンジ領域」または「免疫グロブリンヒンジ領域」とは、抗体の第１および第２の定常ドメイン間のアミノ酸を含む可動性ポリペプチドを意味する。構造的に、ＩｇＧ　ＣＨ１ドメインはＥＵ位置２２０で終わり、ＩｇＧ　ＣＨ２ドメインは残基ＥＵ位置２３７で始まる。したがって、ＩｇＧについては、抗体ヒンジは、位置２２１（ＩｇＧ１中のＤ２２１）から２３６（ＩｇＧ１中のＧ２３６）を含むように本明細書で定義され、付番は、Ｋａｂａｔと同様にＥＵインデックスに従う。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域に関連して、下側ヒンジが含まれ、「下側ヒンジ」は一般に位置２２６または２３０を指す。本明細書に記載のように、ｐＩ変異はヒンジ領域にも同様に作製することができる。
【００５６】
したがって、本発明は異なる抗体ドメインを提供する。本明細書中に記載され、そして当該技術分野において既知であるように、本発明のヘテロ二量体タンパク質は異なるドメインを含み、これもまた重複し得る。これらのドメインは、Ｆｃドメイン、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン、ヒンジドメイン、重鎖定常ドメイン（ＣＨ１－ヒンジ－ＦｃドメインまたはＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）を含むが、これらに限定されない。
【００５７】
したがって、「Ｆｃドメイン」は、－ＣＨ２－ＣＨ３ドメイン、および場合によりヒンジドメインを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインはまた、短縮化ＣＨ１ドメイ

ンも含む。本明細書の実施形態では、タンパク質断片、例えばＩＬ－１５またはＩＬ－１５ＲαがＦｃドメインに結合しているとき、Ｆｃドメインのヒンジの全部または一部に結合しているのはＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαコンストラクトの Ｃ末端であり、例えば、それは一般にヒンジの始まりである配列ＥＰＫＳＳに結合している。他の実施形態では、タンパク質断片、例えば、ＩＬ－１５またはＩＬ－１５ＲαがＦｃドメインに結合しているとき、それは、ＩＬ－１５またはＩＬ１５Ｒαコンストラクトの Ｃ末端であり、ＦｃドメインのＣＨ１ドメインに結合している。

【００５８】

本明細書に概説したＦｃドメインタンパク質のコンストラクトおよび配列のいくつかにおいて、ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαの Ｃ末端はドメインリンカーのＮ末端に結合し、そのＣ末端は定常ＦｃドメインのＮ末端に結合している（Ｎ－ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαタンパク質断片－リンカー－Ｆｃドメイン－Ｃ）が、これは切り替えることができる（Ｎ－Ｆｃドメイン－リンカー－ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαタンパク質ドメイン－Ｃ）。本明細書に概説される他のコンストラクトおよび配列において、第１のタンパク質断片のＣ末端は、場合によりドメインリンカーを介して、第２のタンパク質断片のＮ末端に結合し、第２のタンパク質断片のＣ末端は、場合によりドメインリンカーを介して定常ＦｃドメインのＮ末端に結合する。本明細書に概説されるさらに他のコンストラクトおよび配列において、第１のタンパク質断片または第２のタンパク質断片に結合していない定常Ｆｃドメインが提供される。ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、本明細書に記載の２つ以上の例示的な単量体Ｆｃドメインタンパク質を含み得る。

【００５９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書に概説される任意の２つのドメインを共に連結するために使用される「ドメインリンカー」であり、そのいくつかは図８７に示されている。任意の適切なリンカーを用いることができるが、多くの実施形態は、例えば、ｎが少なくとも１（および一般に０～１～２～３～４～５）である、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ、（ＧＧＧＧＳ）ｎ、および（ＧＧＧＳ）ｎを含むグリシン－セリンポリマー、ならびに各ドメインがその生物学的機能を保持できるように十分な長さおよび柔軟性を有する２つのドメインの組換え結合を可能にする任意のペプチド配列を利用する。いくつかの場合において、以下に概説するように、「撚り度」に注意を払って、荷電ドメインリンカーである。

【００６０】

一実施形態では、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、それがｐＩ操作などのヘテロ二量体を生成するように操作することができる少なくとも２つの定常ドメインを含む。使用され得る他のＦｃドメインは、ｐＩ操作された本発明のＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、およびヒンジドメインのうちの１つ以上を含む断片を含む。特に、図９Ａ～９Ｇおよび図３９Ａ～３９Ｄに示すフォーマットは、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質であり、これは、このタンパク質が、ヘテロ二量体Ｆｃドメインに自己集合した２つの結合したＦｃ配列および少なくとも１つのタンパク質断片（例えば、１、２またはそれ以上のタンパク質断片）を有することを意味する。いくつかの場合において、第１のタンパク質断片は第１のＦｃ配列に連結し、そして第２のタンパク質断片は第２のＦｃ配列に連結する。他の場合では、第１のタンパク質断片は第１のＦｃ配列に連結しており、第１のタンパク質断片はＦｃ配列に連結していない第２のタンパク質断片に非共有結合的に付着している。いくつかの場合では、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、第１のＦｃ配列に連結している第２のタンパク質断片に連結している第１のタンパク質断片、および第１または第２のタンパク質断片のいずれにも連結していない第２のＦｃ配列を含む。

【００６１】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、自己集合してヘテロ二量体Ｆｃドメイン融合ポリペプチドを形成する、２つの異なる重鎖変異型Ｆｃ配列の使用に依存するヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を提供する。

【００６２】

本発明は、１つ以上の結合パートナー、リガンド、または受容体への結合を可能にするヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を提供するための新規コンストラクトに関する。ヘテロ二量体Ｆｃ融合コンストラクトは、抗体の重鎖の２つのＦｃドメイン、例えば、「二量体」に組み立てられる２つの「単量体」の自己集合の性質に基づく。ヘテロ二量体Ｆｃ融合体は、以下により完全に論じられるように各単量体のアミノ酸配列を変えることによって作製される。したがって、本発明は概して、ヘテロ二量体形成を促進するためにおよび／またはホモ二量体よりもヘテロ二量体の精製を容易にするために、各鎖上で異なる定常領域中のアミノ酸変異に依存して、結合パートナーまたはリガンドまたは受容体をいくつかの方法で共結合することができるヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の作成に関する。

【００６３】

本発明のヘテロ二量体を生成するために使用することができる多くの機構が存在する。さらに、当業者には理解されるように、これらの機構を組み合わせて高いヘテロ二量体化を確実にすることができる。したがって、ヘテロ二量体の産生をもたらすアミノ酸変異は、「ヘテロ二量体化変異」と呼ばれる。後述するように、ヘテロ二量体化変異は、ヘテロ二量体からのホモ二量体の精製を可能にする立体変異（例えば、後述の「ノブアンドホール」または「スキュー」変異および「電荷対」変異）ならびに「ｐＩ変異」を含み得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれ、具体的には以下で「ヘテロ二量体化変異」の議論について本明細書に援用されるように、ヘテロ二量体化の有用な機構には「ノブアンドホール」（「ＫＩＨ」、本明細書においてしばしば「スキュー」変異として（ＷＯ２０１４／１４５８０６中の議論を参照）、「ＷＯ２０１４／１４５８０６に記載されているような「静電ステアリング」または「電荷対」、ＷＯ２０１４／１４５８０６に記載されるようなｐＩ変異、およびＷＯ２０１４／１４５８０６および以下に概説されているような一般的なさらなるＦｃ変異が含まれる。

【００６４】

本発明において、ヘテロ二量体抗体の精製を容易にすることができるいくつかの基本的な機構が存在し、その１つは、各単量体が異なるｐＩを有することによって、Ａ－Ａ、Ａ－ＢおよびＢ－Ｂ二量体タンパク質の等電点精製が可能になるｐＩ変異の使用に依存する。代替的に、いくつかのフォーマットはまた、サイズに基づいて分離することも可能にする。以下にさらに概説するように、ホモ二量体よりもヘテロ二量体の形成を「スキュー」することも可能である。したがって、立体的ヘテロ二量体化変異とｐＩまたは電荷対変異の組み合わせは、本発明において特に使用される。

【００６５】

一般に、本発明において特に使用される実施形態は、２つの単量体間のｐＩ差を増加させる、ｐＩ変異と組み合わせた、ホモ二量体形成に対するヘテロ二量体形成を促進するスキュー変異を含む変異のセットに依存する。

【００６６】

さらに、以下により完全に概説されるように、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質のフォーマットに応じて、ｐＩ変異は単量体の定常および／またはＦｃドメイン内に含まれるか、またはドメインリンカーが使用され得るかのいずれかであってもよい。すなわち、本発明は、一方または両方の単量体上にあるｐＩ変異体、および／または荷電ドメインリンカーも提供する。さらに、代替の機能性のためのさらなるアミノ酸操作もまた、Ｆｃ、ＦｃＲｎ、およびＫＯ変異などのｐＩ変化を付与し得る。

【００６７】

ヘテロ二量体タンパク質の精製を可能にするための分離機構としてｐＩを利用する本発明においては、アミノ酸変異を一方または両方の単量体のポリペプチドに導入することができ、すなわち、単量体の一方（本明細書では簡単のために「単量体Ａ」と呼ぶ）のｐＩを単量体Ｂと異なるように操作でき、または、単量体ＡとＢの両方の変化を、単量体Ａのｐ Ｉを増加させ、単量体Ｂのｐ Ｉを減少させるように改変できる。論じられるように、いずれかまたは両方の単量体のｐＩ変化は、荷電残基を除去または付加することによって（例えば中性アミノ酸を正または負に荷電したアミノ酸残基で置換する、例えばグリシンか

らグルタミン酸）、正または負から反対の電荷への荷電残基の変更によって（例えばアスパラギン酸からリジンへ）、または荷電残基の中性残基への変更によって（例えば電荷の消失、リジンからセリン）、実施することができる。いくつかのこれらの変異を図に示す。

【００６８】

したがって、本発明のこの実施形態は、ヘテロ二量体をホモ二量体から分離することができるように、少なくとも１つの単量体に十分なｐＩの変化を生じさせることを提供する。当業者には理解されるように、そして以下にさらに論じるように、これは、「野生型」重鎖定常領域およびそのｐＩ（ｗｔＡ－＋ＢまたはｗｔＡ－－Ｂ）を増加または減少させるように操作された変異領域を使用することによって、または一方の領域を増加して他方の領域を減少させることによって（Ａ＋－Ｂ－またはＡ－Ｂ＋）、実施できる。

【００６９】

したがって、一般に、本発明のいくつかの実施形態の構成要素は、二量体タンパク質の単量体の両方ではないにしても少なくとも１つの等電点（ｐＩ）を、アミノ酸置換（「ｐＩ変異」または「ｐＩ置換」）を単量体の一方または両方に組み込むことによって変化させることを目的とする定常領域におけるアミノ酸変異である。本明細書中に示されるように、２つのホモ二量体からのヘテロ二量体の分離は、２つの単量体のｐＩが０．１ｐＨ単位とわずかに異なる場合に達成でき、０．２、０．３、０．４、および０．５以上異なるものが全て本発明において使用される。

【００７０】

当業者には理解されるように、良好な分離を得るために各単量体または両方の単量体に含まれるべきｐＩ変異の数は、構成要素の出発ｐＩに部分的に依存するであろう。当該技術分野において知られているように、異なるＦｃは、本発明において利用される異なる出発ｐＩを有するであろう。概して、本明細書に概説されるように、ｐＩは、少なくとも約０．１ｌｏｇの各単量体の総ｐＩの差異を生じるように操作され、本明細書に概説されるように０．２～０．５が好ましい。

【００７１】

当業者には理解されるように、良好な分離を得るために各単量体または両方の単量体に含まれるべきｐＩ変異の数は、構成要素の出発ｐＩに部分的に依存するであろう。すなわち、どの単量体を操作するか、またはどの「方向」（例えば、より陽性またはより陰性）かを決定するために、Ｆｃドメインの配列、およびいくつかの場合において、Ｆｃドメインに連結するタンパク質ドメインが計算され、そしてそこから決定がなされる。当該技術分野において知られているように、異なるＦｃドメインおよび／またはタンパク質ドメインは、本発明において利用される異なる出発ｐＩを有するであろう。概して、本明細書に概説されるように、ｐＩは、少なくとも約０．１ｌｏｇの各単量体の総ｐＩの差異を生じるように操作され、本明細書に概説されるように０．２～０．５が好ましい。

【００７２】

さらに、当業者には理解され、本明細書に概説されるように、いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体はサイズに基づいてホモ二量体から分離することができる。図に示すように、例えば、フォーマットのいくつかは、サイズに基づいてヘテロ二量体およびホモ二量体の分離を可能にする。

【００７３】

Ｆｃドメインの定常領域を使用することによって、ｐＩ変異を使用してヘテロ二量体化を達成する場合、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を設計および精製するためのよりモジュール方式のアプローチが提供される。したがって、いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体化変異（スキューおよび精製ヘテロ二量体化変異を含む）を操作しなければならない。さらに、いくつかの実施形態において、ｐＩ変異から生じる免疫原性の可能性は、顕著な免疫原性を導入することなくｐＩが変化するように、異なるＩｇＧアイソタイプからのｐＩ変異を移入することによって顕著に低下する。したがって、解決されるべきさらなる問題は、高いヒト配列含有量を有する低ｐＩの定常ドメインの解明、例えば、任意の特定の位置における非ヒト残基の最小化または回避である。

【００７４】
このｐＩ操作で起こり得る副次的な利益はまた、血清半減期の延長およびＦｃＲｎ連結の増加である。すなわち、ＵＳＳＮ１３／１９４，９０４（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、抗体定常ドメイン（抗体およびＦｃ融合体に見られるものを含む）のｐＩを低下させるとインビボでより長い血清保持をもたらし得る。血清半減期を延長するためのこれらのｐＩ変異はまた、精製のためのｐＩ変化を促進する。
【００７５】
さらに、ヘテロ二量体化変異のｐＩ変異は、ホモ二量体が存在するときを排除、最小化、および区別する能力が顕著であるので、Ｆｃ融合タンパク質の分析および品質管理プロセスにさらなる利益を与える。同様に、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質産生の再現性を確実に試験する能力は重要である。
【００７６】
Ａ．ヘテロ二量体化変異
本発明は、ヘテロ二量体形成および／またはホモ二量体からの精製を可能にするためにヘテロ二量体化変異を利用する、様々なフォーマットのヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を含む、ヘテロ二量体タンパク質を提供する。ヘテロ二量体融合コンストラクトは、２つのＦｃドメイン、例えば、「二量体」に組み立てられる２つの「単量体」の自己集合の性質に基づく。
【００７７】
ヘテロ二量体化スキュー変異のセットのいくつかの適切な対がある。これらの変異は、「セット」の「対」になる。すなわち、一方のセットの対が第１の単量体に組み込まれ、他のセットの対が第２の単量体に組み込まれる。注目すべきは、これらのセットは、一方の単量体上の残基と他方の単量体上の残基との間で一対一の対応関係を有する「ノブインホール」変異として必ずしも振舞わないことであり、すなわち、これらのセットの対は、ヘテロ二量体形成を促進し、ホモ二量体形成を妨げる２つの単量体間の界面を形成し、生物学的条件下で自発的に形成するヘテロ二量体の割合を予想される５０％（２５％ホモ二量体Ａ／Ａ：５０％ヘテロ二量体Ａ／Ｂ：２５％ホモ二量体Ｂ／Ｂ）ではなく９０％以上にする。
【００７８】
Ｂ．立体変異
いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体の形成は、立体変異の付加によって促進され得る。すなわち、各重鎖中のアミノ酸を変えることによって、異なる重鎖が会合して同一のＦｃアミノ酸配列を有するホモ二量体を形成するよりもヘテロ二量体構造を形成する可能性が高い。適切な立体変異は、ＵＳＳＮ１５／１４１，３５０の図２９に含まれており、それらの全ては、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、同様に図８４にも含まれる。
【００７９】
１つの機構は、当該技術分野において一般的に「ノブアンドホール」と呼ばれ、ヘテロ二量体形成を有利にし、ホモ二量体形成を不利にする立体効果をもたらすアミノ酸操作を指し、任意選択で使用することもできる；これはしばしば、「ノブアンドホール」と呼ばれ、ＵＳＳＮ６１／５９６，８４６、Ｒｉｄｇｗａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ９（７）：６１７（１９９６）、Ａｔｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９９７２７０：２６、米国特許第８，２１６，８０５号に記載されるようなものであり、それらの全ては参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。これらの図は、「ノブアンドホール」に依存するいくつかの「単量体Ａ－単量体Ｂ」対を特定する。さらに、Ｍｅｒｃｈａｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．１６：６７７（１９９８）に記載されているように、これらの「ノブアンドホール」変異は、ヘテロ二量体化に対するスキュー形成のためのジスルフィド連結と組み合わせることができる。

【００８０】
ヘテロ二量体の生成に使用されるさらなる機構は、参照によりその全てが本明細書に組み込まれるＧｕｎａｓｅｋａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８５（２５）：１９６３７（２０１０）に記載されているように、しばしば「静電ステアリング」と呼ばれる。これは、本明細書において、しばしば「電荷対」と呼ばれる。この実施形態では、静電学を使用して、ヘテロ二量体化に向けて形成をスキューさせる。当業者には理解されるように、これらはまた、ｐＩ、したがって精製に影響を及ぼす可能性があり、したがって場合によってはｐＩ変異と見なすこともできる。しかしながら、これらはヘテロ二量体化を強制するために生成され、精製手段として使用されなかったので、それらは「立体変異」として分類される。これらには、Ｄ２２１Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対になったＤ２２１Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／Ｌ３６８Ｅ（例えば、これらは「単量体の対応セット」である）、およびＣ２２０Ｒ／Ｅ２２４Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対になったＣ２２０Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／３６８Ｅが含まれるがこれらに限定されない。
【００８１】
さらなる単量体Ａおよび単量体Ｂの変異は、本明細書に概説されるｐＩ変異または参照によりそれらの全てが本明細書に明示的に組み込まれるＵＳ２０１２／０１４９８７６の図３７に示される他の立体変異などの他の変異と、任意の量で任意選択で独立して組み合わせることができる。
【００８２】
いくつかの実施形態において、本明細書に概説される立体変異は、任意選択で独立していずれかのｐＩ変異（またはＦｃ変異、ＦｃＲｎ変異などの他の変異）を一方または両方の単量体に組み込むことができ、独立して任意選択で本発明のタンパク質に含めるかまたは除外することができる。
【００８３】
適切なスキューバリアントの一覧は図８４に示す。多くの実施形態において特に有用であるのは、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、およびＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ（任意選択で架橋ジスルフィドＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃを含む）を含むがこれらに限定されないセットの対である。命名法に関して、対「Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ」は、一方の単量体が二重変異セットＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを有し、他方が二重変異セットＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを有することを意味し、上述のように、これらの対の「撚り度」は出発ｐＩに依存する。
【００８４】
Ｃ．ヘテロ二量体のｐＩ（等電点）変異
一般に、当業者には理解されるように、ｐＩ変異には２つの一般的なカテゴリーがある：タンパク質のｐＩを増加させるもの（塩基性変化）とタンパク質のｐＩを減少させるもの（酸性変化）。本明細書中に記載されるように、これらの変異の全ての組み合わせがなされ得る：一方の単量体は野生型、または野生型と顕著に異なるｐＩを示さない変異であり得、他方がより塩基性またはより酸性のいずれかであり得る。代替的に、各単量体は、１つがより塩基性に、１つがより酸性へと変化する。
【００８５】
ｐＩ変異体の好ましい組み合わせはＵＳＳＮ１５／１４１，３５０の図３０に示されており、それらの全てはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に概説し、図に示すように、これらの変化はＩｇＧ１と比較して示されているが、全てのアイソタイプをこのように変更することができ、アイソタイプハイブリッドも同様である。重鎖定常ドメインがＩｇＧ２～４に由来する場合、Ｒ１３３ＥおよびＲ１３３Ｑもまた使用され得る。
【００８６】

一実施形態では、Ｆｃ単量体の１つがＣＨ１ドメインを含む場合、ｐＩ変異の好ましい組み合わせは、２０８Ｄ／２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄ変異（ヒトＩｇＧ１と比較するときＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む１つの単量体を有する。いくつかの場合では、第２の単量体は、$(GKPGS)_4$を含む、正に荷電したドメインリンカーを含む。いくつかの場合では、第１の単量体は２０８位を含むＣＨ１ドメインを含む。したがって、ＣＨ１ドメインを含まないコンストラクト（例えば、ドメインの１つにＣＨ１ドメインを利用しないヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の場合）において、好ましい負のｐＩ変異Ｆｃセットは、２９５Ｅ／３８４Ｄ／４１８Ｅ／４２１Ｄ変異（ヒトＩｇＧ１と比較するときＱ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）を含む。

【００８７】

いくつかの実施形態では、変異は、位置２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２３３、２３４、２３５、および２３６を含む、Ｆｃドメインのヒンジドメインでなされる。２３３～２３６における変化は、ＩｇＧ２骨格における（３２７Ａと共に）エフェクター機能を増加させるためになされ得ることに留意されたい。したがって、ｐＩ変異、特に置換は、本発明で使用されている１、２、３、４または５個の変異によって位置２２１～２２５の１つ以上で行うことができる。同様に、全ての可能な組み合わせが、単独で、または他のドメイン中の他のｐＩ変異と共に企図されている。

【００８８】

ヒンジドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換としては、２２１位の欠失、２２２位の非天然バリンまたはトレオニン、２２３位の欠失、２２４位の非天然グルタミン酸、２２５位の欠失、２３５位の欠失、および２３６位の欠失または非天然アラニンが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの場合では、ヒンジドメインにおいてはｐＩ置換のみが行われ、他の場合では、これらの置換は他のドメイン内の他のｐＩ変異に任意の組み合わせで加えられる。

【００８９】

いくつかの実施形態では、位置２７４、２９６、３００、３０９、３２０、３２２、３２６、３２７、３３４、および３３９を含む変異をＣＨ２領域内に生じさせることができる。同様に、これら１０個の位置の全ての可能な組み合わせを作ることができ、例えば、ｐＩ抗体は、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のＣＨ２のｐＩ置換を有していてもよい。

【００９０】

ＣＨ２ドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換としては、２７４位の非天然グルタミンまたはグルタミン酸、２９６位の非天然フェニルアラニン、３００位の非天然フェニルアラニン、３０９位の非天然バリン、３２０位の非天然グルタミン酸、３２２位の非天然グルタミン酸、３２６位の非天然グルタミン酸、３２７位の非天然グリシン、３３４位の天然グルタミン酸、３３９位の非天然トレオニン、およびＣＨ２内および他のドメインとの全ての可能な組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【００９１】

この実施形態では、変異は位置３５５、３５９、３６２、３８４、３８９、３９２、３９７、４１８、４１９、４４４および４４７から独立してかつ任意選択で選択され得る。ＣＨ３ドメインのｐＩを低下させるのに使用される具体的な置換としては、３５５位の非天然グルタミンまたはグルタミン酸、３８４位の非天然セリン、３９２位の非天然アスパラギンまたはグルタミン酸、３９７位の非天然メチオニン、４１９位の非天然グルタミン酸、３５９位の非天然グルタミン酸、３６２位の非天然グルタミン酸、３８９位の非天然グルタミン酸、４１８位の非天然グルタミン酸、４４４位の非天然グルタミン酸、および４４７位の欠失または非天然アスパラギン酸が含まれるがこれらに限定されない。

【００９２】

Ｄ．アイソタイプ変異

さらに、本発明の多くの実施形態は、あるＩｇＧアイソタイプから別のＩｇＧアイソタ

イプへの特定の位置でのｐＩアミノ酸の「移入」に依存し、したがって、変異体に望ましくない免疫原性が導入される可能性を低減または排除する。これらのいくつかは、参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第２０１４／０３７００１３号の図２１に示されている。すなわち、ＩｇＧ１は、高いエフェクター機能を含む様々な理由から治療用抗体の一般的なアイソタイプである。しかしながら、ＩｇＧ１の重鎖定常領域は、ＩｇＧ２のそれよりも高いｐＩを有する（８．１０対７．３１）。特定の位置でＩｇＧ２残基をＩｇＧ１骨格に導入することによって、得られる単量体のｐＩは低下（または上昇）し、さらにより長い血清半減期を示す。例えば、ＩｇＧ１は１３７位にグリシン（ｐＩ５．９７）を有し、ＩｇＧ２はグルタミン酸（ｐＩ３．２２）を有し、グルタミン酸を移入すると、得られるタンパク質のｐＩに影響を与える。以下に記載されるように、変異型Ｆｃ融合タンパク質のｐＩに顕著な影響を与えるためには、一般にいくつかのアミノ酸置換が必要とされる。しかしながら、ＩｇＧ２分子中の変化でさえも血清半減期の増加を可能にすることが以下に論じられるように留意されるべきである。

【００９３】

他の実施形態では、得られるタンパク質の全体的な荷電状態を低下させるため（例えば、より高いｐＩアミノ酸からより低いｐＩアミノ酸へと変化させることによる）、または以下でより詳細に説明するように、安定性などのための構造調整を可能にするため、非アイソタイプのアミノ酸変化をなす。

【００９４】

さらに、重鎖定常ドメインと軽鎖定常ドメインの両方をｐＩ操作することによって、ヘテロ二量体の各単量体における顕著な変化を見ることができる。本明細書で論じるように、２つの単量体のｐＩが少なくとも０．５だけ異なることは、イオン交換クロマトグラフィーもしくは等電点電気泳動、または等電点に感受性の他の方法による分離を可能にし得る。

【００９５】

Ｅ．ｐＩの計算

各単量体のｐＩは、変異型重鎖定常ドメインのｐＩならびに変異型重鎖定常ドメインおよび融合パートナーを含む単量体全体のｐＩに依存し得る。したがって、いくつかの実施形態において、ｐＩの変化は、米国特許出願公開第２０１４／０３７００１３号の図１９のチャートを用いて、変異型重鎖定常ドメインに基づいて計算される。本明細書で論じるように、どの単量体を操作するかは、一般に、各単量体の固有のｐＩによって決定される。

【００９６】

Ｆ．ｐＩ変異もまたインビボ結合により良好なＦｃＲｎを付与する。

ｐＩ変異が単量体のｐＩを減少させる場合、それらはインビボでの血清保持を改善するというさらなる利点を有することができる。

【００９７】

まだ検討中ではあるが、エンドソーム内のｐＨ６でＦｃＲｎに結合するとＦｃが隔離されるため、Ｆｃ領域はインビボでより長い半減期を有すると考えられている（Ｇｈｅｔｉｅ ａｎｄ Ｗａｒｄ，１９９７ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ．１８（１２）：５９２－５９８、全体が参照により組み込まれる）。次いでエンドソーム区画はＦｃを細胞表面にリサイクルする。区画が細胞外空間に開くと、約７．４のより高いｐＨが、血中へのＦｃの放出を誘導する。マウスにおいて、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａらは、ｐＨ６およびｐＨ７．４でのＦｃＲｎ結合が増加したＦｃ変異は実際に低下した血清濃度および野生型Ｆｃと同一の半減期を有することを示した（Ｄａｌｌ’ Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．２００２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：５１７１－５１８０、参照によりその全体が組み込まれる）。ｐＨ７．４でのＦｃＲｎに対するＦｃの親和性の増加は、血中へのＦｃの放出を妨げると考えられる。したがって、インビボでのＦｃの半減期を増加させるＦｃ変異は、理想的には、より高いｐＨでのＦｃの放出をなお可能にしながら、より低いｐＨでのＦｃＲｎ連結を増加させる。アミノ酸ヒスチジンは、６．０～７．４のｐＨ範囲でその荷電状態を変化させる。それ故、Ｆｃ／ＦｃＲｎ複合体中の重要な位置にＨｉｓ残基を見出すことは驚くべき

ことではない。
【００９８】
Ｇ．追加の機能性のための追加のＦｃ変異
ｐＩアミノ酸変異に加えて、１つ以上のＦｃγＲ受容体への連結の改変、ＦｃＲｎ受容体への連結の改変等を含むがこれらに限定されない、様々な理由で実施することができるいくつかの有用なＦｃアミノ酸修飾が存在する。
【００９９】
したがって、本発明のタンパク質は、ｐＩ変異および立体変異を含む、本明細書に概説したヘテロ二量体化変異を含むアミノ酸修飾を含むことができる。各組の変異は独立してそして任意選択で特定のヘテロ二量体タンパク質に含み得るかまたはそれから除外し得る。
【０１００】
Ｈ．ＦｃγＲ変異
ＦｃγＲ受容体のうちの１つ以上への連結を改変するために実施され得るいくつかの有用なＦｃ置換が存在する。結合の増加ならびに結合の減少をもたらす置換が有用であり得る。例えば、ＦｃγＲＩＩＩａへの連結の増加は、一般に、ＡＤＣＣ（抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性、すなわち、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の連結抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介性反応）の増加をもたらすことが知られている。同様に、いくつかの状況下では、ＦｃγＲＩＩｂ（抑制性受容体）への結合の減少も有益であり得る。本発明で有用なアミノ酸置換には、ＵＳＳＮ１１／１２４，６２０（特に図４１）、ＵＳＳＮ１１／１７４，２８７、ＵＳＳＮ１１／３９６，４９５、ＵＳＳＮ１１／５３８，４０６に列挙されるものが含まれ、それらの全ては、それらの全体が、具体的にはその中に開示される変異が参照により、明示的に本明細書に組み込まれる。使用される特定の変異には、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２４３Ａ、２４３Ｌ、２６４Ａ、２６４Ｖ、および２９９Ｔが含まれるがこれらに限定されない。
【０１０１】
さらに、ＦｃγＲＩＩｃに対する親和性を増加させるアミノ酸置換もまた、本明細書に概説されるＦｃドメイン変異に含まれ得る。例えば、ＵＳＳＮ１１／１２４，６２０およびＵＳＳＮ１４／５７８，３０５に記載されている置換は有用である。
【０１０２】
さらに、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＵＳＳＮ１２／３４１，７６９に具体的に開示されているように、４３４Ｓ、４３４Ａ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６ＩまたはＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、および２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌを含むがこれらに限定されない、ＦｃＲｎ受容体への結合の増加および血清半減期の増加に使用される追加のＦｃ置換が存在する。
【０１０３】
Ｉ．除去変異
同様に、機能的変異の別のカテゴリーは「ＦｃγＲ除去変異」または「Ｆｃノックアウト（ＦｃＫＯまたはＫＯ）変異である。これらの実施形態では、いくつかの治療用途のために、さらなる作用機序を回避するために、１つ以上または全てのＦｃγ受容体（例えば、ＦｃγＲ１、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩａなど）へのＦｃドメインの正常な結合を低減または除去することが望ましい。これは、例えば、多くの実施形態において、特に、Ｆｃドメインのうちの１つが１つ以上のＦｃγ受容体除去変異を含むように、ＦＣγＲＩＩＩａ連結を除去してＡＤＣＣ活性を除去または顕著に減少させることが望ましい二重特異性免疫調節抗体の使用においてである。これらの除去変異は、それらの全ては参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＵＳＳＮ１５／１４１，３５０の図３１に示されており、ＥＵインデックスに従って、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３

３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ、およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる群から選択される除去変異を用いる好ましい態様で、各々が独立して任意選択で含まれるか除外することができる。本明細書で言及される除去変異は、ＦｃγＲ連結を除去するが、一般にはＦｃＲｎ連結を除去しないことに留意されたい。

【０１０４】

Ｊ．ヘテロ二量体とＦｃ変異の組み合わせ

当業者には理解されるように、列挙されたヘテロ二量体化変異（スキューおよび／またはｐＩ変異を含む）は全て、それらの「撚り度」または「単量体分配」を保持する限り任意の方法で任意選択で独立して組み合わせることができる。さらに、これらの変異は全て、ヘテロ二量体化フォーマットのいずれにも組み合わせることができる。

【０１０５】

ｐＩ変異の場合、特に使用される実施形態が図面に示されているが、精製を促進するために２つの単量体間のｐＩの差異を変えるという基本的な規則に従って、他の組み合わせを生成できる。

【０１０６】

さらに、ヘテロ二量体化変異、スキュー、およびｐＩのいずれも、本明細書で一般的に概説されるように、Ｆｃ除去変異、Ｆｃ変異、ＦｃＲｎ変異と独立して任意選択で組み合わせることができる。

【０１０７】

さらに、単量体Ｆｃドメインは、Ｃ２２０Ｓ／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０ＳまたはＣ２２０Ｓ／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含む一組のアミノ酸置換を含み得る。

【０１０８】

さらに、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、スキュー変異（例えば、ＵＳＳＮ１５／１４１，３５０号の図１Ａ～１Ｃに示されるアミノ酸置換の組、それらの全ては参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を含むことができ、特に有用なスキュー変異は、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６ＷおよびＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃからなる群から選択され、任意選択で除去変異、任意選択で荷電したドメインリンカーを含むことができ、重鎖はｐＩ変異を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、Ｆｃドメインは、２３６Ｒ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、２４３Ｌ、Ｍ２５２Ｙ、Ｖ２５９Ｉ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、２９８Ａ、Ｖ３０８Ｆ、３２８Ｆ、３２８Ｒ、３３０Ｌ、３３２Ｄ、３３２Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ａ、Ｎ４３４Ｓ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、２３６Ｒ／３２８Ｆ、Ｖ２５９Ｉ／Ｖ３０８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、Ｙ４３６Ｉ／Ｍ４２８Ｌ、Ｙ４３６Ｖ／Ｍ４２８Ｌ、Ｙ４３６Ｉ／Ｎ４３４Ｓ、Ｙ４３６Ｖ／Ｎ４３４Ｓ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｌ、Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ、Ｖ２５９Ｉ／Ｖ３０８Ｆ／Ｍ４２８Ｌ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、およびＰＶＡ／Ｓ２６７Ｋからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの場合では、Ｆｃドメインはアミノ酸置換２３９Ｄ／３３２Ｅを含む。他の場合において、Ｆｃドメインはアミノ酸置換Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８ＲまたはＰＶＡ／Ｓ２６７Ｋを含む。

【０１１０】

一実施形態では、本発明で使用されるスキューおよびｐＩ変異の特定の組み合わせは、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ：Ｔ３６６Ｗ（任意選択で、架橋ジスルフィドＴ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７Ｖ／Ｙ３４９Ｃ：Ｔ３６６Ｗ／Ｓ３５４Ｃを含む）であり、一方の単量体がＱ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４８１Ｄを含み他方が正に荷電したドメインリンカーである。当該技術分野において理解されるように、「ノブインホール」変異はｐＩを変化させず、したがってどちらの単量体にも使用することができる。

【０１１１】

ＩＩＩ．ＩＬ－１５およびＩＬ１５Ｒαタンパク質ドメイン

本発明は、ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒαタンパク質を含むヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を提供する。図に示すように、ＩＬ－１５複合体はいくつかの形態をとることができる。上述のように、ＩＬ－１５タンパク質それ自体は、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質と複合体を形成するときよりも安定性が低い。当該技術分野において既知であるように、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質は「ｓｕｓｈｉドメイン」を含み、これはＩＬ－１５結合活性を保持する受容体の最も短い領域である。したがって、全ＩＬ－１５Ｒαタンパク質を含むヘテロ二量体融合タンパク質を作製することができるが、本明細書における好ましい実施形態は、ｓｕｓｈｉドメインのみを使用する複合体を含み、その配列を図に示す。

【０１１２】

したがって、ＩＬ－１５複合体は一般に、ＩＬ－１５タンパク質およびＩＬ　ＩＬ－１５Ｒαのｓｕｓｈｉドメイン（全長配列が使用されるという別段の記載がない限り、「ＩＬ－１５Ｒα」、「ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）」および「ｓｕｓｈｉ」は全体を通じて交換可能に使用される）を含む。この複合体は３つの異なるフォーマットで使用できる。図９Ａに示されるように、ＩＬ－１５タンパク質およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）は、共有結合的に付着しているのではなく、むしろ通常のリガンド－リガンド相互作用によって自己集合している。本明細書でより十分に説明されるように、Ｆｃドメインに共有結合的に連結されるのはＩＬ－１５ドメインまたはｓｕｓｈｉドメインのいずれかであり得る（一般に任意選択のドメインリンカーを使用する）。代替的に、それらは、概して図９Ｂ、９Ｅ、９Ｇに示されるように、ドメインリンカーを用いて共有結合することができる。図９Ｂは、ｓｕｓｈｉドメインを Ｎ末端ドメインとして示すが、これは逆にすることもできる。最後に、ＩＬ－１５ドメインまたはｓｕｓｈｉドメインの各々は、システインアミノ酸を含むよう操作でき、同様に、概して図３９Ａ～３９Ｄに示されるように、Ｆｃドメインに（任意選択のドメインリンカーを用いて）共有結合的に付着しているＩＬ－１５ドメインまたはｓｕｓｈｉドメインのいずれかと共に複合体を形成するようにできる。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、ヒトＩＬ－１５タンパク質は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿０００５７６．１または配列番号１。いくつかの場合では、ヒトＩＬ－１５のコード配列は、ＮＣＢＩ基準配列番号Ｎｏ．ＮＭ＿０００５８５に示される。本明細書に概説されるＦｃ融合ヘテロ二量体タンパク質の例示的なＩＬ－１５タンパク質は、配列番号２のアミノ酸配列または配列番号１のアミノ酸４９～１６２を有し得る。いくつかの態様において、ＩＬ－１５タンパク質は、配列番号２に対して少なくとも９０％、例えば９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１５タンパク質は、配列番号２に記載のアミノ酸配列およびアミノ酸置換Ｎ７２Ｄを有する。他の実施形態では、ＩＬ－１５タンパク質は、配列番号２のアミノ酸配列ならびにＣ４２Ｓ、Ｌ４５Ｃ、Ｑ４８Ｃ、Ｖ４９Ｃ、Ｌ５２Ｃ、Ｅ５３Ｃ、Ｅ８７Ｃ、およびＥ８９Ｃからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を有する。場合により、ＩＬ－１５タンパク質はまたＮ７２Ｄ置換を有する。Ｆｃ融合タンパク質のＩＬ－１５タンパク質は、１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸置換を有することができる。

【０１１４】

アミノ酸置換は、ＩＬ－１５：ＩＬ－２βおよびＩＬ－１５：共通ガンマ鎖の界面での等価置換であり得る。いくつかの実施形態において、ヒトＩＬ－１５タンパク質は、Ｎ１

Ｄ、Ｎ４Ｄ、Ｄ８Ｎ、Ｄ３０Ｎ、Ｄ６１Ｎ、Ｅ６４Ｑ、Ｎ６５Ｄ、およびＱ１０８Ｅからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を有する。いくつかの場合では、ＩＬ－１５タンパク質はアミノ酸置換Ｑ１０８Ｅを有する。いくつかの場合では、ＩＬ－１５タンパク質は、１、２、３、４、５、６、７、８、またはそれ以上のアミノ酸置換を有する。ＩＬ－１５タンパク質は、Ｎ１Ｄ、Ｎ４Ｄ、Ｄ８Ｎ、Ｄ３０Ｎ、Ｄ６１Ｎ、Ｅ６４Ｑ、Ｎ６５Ｄ、またはＱ１０８Ｅ置換を有することができる。いくつかの実施形態において、アミノ酸置換は、Ｎ１Ｄ／Ｄ６１Ｎ、Ｎ１Ｄ／Ｅ６４Ｑ、Ｎ４Ｄ／Ｄ６１Ｎ、Ｎ４Ｄ／Ｅ６４Ｑ、Ｄ８Ｎ／Ｄ６１Ｎ、Ｄ８Ｎ／Ｅ６４Ｑ、Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ、Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅ、Ｎ１Ｄ／Ｎ４Ｄ／Ｄ８Ｎ、Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ、Ｎ１Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ、Ｎ１Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅ、またはＮ４Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅを含み得る。いくつかの場合では、ＩＬ－１５タンパク質はアミノ酸置換Ｄ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄを有する。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、ヒトＩＬ－１５受容体α（ＩＬ－１５Ｒα）タンパク質は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿００２１８０．１または配列番号３に示されるアミノ酸配列を有する。いくつかの場合では、ヒトＩＬ－１５Ｒαのコード配列は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＭ＿００２１８９．３に示される。本明細書に概説されるＦｃ融合ヘテロ二量体タンパク質の例示的なＩＬ－１５Ｒαタンパク質は、配列番号３のｓｕｓｈｉドメイン（例えば、配列番号３のアミノ酸３１～９５）、換言すると配列番号４のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなることができる。いくつかの実施形態において、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質は、配列番号４のアミノ酸配列ならびにＤ９６、Ｐ９７、Ａ９８、Ｄ９６／Ｐ９７、Ｄ９６／Ｃ９７、Ｄ９６／Ｐ９７／Ａ９８、Ｄ９６／Ｐ９７／Ｃ９８、およびＤ９６／Ｃ９７／Ａ９８からなる群から選択されるアミノ酸挿入を有し、ここで、アミノ酸位置は全長ヒトＩＬ－１５Ｒαタンパク質または配列番号３に対するものである。例えば、Ｄ（例えばＡｓｐ）、Ｐ（例えばＰｒｏ）、Ａ（例えばＡｌａ）、ＤＰ（例えばＡｓｐ－Ｐｒｏ）、ＤＣ（例えばＡｓｐ－Ｃｙｓ）、ＤＰＡ（例えば、Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ａｌａ）、ＤＰＣ（例えば、Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ）、またはＤＣＡ（例えば、Ａｓｐ－Ｃｙｓ－Ａｌａ）のようなアミノ酸は、配列番号４のＩＬ－１５Ｒαタンパク質のＣ末端に付加され得る。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質は、配列番号４のアミノ酸配列ならびにＫ３４Ｃ、Ａ３７Ｃ、Ｇ３８Ｃ、Ｓ４０Ｃ、およびＬ４２Ｃからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を有し、ここでアミノ酸位置は配列番号４に対するものである。ＩＬ－１５Ｒαタンパク質は、１、２、３、４、５、６、７、８、またはそれ以上のアミノ酸変異（例えば、置換、挿入および／または欠失）を有することができる。

【０１１６】

ＩＶ．ドメインリンカー

いくつかの実施形態において、ＩＬ－１５タンパク質およびＩＬ－１５Ｒαタンパク質はリンカーを介して共に結合している。場合により、タンパク質はリンカーを介して結合していない。他の実施形態において、ＩＬ－１５タンパク質およびＩＬ－１５Ｒαタンパク質は非共有結合的に付着している。いくつかの実施形態において、ＩＬ－１５タンパク質はリンカーを介してＦｃドメインに結合している。いくつかの実施形態において、ＩＬ－１５タンパク質は、例えばリンカーを有さずに直接Ｆｃドメインに結合している。他の実施形態では、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質はリンカーを介してＦｃドメインに結合している。他の実施形態では、ＩＬ－１５Ｒαタンパク質は直接Ｆｃドメインに結合している。いくつかの場合には、リンカーは、ＩＬ－１５タンパク質またはＩＬ－１５Ｒαタンパク質をＦｃドメインに結合するためには使用されない。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書に概説される任意の２つのドメインを共に連結するために使用される「ドメインリンカー」である。任意の適切なリンカーを使用することができるが、多くの実施形態は、例えば、ｎが少なくとも０（および一般に０～１～２～３～４～５）である、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ、（ＧＧＧＧＳ）ｎ、お

よび（ＧＧＧＳ）ｎを含むグリシン－セリンポリマー、ならびに各ドメインがその生物学的機能を保持できるように十分な長さおよび柔軟性を有する２つのドメインの組換え結合を可能にする任意のペプチド配列を利用する。ある場合には、有用なリンカーは（ＧＧＧＧＳ）$_0$または（ＧＧＧＧＳ）$_1$または（ＧＧＧＧＳ）$_2$を含む。いくつかの場合において、以下に概説するように「撚り度」に注意が払われて、荷電ドメインリンカーは、本明細書において論議されそして図７に示されるように使用され得る。

【０１１８】

Ｖ．本発明の有用なフォーマット

図９Ａ～９Ｇおよび３９Ａ～３９Ｄに示すように、本発明の二重特異性ヘテロ二量体融合タンパク質のいくつかの有用なフォーマットが存在する。一般に、本発明のヘテロ二量体融合タンパク質は、２つの機能的構成要素：ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）構成要素およびＦｃ構成要素を有し、本明細書で概説されるようにその両方は異なる形態をとることができ、その両方が任意の構成で他の構成要素と組み合わせることができる。

【０１１９】

第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、ａ）Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ２６７Ｋ／ＬＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、ｂ）Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ｃ）Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、ｄ）Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ、ｅ）Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋ、ｆ）Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、およびｇ）Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有することができる。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含む追加の一組のアミノ酸置換を有する。

【０１２１】

任意選択で、第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ、およびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる追加の一組のアミノ酸置換を有する。

【０１２２】

場合により、第１および／または第２のＦｃドメインは、半減期延長のために４２８Ｌ／４３４Ｓ変異体を有する。

【０１２３】

Ａ．ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマット

この実施形態では、図９Ａに示すように、ヘテロ二量体融合タンパク質は２つの単量体を含む。第１の単量体は（Ｎ末端からＣ末端に向けて）ＩＬ－１５－任意選択のドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ドメインリンカーはヒンジの全部または一部をしばしば含む。第２の単量体は、ＩＬ－１５／Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－任意選択のドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ドメインリンカーはヒンジの全部または一部をしばしば含む。

【０１２４】

ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１２５】

ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅを利用する。

【０１２６】

ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０

Ｓを利用する。
【０１２７】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８ＥおよびスキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ならびに両方の単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１２８】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１２９】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１３０】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１３１】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異を利用する。
【０１３２】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異およびスキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１３３】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異、スキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１３４】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１３５】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１３６】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１３７】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１３８】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１３９】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキューＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１４０】
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、図４８Ａ（鎖１（１７６９３）および鎖２（１５９０８）を含むＸＥＮＰ２２８２２）、図９４Ａ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２３５０４）、図１０４ＡＯ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４０４５）、図１０４ＡＱ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３０６）、図４８Ａ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２２８２１）、図９４Ａ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２３３４３）、図１０４ＡＪ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２３５５７）図１０４ＡＰ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４１１３）、図１０４ＡＰ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４０５１）、図１０４ＡＲ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３４１）、図１０４ＡＰ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４０５２）、ならびに図１０４ＡＰ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３０１）に示される。
【０１４１】
Ｂ．ｓｃＩＬ－１５－Ｒα－Ｆｃ
この実施形態では、図９Ｂに示すように、ヘテロ二量体融合タンパク質は２つの単量体を含む。第１の単量体は（Ｎ末端からＣ末端に向けて）ＩＬ－１５／Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－ドメインリンカー－ＩＬ－１５－任意選択のドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ドメインリンカーはヒンジの全部または一部をしばしば含む。第２の単量体は、ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３の全部または一部を含む、「空の」Ｆｃを含む。これは「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と呼ばれ、「ｓｃ」は「単鎖」（例えば、ＩＬ－１５／ｓｕｓｈｉ複合体）を表す。
【０１４２】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１４３】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅを利用する。
【０１４４】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１４５】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ならびに両方の単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１４６】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１４７】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１４８】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１４９】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異を利用する。
【０１５０】
ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５

のＮ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１５１】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１５２】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。

【０１５３】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１５４】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１５５】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。

【０１５６】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１５７】

ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１５８】

Ｃ．ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ

この実施形態では、図９Ｃに示すように、ヘテロ二量体融合タンパク質は３つの単量体を含む。第１の単量体は（Ｎ末端からＣ末端に向けて）ＩＬ－１５／Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－ドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ドメインリンカーはヒンジの全部または一部をしばしば含む。第２の単量体は、ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３の全部または一部を含む、「空の」Ｆｃを含む。第３の単量体はＩＬ－１５である。これは「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と呼ばれ、「ｎｃ」は「非共有結合」を表す。

【０１５９】

ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１６０】

ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅを利用する。

【０１６１】

ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異体Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１６２】

ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ならびに両方の単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１６３】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１６４】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１６５】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１６６】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異を利用する。
【０１６７】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１６８】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１６９】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１７０】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１７１】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１７２】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。
【０１７３】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。
【０１７４】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。
【０１７５】
ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は図１０４ＡＳ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３４９）ならびに図１０４ＡＴ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３８３）に示される。
【０１７６】
Ｄ．二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ

この実施形態では、図９Ｄに示すように、ヘテロ二量体融合タンパク質は４つの単量体を含む。第１および第２の単量体は、（Ｎ末端からＣ末端に向けて）ＩＬ－１５／Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－ドメインリンカー－ＣＨ２－ＣＨ３を含み、ドメインリンカーはヒンジの全部または一部をしばしば含む。第３および第４の単量体はＩＬ－１５を含む。これは「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と呼ばれ、「ｎｃ」は「非共有結合」を表す。

【０１７７】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１７８】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅを利用する。

【０１７９】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異体Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１８０】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５変異Ｑ１０８Ｅおよびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、ならびに両方の単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１８１】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。

【０１８２】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１８３】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＤ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１８４】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異を利用する。

【０１８５】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１８６】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１８７】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。

【０１８８】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１８９】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１９０】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットでは、好ましい実施形態はＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異を利用する。

【０１９１】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異およびスキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを利用する。

【０１９２】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は、ＩＬ－１５のＮ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ変異、スキュー変異対Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ、および各々のＦｃ単量体において４２８Ｌ／４３４Ｓ変異を利用する。

【０１９３】

二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマットにおいて、好ましい実施形態は図１０４ＡＲ（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３４２）ならびに（鎖１および鎖２を含むＸＥＮＰ２４３４６）に示される。

【０１９４】

ＶＩ．本発明の有用な実施形態

当業者によって理解および以下でより完全に説明するように、一般的に図９Ａ～９Ｇおよび図３９Ａ～３９Ｄに示されているように、本発明のヘテロ二量体融合タンパク質は、多種多様な構成をとることができる。例示的な融合タンパク質のアミノ酸配列は、８Ａ～８Ｅ、１０、１１、１２Ａ、１２Ｂ、１３～１５、４０Ａ、４０Ｂ、４１Ａ、４１Ｂ、４２、４３、４８Ａ～４８Ｄ、４９Ａ～４９Ｃ、５０Ａ、５０Ｂ、５１、５２、５３、および９４Ａ～９４Ｄに提示される。

【０１９５】

本明細書に概説した実施形態の多くは、一般に、第１のドメインリンカーを用いて第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合したＩＬ－１５タンパク質ドメインを含む第１の単量体（第１の融合タンパク質）、および第２のドメインリンカーを用いて第２のＦｃドメインのＮ末端に共有結合したＩＬ－１５Ｒαタンパク質ドメインを含む第２の単量体（第２の融合タンパク質）を含むフォーマットに依存する。このフォーマット（「ＩＬ－１５／ＲαヘテロＦｃ」および「ｄｓＩＬ－１５／ＲαヘテロＦｃ」）の例示的な実施形態には、ＸＥＮＰ２０８１８、ＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７５、ＸＥＮＰ２１４７６、ＸＥＮＰ２１４７７、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２１、ＸＥＮＰ２２８２２、ＸＥＮＰ２２８２３、ＸＥＮＰ２２８２４、ＸＥＮＰ２２８２５、ＸＥＮＰ２２８２６、ＸＥＮＰ２２８２７、ＸＥＮＰ２２８２８、ＸＥＮＰ２２８２９、ＸＥＮＰ２２８３０、ＸＥＮＰ２２８３１、ＸＥＮＰ２２８３２、ＸＥＮＰ２２８３３、ＸＥＮＰ２２８３４、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２１、ＸＥＮＰ２３３４３、ＸＥＮＰ２３５５４、ＸＥＮＰ２３５５５、ＸＥＮＰ２３５５７、ＸＥＮＰ２３５５９，ＸＥＮＰ２３５６１，ＸＥＮＰ２４０１８、ＸＥＮＰ２４０１９、ＸＥＮＰ２４０２０、ＸＥＮＰ２４０５１、ＸＥＮＰ２４０５２、ＸＥＮＰ２３５０４、ＸＥＮＰ２４３０６、ＸＥＮＰ２４３０６、ＸＥＮＰ２３３４３、ＸＥＮＯ２４１１３、ＸＥＮＰ２４３４１、およびＸＥＮＰ２４３０１が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９６】

ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の有用なフォーマットは、第１のＦｃドメインのＮ末

端に第２のドメインリンカーを介して共有結合的に付着している第２のタンパク質ドメインのＮ末端に第１のドメインリンカーを介して共有結合的に付着している第１タンパク質ドメイン、および第２のＦｃドメイン（例えば、空のＦｃドメイン）を含む融合タンパク質を含む。いくつかの場合において、第１のタンパク質ドメインはＩＬ－１５Ｒαタンパク質ドメインであり、そして第２のタンパク質ドメインはＩＬ－１５タンパク質ドメインである。このフォーマット（「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」）の例示的実施形態は、ＸＥＮＰ２１４７８を含むがこれに限定されない。

【０１９７】

本明細書に概説されるヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質のさらに別の有用なものは、ドメインリンカーを介して第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着している第１のタンパク質ドメイン、第２のＦｃドメイン（例えば、空のＦｃドメイン）、および第１のタンパク質ドメインに非共有結合的に付着している第２のタンパク質ドメインを含む融合タンパク質を含む。いくつかの場合において、第１のタンパク質ドメインはＩＬ－１５タンパク質ドメインであり、そして第２のタンパク質ドメインはＩＬ－１５Ｒαタンパク質ドメインである。このフォーマット（「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」）の例示的実施形態には、ＸＥＮＰ２１４７９、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５４、ＸＥＮＰ２２３５５、ＸＥＮＰ２２３５６、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５８、ＸＥＮＰ２２３５９、ＸＥＮＰ２２３６０、ＸＥＮＰ２２３６１、ＸＥＮＰ２２３６２、ＸＥＮＰ２２３６３、ＸＥＮＰ２２３６４、ＸＥＮＰ２２３６５、ＸＥＮＰ２２３６６、ＸＥＮＰ２２６３７、ＸＥＮＰ２４３４８、ＸＥＮＰ２４３４９、およびＸＥＮＰ２４３８３が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９８】

本明細書に概説されるヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の別の有用なフォーマットは、第１のドメインリンカーを介して上記第１のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着している第１のタンパク質ドメインを含む第１の融合タンパク質、第２のドメインリンカーを介して上記第２のＦｃドメインのＮ末端に共有結合的に付着している第２のタンパク質ドメインを含む第２の融合タンパク質、上記第１の融合タンパク質の上記第１のタンパク質ドメインに非共有結合的に付着している第３のタンパク質ドメインおよび上記第２の融合タンパク質の上記第２のタンパク質ドメインに非共有結合的に付着している第４のタンパク質ドメインを含む。いくつかの場合において、第１および第２のタンパク質ドメインはＩＬ－１５Ｒαタンパク質ドメインであり、そして第３および第４のタンパク質ドメインはＩＬ－１５タンパク質ドメインである。このフォーマット（「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」または「二価ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」）の例示的実施形態には、ＸＥＮＰ２１９７８、ＸＥＮＰ２２６３４、ＸＥＮＰ２４３４２、およびＸＥＮＰ２４３４６が含まれるがこれらに限定されない。

【０１９９】

別の有用なフォーマット（「二価ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」）は、本明細書中で図１４に概説されている。

【０２００】

本明細書に概説されるヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質のさらに別の有用なフォーマットは、ドメインリンカーを用いて第１のタンパク質ドメインのＮ末端に共有結合的に付着している第１のＦｃドメイン、第２のＦｃドメイン（例えば、空のＦｃドメイン）、および上記第１のタンパク質ドメインに非共有結合的に付着している第２のタンパク質ドメインを含む融合タンパク質を含む。このフォーマット（「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」または「Ｆｃ－ｄｓＩＬ－１５／Ｒα」）の例示的な実施形態には、ＸＥＮＰ２２６３７およびＸＥＮＰ２２６３９、ならびに図１６に示すものが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、第１のタンパク質および第２のタンパク質はリンカーを介して結合している（図９Ｇ）。

【０２０１】

本明細書に概説したヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質のいずれについても、第１のドメ

インリンカーと第２のドメインリンカーは同一でも異なっていてもよい。さらに、ヘテロ二量体タンパク質の第１のＦｃドメインおよび第２のＦｃドメインは、異なるアミノ酸配列を有し得る。

【０２０２】

本発明のＦｃドメインは、ＩｇＧ　Ｆｃドメイン、例えばＩｇＧ１Ｆｃドメインを含む。いくつかの実施形態において、第１および第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２ＥおよびＤ４０１Ｋ、Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ、Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｋ３７０ＳおよびＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ、Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０ＳおよびＳ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される一組のアミノ酸置換を有する。いくつかの例では、本明細書に概説されるヘテロ二量体Ｆｃ融合体のフォーマットのいずれかの第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含むさらなるアミノ酸置換の組を有し得る。いくつかの実施形態では、第１および／または第２のＦｃドメインは、ＥＵ付番に従って、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７ＧおよびＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる追加の一組のアミノ酸置換を有する。

【０２０３】

追加のヘテロ二量体化変異は、独立してそして場合により含まれ、図に概説された変異から選択され得る。これらの組成物は、除去変異、ｐＩ変異、荷電変異体、アイソタイプ変異などをさらに含み得る。

【０２０４】

ＶＩＩ．本発明の核酸

本発明はさらに、本発明のヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質をコードする核酸組成物（または、単量体Ｆｃドメインタンパク質の場合はそれらをコードする核酸）も提供する。

【０２０５】

当業者には理解されるように、核酸組成物はヘテロ二量体タンパク質のフォーマットに依存するであろう。したがって、例えば、フォーマットが３つのアミノ酸配列を必要とするとき、３つの核酸配列を発現のために１つ以上の発現ベクターに組み込むことができる。同様に、いくつかのフォーマットは２つの核酸のみを必要とし、同様に、それらを１つまたは２つの発現ベクターに組み込むことができる。

【０２０６】

当該技術分野において既知であるように、本発明の構成要素をコードする核酸は、当該技術分野において既知であるように、そして本発明のヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質を産生するために使用される宿主細胞に応じた発現ベクターに組み込まれ得る。一般に、核酸は任意の数の調節エレメント（プロモーター、複製起点、選択可能マーカー、リボソーム結合部位、インデューサーなど）に作動可能に連結されている。発現ベクターは、染色体外ベクターまたは組み込みベクターであり得る。

【０２０７】

次いで、本発明の核酸および／または発現ベクターを、哺乳動物細胞、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞および／または真菌細胞を含む当該技術分野で周知の任意の数の異なる種類の宿主細胞に形質転換するが、哺乳動物細胞（例えばＣＨＯ細胞）が、多くの実施形態において使用される。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、各単量体をコードする核酸は、フォーマットに応じて適用可能なように、それぞれ一般に異なるまたは同じプロモーター制御下で単一の発現ベクター

内に含まれる。本発明において特に使用される実施形態では、これら２つまたは３つの核酸の各々は異なる発現ベクターに含まれる。

【０２０９】

本発明のヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、当該技術分野において周知のように、発現ベクターを含む宿主細胞を培養することによって作製される。一旦製造されると、イオン交換クロマトグラフィー工程を含む従来の融合タンパク質または抗体精製工程が実施される。本明細書で論じるように、２つの単量体のｐＩが少なくとも０．５だけ異なることは、イオン交換クロマトグラフィーもしくは等電点電気泳動、または等電点に感受性の他の方法による分離を可能にし得る。すなわち、各単量体の等電点（ｐＩ）が異なるｐＩを有し、かつヘテロ二量体も異なるｐＩを有するようになるように各単量体の等電点（ｐＩ）を変化させるｐＩ置換を含むことによって、ヘテロ二量体の等電点精製（例えば、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラム）を促進する。これらの置換はまた、精製後の任意の混入したホモ二量体の特定およびモニタリングにも役立つ（例えば、ＩＥＦゲル、ｃＩＥＦ、および分析用ＩＥＸカラム）。

【０２１０】

ＶＩＩＩ．ＩＬ－１５／ＩＬ１５Ｒαヘテロ二量体免疫調節Ｆｃ融合タンパク質の生物学的および生化学的機能性

一般に、本発明のヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質は、癌を有する患者に投与され、そして有効性は、本明細書中に記載されるようないくつかの方法で評価される。このため、癌量、腫瘍のサイズ、転移の存在または程度の評価等の、有効性の標準的なアッセイを実行し得るが、免疫腫瘍学的治療もまた免疫状態評価に基づいて評価され得る。これは、インビトロアッセイおよびインビボアッセイの両方を含むいくつかの方法で行うことができる。例えば、腫瘍量、サイズ、侵襲性、ＬＮ関与、転移等といった「古典的な」測定と併せて、免疫状態（例えば、ｉｐｉ治療後のＩＣＯＳ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞の存在）の変化の評価を実施することができる。このため、以下のいずれかまたは全てを評価することができる：ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞活性化もしくは増殖、ＣＤ８$^{+}$Ｔ（ＣＴＬ）細胞活性化もしくは増殖、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞媒介性細胞傷害性活性および／もしくはＣＴＬ媒介性細胞枯渇、ＮＫ細胞活性およびＮＫ媒介性細胞枯渇に対するＰＶＲＩＧの抑制効果、Ｔｒｅｇ細胞分化および増殖ならびにＴｒｅｇ細胞もしくは骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）媒介性免疫抑制もしくは免疫耐性に対するＰＶＲＩＧの増強効果、ならびに／または免疫細胞による炎症性サイトカイン産生、例えば、Ｔ細胞もしくは他の免疫細胞によるＩＬ－２、ＩＦＮ－γもしくはＴＮＦ－α産生に対するＰＶＲＩＧの影響。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、治療の評価は、例えば、ＣＦＳＥ希釈法、免疫エフェクター細胞のＫｉ６７細胞内染色、および^{3}Ｈ－チミジン取り込み法を使用して、免疫細胞増殖を評価することによって実施される。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、治療の評価は、ＣＤ２５、ＣＤ６９、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＰＤ１、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、およびＣＤ１０７Ａの表面発現によって測定される細胞脱顆粒のうちの１つ以上を含む、遺伝子発現の増加または活性化関連マーカーの増加したタンパク質レベルを評価することによって行われる。

【０２１３】

一般に、遺伝子発現アッセイは、当該技術分野で知られているように行われる。

【０２１４】

一般に、タンパク質発現測定も同様に、当該技術分野で知られているように実施される。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、治療の評価は、酵素活性（プロテアーゼ活性を含む）、細胞膜透過性、細胞接着、ＡＴＰ産生、補酵素産生、およびヌクレオチド取り込み活性等の多数の細胞パラメータを推測することを通した標的細胞生存検出によって測定される細胞傷害性活性を評価することによって行われる。これらのアッセイの具体的な例としては、ト

リパンブルーまたはＰＩ染色、^{51}ＣｒまたはS放出法、ＬＤＨ活性、ＭＴＴおよび／またはＷＳＴアッセイ、カルセイン－ＡＭアッセイ、発光系アッセイ、ならびに他のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、治療の評価は、サイトカイン産生によって測定されるＴ細胞活性を評価することによって行われ、周知の技法を使用して、ＩＦＮγ、ＴＮＦα、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ２、ＩＬ６、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ１０、ＩＬ１３を含むがこれらに限定されないサイトカインを使用して、培養上清液中で細胞内のいずれかで測定する。

【０２１７】

したがって、治療の評価は、以下のうちの１つ以上を評価するアッセイを使用して実施することができる：（ｉ）免疫応答を増加させること、（ｉｉ）αβおよび／またはγδのＴ細胞の活性化を増加させること、（ｉｉｉ）細胞傷害性Ｔ細胞活性を増加させること、（ｉｖ）ＮＫおよび／またはＮＫＴ細胞活性を増加させること、（ｖ）αβおよび／またはγδのＴ細胞抑制を軽減させること、（ｖｉ）炎症誘発性サイトカイン分泌を増加させること、（ｖｉｉ）ＩＬ－２分泌を増加させること、（ｖｉｉｉ）インターフェロン－γ産生を増加させること、（ｉｘ）Ｔｈ１応答を増加させること、（ｘ）Ｔｈ２応答を減少させること、（ｘｉ）制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の少なくとも１つの細胞数および／または活性を減少させるかまたは排除すること。

【０２１８】

Ａ．有効性を測定するためのアッセイ

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞活性化は、当該技術分野において既知のように、混合リンパ球反応（ＭＬＲ）アッセイを使用して評価される。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２１９】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、異なる因子のリン酸化または脱リン酸化によって、または他の翻訳後修飾を測定することによって測定される免疫応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２０】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、αβおよび／またはγδ　Ｔ細胞の活性化の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２１】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えば癌細胞のような標的細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、細胞傷害性Ｔ細胞活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２２】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えば癌細胞のような標的細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または例えば、ＣＤ１０７ａ等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、ＮＫおよび／またはＮＫＴ細胞活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２３】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、αβおよび／またはγδ　Ｔ細胞抑制の増

加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２４】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ＥＬＩＳＡによって、またはＬｕｍｉｎｅｘによって、またはＭｕｌｔｉｐｌｅｘビーズ系方法によって、または細胞内染色およびＦＡＣＳ解析によって、またはＡｌｉｓｐｏｔ等によって測定される炎症促進性サイトカイン分泌の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２５】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ＥＬＩＳＡによって、またはＬｕｍｉｎｅｘによって、またはＭｕｌｔｉｐｌｅｘビーズ系方法によって、または細胞内染色およびＦＡＣＳ解析によって、またはＡｌｉｓｐｏｔ等によって測定されるＩＬ－２分泌の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２６】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ＥＬＩＳＡによって、またはＬｕｍｉｎｅｘによって、またはＭｕｌｔｉｐｌｅｘビーズ系方法によって、または細胞内染色およびＦＡＣＳ解析によって、またはＡｌｉｓｐｏｔ等によって測定されるインターフェロン－γ産生の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２７】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるＴｈ１応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２８】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるＴｈ２応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２２９】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはＩＨＣによって測定される調節Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の少なくとも１つの細胞数および／または活性の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３０】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはＩＨＣによって測定されるＭ２マクロファージ細胞数の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３１】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるＭ２マクロファージ腫瘍形成促進活性の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３２】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはＩＨＣによって測定されるＮ２好中球増加の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３３】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるＮ２好中球腫瘍形成促進活性の増

加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３４】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、Ｔ細胞活性化の抑制の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２３５】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えば癌細胞のような標的細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、ＣＴＬ活性化の阻害の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２３６】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例として活性化マーカーの発現の変化によって測定されるαβおよび／またはγδ　Ｔ細胞枯渇の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【０２３７】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、αβおよび／またはγδ　Ｔ細胞応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２３８】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＣＲ７等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、抗原特異的メモリー応答の刺激の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２３９】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばＭＴＴ、Ｃｒ放出、カルサインＡＭ等の細胞傷害性アッセイによって、または例えばＣＦＳＥ希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色等のようなフローサイトメトリー系アッセイによって測定される、癌細胞のアポトーシスまたは溶解の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２４０】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばＭＴＴ、Ｃｒ放出、カルサインＡＭ等の細胞傷害性アッセイによって、または例えばＣＦＳＥ希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色等のようなフローサイトメトリーに基づくアッセイによって測定される、癌細胞の細胞傷害性または細胞増殖抑制性の効果の刺激の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２４１】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばＭＴＴ、Ｃｒ放出、カルサインＡＭ等の細胞傷害性アッセイによって、または例えばＣＦＳＥ希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色等のようなフローサイトメトリー系アッセイによって測定される、癌細胞の直接殺傷の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２４２】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイ測定は、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるＴｈ１

７活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２４３】

一実施形態では、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばＭＴＴ、Ｃｒ放出、カルサインＡＭ等の細胞傷害性アッセイによって、または例えばＣＦＳＥ希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色等のようなフローサイトメトリー系アッセイによって測定される、補体依存性細胞傷害性および／または抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性の誘導の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【０２４４】

一実施形態では、Ｔ細胞活性化は、例えば、標的細胞、例えば癌細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、ＣＤ１３７、ＣＤ１０７ａ、ＰＤ１等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される。Ｔ細胞については、増殖、活性化の細胞表面マーカー（例えば、ＣＤ２５、ＣＤ６９、ＣＤ１３７、ＰＤ１）、細胞傷害性（標的細胞を殺傷する能力）、およびサイトカイン産生（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、ＴＮＦ－ａ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７Ａ）の増加が、癌細胞の強化された殺傷と一致する免疫調節の指標となり得る。

【０２４５】

一実施形態では、ＮＫ細胞活性化は、例えば、標的細胞、例えば癌細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または例えばＣＤ１０７ａ等のような活性化マーカーの発現の変化によって測定される。ＮＫ細胞については、増殖、細胞傷害性（標的細胞を殺傷し、ＣＤ１０７ａ、グランザイム、およびパーフォリン発現を増加させる能力）、サイトカイン産生（例えば、ＩＦＮγおよびＴＮＦ）、および細胞表面受容体発現（例えば、ＣＤ２５）の増加が、癌細胞の強化された殺傷と一致する免疫調節の指標となり得る。

【０２４６】

一実施形態では、γδ　Ｔ細胞活性化は、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定される。

【０２４７】

一実施形態では、Ｔｈ１細胞活性化は、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定される。

【０２４８】

活性または応答の適切な増加（または減少、上で概説したように適切なもの）は、基準試料または対照試料のいずれか、例えば、本発明の抗ＰＶＲＩＧ抗体を含まない試験試料におけるシグナルと比べて、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９８～９９％パーセントの増加である。同様に、参照対象または対照試料と比較して、少なくとも１倍、２倍、３倍、４倍または５倍の増加が有効性を示す。

【０２４９】

ＩＸ．治療

一旦製造されると、本発明の組成物は、一般に本発明のヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質の結合によって、一般にＴ細胞活性化を促進すること（例えば、Ｔ細胞はもはや抑制されない）によって癌を治療することによって、いくつかの腫瘍学用途に使用される。

【０２５０】

したがって、本発明のヘテロ二量体組成物はこれらの癌の治療に使用される。

【０２５１】

Ａ．インビボ投与のためのヘテロ二量体タンパク質組成物

本発明に従って使用される抗体の製剤は、所望の純度の抗体を任意選択の薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定化剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，　Ｏｓｏｌ，　Ａ．Ｅｄ．［１９８０］に一般に概説されるような）と混合することによって、保存のために、凍結乾燥製

剤または水溶液の形態で調製される（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．［１９８０］に概説されるように）。許容される担体、緩衝剤、賦形剤、または安定剤は、使用される投薬量および濃度において、レシピエントに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、またはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡ等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール等の糖類；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；および／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の非イオン性界面活性剤を含む。

【０２５２】

Ｂ．投与様式

本発明のヘテロ二量体タンパク質および化学療法剤は、ボーラスとしての静脈内投与またはある期間にわたる持続注入などの既知の方法に従って対象に投与される。

【０２５３】

Ｃ．治療法

本発明の方法において、治療は、疾患または病状に関して肯定的な治療応答を提供するために使用される。「肯定的な治療応答」は、疾患もしくは病状の改善、および／または疾患または病状に関連する症状の改善を意図する。例えば、肯定的な治療応答は、疾患における以下の改善のうちの１つ以上を指し得る：（１）腫瘍細胞の数の減少、（２）腫瘍細胞死の増加、（３）腫瘍細胞の生存の阻害、（５）腫瘍増殖の阻害（すなわち、ある程度の減速、好ましくは停止）、（６）患者生存率の増加、および（７）疾患または病状に関連する１つ以上の症状からのいくらかの解放。

【０２５４】

任意の所与の疾患または病状における肯定的な治療応答は、その疾患または病状に特有の標準化された応答基準によって決定され得る。腫瘍応答は、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）スキャン、Ｘ線撮影、コンピューター断層撮影（ＣＴ）スキャン、骨スキャン撮影、内視鏡検査、ならびに骨髄穿刺（ＢＭＡ）および循環中の腫瘍細胞の計数を含む腫瘍生検サンプリングなどのスクリーニング技法を使用して、腫瘍形態（すなわち、全身腫瘍組織量、腫瘍サイズなど）の変化について評価され得る。

【０２５５】

これらの肯定的な治療応答に加えて、治療を受けている対象は、疾患に関連する症状の改善の有益な効果を経験し得る。

【０２５６】

本発明に従う治療には、使用される医薬品の「治療有効量」が含まれる。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために、必要な投薬量および期間で有効な量をいう。

【０２５７】

治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する薬剤の能力などの因子によって異なり得る。治療有効量はまた、抗体または抗体部分のいずれの毒性または有害な効果よりも治療上有益な効果が勝る量である。

【０２５８】

腫瘍療法のための「治療有効量」は、疾患の進行を安定化する能力によっても測定することができる。癌を阻害する化合物の能力は、ヒト腫瘍における有効性を予測する動物モ

デル系において評価してもよい。
【０２５９】
あるいは、組成物のこの特性は、当業者に知られているインビトロアッセイによって、化合物が細胞増殖を阻害するか、またはアポトーシスを誘導する能力を検査することによって評価してもよい。治療有効量の治療用化合物は、腫瘍サイズを減少させるか、さもなければ対象の症状を軽減し得る。当業者であれば、対象のサイズ、対象の症状の重症度、および選択される特定の組成物または投与経路などの因子に基づいて、そのような量を決定することができるであろう。
【０２６０】
投薬レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調節される。例えば、単回のボーラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、または治療状況の緊急性によって示されるように用量を比例して減少または増加させてもよい。非経口組成物は、投与の容易性および投薬量の均一性のために、単位剤形で処方され得る。本明細書で使用される単位剤形は、治療される対象のための単一投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有する。
【０２６１】
本発明の単位剤形形態の仕様は、（ａ）活性化合物の固有の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに（ｂ）個体における感受性の治療に対してそのような活性化合物を調合する分野に付いて回る制限に影響され、またそれらに直接的に依存する。
【０２６２】
本発明で使用される二重特異性抗体の効率的な投薬量および投薬レジメンは、治療される疾患または病状に依存し、当業者によって決定され得る。
【０２６３】
本発明で使用される二重特異性抗体の治療有効量の例示的かつ非限定的な範囲は、約０．１～１００ｍｇ／ｋｇである。
【０２６４】
全ての引用文献は、本明細書にそれらの全体が参照により明示的に組み込まれる。
【０２６５】
本発明の特定の実施形態を例示の目的で上述のように説明してきたが、添付の特許請求の範囲に記載の本発明から逸脱することなく詳細の多数の変形をなし得ることが当業者には理解されよう。
【実施例】
【０２６６】
本発明を説明するために実施例を以下に提供する。これらの実施例は、本発明を任意の特定の用途または動作理論に限定することを意味するものではない。本発明で論じられる全ての定常領域位置について、付番は、Ｋａｂａｔ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ、参照により全体が組み込まれる）と同様のＥＵインデックスに従う。抗体の技術分野の当業者は、この規則が免疫グロブリン配列の特定の領域における非連続的な付番からなり、免疫グロブリンファミリーにおける保存された位置への標準的な基準を可能にすることを理解するであろう。したがって、ＥＵインデックスによって定義されるような任意の所与の免疫グロブリンの位置は必ずしもその連続配列に対応しない。
【０２６７】
一般的および具体的な科学技術は、米国特許出願公開第２０１５／０３０７６２９号、同第２０１４／０２８８２７５号、およびＷＯ２０１４／１４５８０６に概説されており、それらは全て、特にその中に概説されている技術に関して、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

【０２６８】
実施例１：ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）Ｆｃ融合タンパク質
ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒαヘテロ二量体の短い半減期に対処するために、本発明者らは、産生の促進および複合体のＦｃＲｎ媒介リサイクルの促進および半減期の延長を目的として、Ｆｃ融合体としてＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）複合体（以下、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体と呼ぶ）を生成した。
【０２６９】
Ａ．実施例１Ａ：ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の操作
ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαｓｕｓｈｉドメインをコードするプラスミドを、標準的な遺伝子合成、続いてＦｃ融合パートナー（例えば、図８に示す定常領域）を含むｐＴＴ５発現ベクターへのサブクローニングによって構築した。例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質フォーマットの漫画の概略図を図９Ａ～９Ｇに示す。
【０２７０】
ＩＬ－１５Ｒαヘテロ二量体Ｆｃ融合体または「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」フォーマットは、ヘテロ二量体Ｆｃの一方の側に組み換え的に融合されたＩＬ－１５およびヘテロ二量体Ｆｃの他方の側に組み換え的に融合されたＩＬ－１５Ｒαｓｕｓｈｉドメインを含む（図９Ａ）。ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒαは、それらのそれぞれの、Ｆｃ領域のＣ末端とＮ末端との間に可変長リンカー（図７を参照）を有し得る。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２０８１８およびＸＥＮＰ２１４７５を含み、それらの配列は図１０に示されている（表１も参照）。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２０８１９、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７２、ＸＥＮＰ２１４７３、ＸＥＮＰ２１４７４、ＸＥＮＰ２１４７６、およびＸＥＮＰ２１４７７として列挙されている。
【表１】
表１

XENP	ＩＬ－１５－Ｆｃリンカー	ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－Ｆｃリンカー
２０８１８	（ＧＧＧＧＳ）$_1$	（ＧＧＧＧＳ）$_1$
２０８１９	（ＧＧＧＧＳ）$_1$	（ＧＧＧＧＳ）$_4$
２１４７１	なし	（ＧＧＧＧＳ）$_1$
２１４７２	（ＧＧＧＧＳ）$_1$	なし
２１４７３	（ＧＧＧＧＳ）$_1$	（ＧＧＧＧＳ）$_3$
２１４７４	なし	（ＧＧＧＧＳ）$_4$
２１４７５	なし	なし
２１４７６	（ＧＧＧＧＳ）$_2$	（ＧＧＧＧＳ）$_2$
２１４７７	（ＧＧＧＧＳ）$_2$	（ＧＧＧＧＳ）$_4$

【０２７１】
単鎖ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットは、可変長リンカーによってＩＬ－１５に融合しているＩＬ－１５Ｒαｓｕｓｈｉドメインを含み（「単鎖」ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα複合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」と呼ばれる）、これは次いでヘテロ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」のヘテロ二量体Ｆｃである（図９Ｂ）。例示的なリンカーの配列を図７に示す。このフォーマットの例示的なタンパク質はＸＥＮＰ２１４７８であり、その配列は図１１に示されている（表２も参照）。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２１９９３、ＸＥＮＰ２１９９４、ＸＥＮＰ２１９９５、ＸＥＮＰ２３１７４、ＸＥＮＰ２３１７５、ＸＥＮＰ２４４７７、およびＸＥＮＰ２４４８０として列挙されている。

【表２】

表２

XENP	ＩＬ－１５とＩＬ－１５Ｒαの間のリンカー
２１４７８	（ＧＧＧＧＳ）$_6$
２１９９３	（ＧＧＧＧＳ）$_5$
２１９９４	（ＧＧＧＧＳ）$_4$
２１９９５	（ＧＧＧＧＳ）$_3$
２３１７４	（ＧＫＰＧＳ）$_6$
２３１７５	（ＧＫＰＧＳ）$_5$
２４４７７	（ＧＧＧＧＳ）$_7$
２４４８０	３０ＡＡ－リンカー

【０２７２】

非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットはヘテロ二量体Ｆｃ領域に融合しているＩＬ－１５Ｒαｓｕｓｈｉドメインを含み、一方、ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα複合体が形成され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」のヘテロ二量体Ｆｃである（図９Ｃ）。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２１４７９、ＸＥＮＰ２２３６６、およびＸＥＮＰ２４３４８を含み、それらの配列は図１２に示されている。

【０２７３】

二価非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマット（図９Ｄ）はホモ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み、一方ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα複合体が形成される。このフォーマットの例示的なタンパク質はＸＥＮＰ２１９７８であり、その配列は図１３に示されている。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２１９７９として列挙されている。

【０２７４】

二価単鎖ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合体または「二価ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマット（図９Ｅ）は、可変長リンカーによってＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）に融合されたＩＬ－１５を含み（「単鎖」ＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）複合体または「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」と呼ばれる）、次いでこれをホモ二量体Ｆｃ領域のＮ末端に融合させる。例示的なリンカーの配列を図７に示す。このフォーマットの例示的なタンパク質の配列を図１４に示す。

【０２７５】

Ｆｃ非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」フォーマット（図９Ｅ）はヘテロ二量体Ｆｃ領域のＣ末端に融合しているＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）を含み、一方ＩＬ－１５は別々にトランスフェクトされて非共有結合のＩＬ－１５／Ｒα複合体が形成され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」である。このフォーマットの例示的なタンパク質はＸＥＮＰ２２６３７であり、その配列は図１５に示されている。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２２６３８として列挙されている。

【０２７６】

Ｆｃ－単鎖ＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」フォーマット（図９Ｇ）は、可変長リンカーによってＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）に融合しているＩＬ－１５を含み（「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα」）、これは次いでヘテロ二量体Ｆｃ領域のＣ末端に融合され、分子の反対側は「Ｆｃのみ」または「空のＦｃ」である。例示的なリンカーの配列を図７に示す。このフォーマットの例示的なタンパク質の配列を図１６に示す。

【０２７７】
タンパク質は、ＨＥＫ２９３Ｅ細胞における一過性トランスフェクションによって産生され、プロテインＡクロマトグラフィー（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）および陰イオン交換クロマトグラフィー（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ８．５と１Ｍ ＮａＣｌを含む５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ８．５との５～４０％勾配によるＨｉＴｒａｐＱ５ｍＬカラム）を含む二段階精製プロセスによって精製された。
【０２７８】
Ｂ．実施例１Ｂ：ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の操作
上記のようないくつかのフォーマットで産生されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は、以下に一般的に記載されるように、純度および均一性についてサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）およびキャピラリー等電点電気泳動（ＣＥＦ）によって分析された。
【０２７９】
タンパク質をＳＥＣを用いて分析してそれらのサイズ（すなわち流体力学的容積）を測定し、精製試料の非変性の挙動を決定する。分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ１２００高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）システムで実施した。４℃で２５分間、移動相として１×ＰＢＳ、ｐＨ７．４を１．０ｍＬ／分で用いて、２８０ｎＭのＵＶ検出波長で、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００ １０／３００ＧＬカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に試料を注入した。Ａｇｉｌｅｎｔ ＯｐｅｎＬａｂクロマトグラフィーデータシステム（ＣＤＳ）ＣｈｅｍＳｔａｔｉｏｎ Ｅｄｉｔｉｏｎ ＡＩＣバージョンＣ．０１．０７を使用して分析を実施した。選択したＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のクロマトグラムを図１７Ｂ、１８Ｂ、および１９Ｂに示す。
【０２８０】
製造者の使用説明書を使用して実施したＰｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ａｓｓａｙ ＬａｂＣｈｉｐおよびＰｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ａｓｓａｙ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｋｉｔを使用するＬａｂＣｈｉｐ ＧＸＩＩ Ｔｏｕｃｈ ＨＴ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ， Ｍａｓｓ）を使用するＣＥＦによってタンパク質を電気泳動的に分析した。試料は、一方を還元下（ジチオトレイトールを用いて）、他方を非還元条件下で二重に試験した。選択されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質についてのゲル画像を図１７Ｃ、１８Ｃ、および１９Ｃに示す。
【０２８１】
各融合タンパク質について、ピークの対称性および比較的少ない他の種の集団は、様々なフォーマットが堅牢であったことを示している。
【０２８２】
Ｃ．実施例１Ｃ：親和性および安定性についてのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の分析
ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の親和性スクリーニングは、Ｏｃｔｅｔ、ＢｉｏＬａｙｅｒ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｍｅｔｒｙ（ＢＬＩ）に基づく方法を用いて実施した。Ｏｃｔｅｔの実験工程は、一般的に以下を含んでいた：固定化（バイオセンサー上へのリガンドまたは試験試料の捕捉）、会合（対応する試験試料またはリガンドの連続希釈物を含むウェルへのリガンドまたは試験試料をコーティングしたバイオセンサーの浸漬）、試験試料の親和性を決定するための解離（緩衝液を含むウェルにバイオセンサーを戻すこと）。緩衝液のみを含む基準ウェルもまた、データ処理中のバックグラウンド補正のための方法に含まれた。特に、抗ヒトＦｃ（ＡＨＣ）バイオセンサーを使用して試験試料を捕捉し、次いでＫＤ決定のために複数濃度のＩＬ－２Ｒβ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ， Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ， Ｍｉｎｎ．）に浸漬した。親和性の結果および対応するセンサーグラムを図１７Ｄ、１８Ｄ、および１９Ｄに示す。３つの構築物の各々は、ＩＬ－１Ｒβに対して高い親和性結合（３～８ｎＭ）を示した。
【０２８３】
ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の安定性は、示差走査蛍光光度法（ＤＳＦ）を

用いて評価した。ＤＳＦ実験は、Ｂｉｏ－Ｒａｄ ＣＦＸ Ｃｏｎｎｅｃｔ Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ ＰＣＲ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍを用いて実施した。タンパク質をＳＹＰＲＯオレンジ蛍光色素と混合し、ＰＢＳで０．２ｍｇ／ｍＬに希釈した。ＳＹＰＲＯオレンジの最終濃度は１０倍であった。２５℃で最初の１０分間のインキュベーション期間の後、タンパク質を１℃／分の加熱速度で２５℃～９５℃に加熱した溶融温度（Ｔｍ）は機器のソフトウェアを用いて計算した。安定性の結果および対応する融解曲線を図１７Ｅ、１８Ｅ、および１９Ｅに示す。各コンストラクトは、Ｔｍが約６８℃で良好な全体的な安定性を示した。

【０２８４】

Ｄ．実施例１Ｄ：細胞増殖アッセイにおけるＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の活性

上述のような様々なフォーマットのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を細胞増殖アッセイで試験した。ヒトＰＢＭＣを示された濃度で試験試料で処理した。処理の４日後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ８－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ４－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＯＫＴ４）、抗ＣＤ２７－ＰＥ（Ｍ－Ｔ２７１）、抗ＣＤ５６－ＢＶ４２１（５．１Ｈ１１）、抗ＣＤ１６－ＢＶ４２１（３Ｇ８）、および抗ＣＤ４５ＲＡ－ＢＶ６０５（Ｈｉ１００）で染色し、以下の細胞型についてゲートした：ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＮＫ細胞（ＣＤ５６＋／ＣＤ１６＋）。Ｋｉ６７は細胞増殖と厳密に関連するタンパク質であり、そして細胞内Ｋｉ６７についての染色は抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ－６７）およびＦｏｘｐ３／転写因子染色緩衝液セット（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ， Ｗａｌｔｈａｍ， Ｍａｓｓ）を使用して実施された。上述の細胞型に対するＫｉ６７の割合は、ＦＡＣＳを使用して測定された（図２０Ａ～２０Ｃおよび図２１Ａ～２１Ｃに示す）。

【０２８５】

様々なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質はＣＤ８＋Ｔ細胞およびＮＫ細胞の強い増殖を誘導した。特に、増殖活性の差異は、ＩＬ－１５－Ｆｃ側のリンカーの長さに依存していた。特に、ＸＥＮＰ２１４７１、ＸＥＮＰ２１４７４、およびＸＥＮＰ２１４７５を含む、リンカーを有さない（ヒンジのみ）コンストラクトは、より弱い増殖活性を示した。

【０２８６】

Ｅ．実施例１Ｅ：ＳＥＢ刺激ＰＢＭＣアッセイにおけるＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の活性

上述のように、ＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体はＴ細胞を強力に活性化することができる。上述のような様々なフォーマットのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質をＳＥＢ刺激ＰＢＭＣアッセイで試験した。ブドウ球菌エンテロトキシンＢ（ＳＥＢ）は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を介した活性化によって達成されるのと同様にＴ細胞の活性化および増殖を引き起こす超抗原である。ＳＥＢを用いたヒトＰＢＭＣの刺激は、Ｔ細胞活性化および増殖をアッセイするための一般的な方法である。

【０２８７】

複数のドナーからのヒトＰＢＭＣを、２０μｇ／ｍＬの様々なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質または対照（ＰＢＳ、アイソタイプ対照、および二価抗ＰＤ－１抗体）と組み合わせて１０ｎｇ／ｍＬのＳＥＢで７２時間刺激した。処理後、上清を回収してＩＬ－２についてアッセイし、そのデータを図２２に示す。データは、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質が、ＰＢＳおよびアイソタイプコントロールよりもＩＬ－２分泌を増強したことを明らかに示している。特に、いくつかのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は、抗ＰＤ－１抗体と同等またはそれ以上の活性を有する。

【０２８８】

Ｆ．実施例１Ｆ：ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスにおける生着および疾患活動性を増強する

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質ＸＥＮＰ２０８１８を、メスのＮＳＧ（ＮＯＤ

－ＳＣＩＤ－ガンマ）免疫不全マウスにおいて実施された移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）モデルにおいて評価した。ＮＳＧマウスにヒトＰＢＭＣを注射したとき、ヒトＰＢＭＣはマウス細胞に対して自己免疫応答を引き起こす。ヒトＰＢＭＣを注射したＮＳＧマウスに続くＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による処理は、移植されたＴ細胞の増殖を増強する。

【０２８９】

１０００万のヒトＰＢＭＣを０日目にＩＶ－ＯＳＰを介してＮＳＧマウスに移植し、続いてＸＥＮＰ２０８１８（１日目に１ｍｇ／ｋｇ、その後は毎週）および組換えＩＬ－１５（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、１日目に０．１７ｍｇ／ｋｇ、その後は毎週）を投与した。生存曲線を図２３に示す。データは、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を投与されたマウスが、組換えＩＬ－１５を投与されたマウス（１４日目まで全て生存）と比較して急速な罹患率および死亡率（１０日目までに全て死亡）を実証したことを示す。これはおそらくＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質で予測された、より長い半減期によるものである。

【０２９０】

別の実験では、０日目にＩＶ－ＯＳＰを介して１０００万のヒトＰＢＭＣをＮＳＧマウスに移植し、続いて１日目にＸＥＮＰ２０８１８（１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、または０．０３ｍｇ／ｋｇ、その後毎週）またはＰＢＳを投与した。マウスにＰＢＭＣを移植しなかった対照群を含めて、野生型ＮＳＧマウスに対するＸＥＮＰ２０８１８の効果を調べた。７日目に採血して、ＩＦＮγを測定し、そのデータを図２４に示し、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣＤ４５＋細胞の数を測定し、そのデータを図２５に示す。データはＸＥＮＰ２０８１８に対する明らかな用量反応を示している。

【０２９１】

ＸＩ．実施例２：操作されたジスルフィド結合を有するＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃヘテロ二量体融合タンパク質

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の安定性をさらに向上させ、半減期を延ばすために、ＩＬ－１５／Ｒα界面においてジスルフィド結合を操作した。

【０２９２】

Ａ．実施例２Ａ：操作されたジスルフィド結合を有するＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の操作および分析

ＩＬ－１５／Ｒα複合体の結晶構造を調べることによって、およびＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ（ＭＯＥ、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ，Ｍｏｎｔｒｅａｌ，Ｑｕｅｂｅｃ，Ｃａｎａｄａ）ソフトウェアを用いてモデリングすることによって、図２６に示されるように、共有ジスルフィド結合を形成するためにシステインで置換し得るＩＬ－１５／Ｒα界面の残基を予測した。

【０２９３】

ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）をコードするプラスミドを、標準的な遺伝子合成、続いてｐＴＴ５発現ベクターへのサブクローニングによって構築した。ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）鎖は、Ｃ末端ポリヒスチジンタグを含んでいた。上述のように同定された残基を、標準的な変異導入技術によってシステインで置換した。さらに、ＩＬ－１５Ｒαのｓｕｓｈｉドメインに続く３個までのアミノ酸を、操作するシステインの足場としてＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）のＣ末端に付加した（その例示的な配列を図２７に示す）。システインで操作された例示的なＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）変異体の配列をそれぞれ図２８および２９に示す。

【０２９４】

操作されたジスルフィドを有するかまたは有さないＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の漫画の概略図を図３０Ａ～Ｃに示す。例示的なｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体ＸＥＮＰ２１９９６の配列を図３１に示す。例示的なｄｓＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体ＸＥＮＰ２２００４、ＸＥＮＰ２２００５、ＸＥＮＰ２２００６、ＸＥＮＰ２２００８、およびＸ

ＥＮＰ２２４９４の配列を図３２に示す。例示的なｓｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の配列を図３３に示す。Ｃ末端に追加の残基を有するが操作されたシステインを有さない「野生型」ＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体を対照として生成した。これらの対照のＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２２００１、ＸＥＮＰ２２００２、およびＸＥＮＰ２２００３として列挙されている。タンパク質をＨＥＫ２９３Ｅ細胞における一過性トランスフェクションによって産生し、そしてＮｉ－ＮＴＡクロマトグラフィーによって精製した。

【０２９５】

概して実施例１Ｂに記載されるように、タンパク質が精製された後、それらは純度および均質性についてキャピラリー等電点電気泳動（ＣＥＦ）によって分析され、そのゲル画像を図３４～３５に示す。次いで、概して実施例１Ｃに記載されているように、ＤＳＦを用いてタンパク質を安定性についてスクリーニングし、そのデータを図３６～３８に示す。最後に、概して実施例１Ｃに記載されているように、Ｏｃｔｅｔによりタンパク質をＩＬ－２Ｒβに対する結合についてスクリーニングし、そのデータを図３８に示す。

【０２９６】

変性非還元ＣＥＦによって示されるように、多くのジスルフィド結合が正しく形成され、ここで、操作されたジスルフィド結合を含まない対照と比較したとき、共有結合複合体のより大きい分子量が観察され得る（図３４～３５）。ジスルフィド結合しているＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体は、＋１３℃までの高い熱安定性を有した（図３８）。ＩＬ－２Ｒβに対する結合は、操作されたジスルフィド結合を含むことによって影響されなかった（図３８）。好ましいジスルフィド結合対は、ＸＥＮＰ２２００５、ＸＥＮＰ２２００６、ＸＥＮＰ２２００８、およびＸＥＮＰ２２４９４であり、後述するようにＦｃ融合タンパク質として構築した。

【０２９７】

Ｂ．実施例２Ｂ：操作されたジスルフィド結合を有するＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の分析

上述の変異を有する、ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒαｓｕｓｈｉドメインをコードするプラスミドを、Ｆｃ融合パートナー（例えば、図８に示す定常領域）を含むｐＴＴ５発現ベクターへとサブクローニングした。操作されたジスルフィド結合を有するＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の漫画の概略図を図３９Ａ～Ｄに示す。

【０２９８】

ジスルフィド結合したＩＬ－１５ヘテロ二量体Ｆｃ融合体または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」）（図３９Ａ）は「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」と同一であるが、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５は操作されたシステインの結果としてさらに共有結合的に付着している。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２２０１３、ＸＥＮＰ２２０１４、ＸＥＮＰ２２０１５、およびＸＥＮＰ２２０１７を含み、それらの配列は図４０に示されている。

【０２９９】

ジスルフィド結合したＩＬ－１５／Ｒαｆｃ融合体または「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図３９Ｂ）は「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と同一であるが、ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５は操作されたシステインの結果としてさらに共有結合的に付着している。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２２３５７、ＸＥＮＰ２２３５８、ＸＥＮＰ２２３５９、ＸＥＮＰ２２６８４、およびＸＥＮＰ２２３６１を含み、それらの配列は図４１に示されている。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２２３６０、ＸＥＮＰ２２３６２、ＸＥＮＰ２２３６３、ＸＥＮＰ２２３６４、ＸＥＮＰ２２３６５およびＸＥＮＰ２２３６６として列挙されている。

【０３００】

二価ジスルフィド結合したＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃまたは「二価ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」（図３９Ｃ）は「二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」と同一であるが、操作され

たシステインの結果としてＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５はさらに共有結合的に付着している。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２２６３４、ＸＥＮＰ２２６３５、およびＸＥＮＰ２２６３６を含み、それらの配列は図４２に示されている。このフォーマットのさらなるタンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２２６８７として列挙されている。

【０３０１】

Ｆｃ－ジスルフィド結合したＩＬ－１５／Ｒα融合体または「Ｆｃ－ｄｓＩＬ－１５／Ｒα」（図３９Ｄ）は「Ｆｃ－ｎｃＩＬ－１５／Ｒα」と同一であるが、操作されたシステインの結果としてＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）およびＩＬ－１５がさらに共有結合的に付着している。このフォーマットの例示的なタンパク質は、ＸＥＮＰ２２６３９およびＸＥＮＰ２２６４０を含み、それらの配列は図４３に示されている。

【０３０２】

Ｃ末端に追加の残基を有するが操作されたシステインを有さない「野生型」ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を対照として生成した。これらの対照のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列は、図および配列表においてＸＥＮＰ２１９８８、ＸＥＮＰ２１９８９、ＸＥＮＰ２１９９０、ＸＥＮＰ２１９９１、ＸＥＮＰ２１９９２、ＸＥＮＰ２２３５４、ＸＥＮＰ２２３５５、およびＸＥＮＰ２２３５６として列挙されている。

【０３０３】

タンパク質は、ＨＥＫ２９３Ｅ細胞における一過性トランスフェクションによって産生され、プロテインＡクロマトグラフィー（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）および陰イオン交換クロマトグラフィー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．５と１Ｍ　ＮａＣｌを含む５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．５との５～４０％勾配によるＨｉＴｒａｐＱ　５ｍＬカラム）を含む二段階精製プロセスによって精製された。

【０３０４】

概して実施例１Ｂに記載されるように、タンパク質が精製された後、それらは純度および均質性についてキャピラリー等電点電気泳動（ＣＥＦ）によって分析された。上述のように、変性非還元ＣＥＦによって示されるように、多くのジスルフィド結合が正しく形成され、ここで、操作されたジスルフィド結合を含まない対照と比較したとき、共有結合複合体のより大きい分子量が観察され得る（図４４）。

【０３０５】

次いでタンパク質を細胞増殖アッセイで試験した。ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質（操作されたジスルフィド結合を有するかまたは有さない）または対照をＰＢＭＣと共に４日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ４－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＢＶ５１０（ＨＩ１００）、抗ＣＤ１６－ＢＶ４２１（３Ｇ８）、抗ＣＤ５６－ＢＶ４２１（ＨＣＤ５６）、抗ＣＤ２７－ＰＥ（Ｏ３２３）、および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ－６７）で染色して様々な細胞集団をマークし、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。Ｋｉ６７発現によって示されるＮＫ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を図４５Ａ～Ｃに示す。ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質およびＩＬ－１５対照は各々、ＮＫ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣＤ４＋Ｔ細胞の強い増殖を誘導した。

【０３０６】

ＸＩＩ．実施例３：より低い効力ならびにＰＫおよび半減期の増加のために操作されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質

ＰＫをさらに改善しそして半減期を延長するために、我々はＩＬ－１５の効力を減少させることが抗原シンクを減少させ、そしてそれ故、半減期を増加させるであろうと推論した。

【０３０７】

Ａ．実施例３Ａ：変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の操作および産生

ＩＬ－１５：ＩＬ－２Ｒβ　βおよびＩＬ－１５：共通のガンマ鎖界面の結晶構造を調

べることによって、ならびにＭＯＥソフトウェアを使用してモデリングすることによって、効力を低減するために置換され得るこれらの界面における残基を予測した。図４６は、（免疫原性のリスクを低減するために）等価置換を操作した予測された残基の位置を示すＩＬ－１５：受容体複合体の構造モデルを示す。効力を低減するために操作された例示的なＩＬ－１５変異体の配列を図４７に示す。

【０３０８】

ＩＬ－１５またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）をコードするプラスミドを、標準的な遺伝子合成、続いてＦｃ融合パートナー（例えば、図８に示す定常領域）を含むｐＴＴ５発現ベクターへのサブクローニングによって構築した。上述のように同定された置換を、標準的な変異導入技術によって組み込んだ。効力を低減するために操作された「ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を図４８に示し、追加の配列を、図および配列表中の、ＸＥＮＰ２２８１５、ＸＥＮＰ２２８１６、ＸＥＮＰ２２８１７、ＸＥＮＰ２２８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２０、ＸＥＮＰ２２８２３、ＸＥＮＰ２２８２４、ＸＥＮＰ２２８２５、ＸＥＮＰ２２８２６、ＸＥＮＰ２２８２７、ＸＥＮＰ２２８２８、ＸＥＮＰ２２８２９、ＸＥＮＰ２２８３０、ＸＥＮＰ２２８３１、ＸＥＮＰ２２８３２、ＸＥＮＰ２２８３３、ＸＥＮＰ２２８３４、ＸＥＮＰ２３５５５、ＸＥＮＰ２３５５９、ＸＥＮＰ２３５６０、ＸＥＮＰ２４０１７、ＸＥＮＰ２４０２０、ＸＥＮＰ２４０４３、およびＸＥＮＰ２４０４８として列挙する。

【０３０９】

低下した効力のために操作された「ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を図４９に示し、さらなる配列を図および配列表中のＸＥＮＰ２４０１３、ＸＥＮＰ２４０１４、およびＸＥＮＰ２４０１６として列挙する。低下した効力のために操作された「ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を図５０に示す。低下した効力のために操作された例示的なｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体の配列を図５１に示し、追加の配列を図および配列表中のＸＥＮＰ２２７９１、ＸＥＮＰ２２７９２、ＸＥＮＰ２２７９３、ＸＥＮＰ２２７９４、ＸＥＮＰ２２７９５、ＸＥＮＰ２２７９６、ＸＥＮＰ２２８０３、ＸＥＮＰ２２８０４、ＸＥＮＰ２２８０５、ＸＥＮＰ２２８０６、ＸＥＮＰ２２８０７、ＸＥＮＰ２２８０８、ＸＥＮＰ２２８０９、ＸＥＮＰ２２８１０、ＸＥＮＰ２２８１１、ＸＥＮＰ２２８１２、ＸＥＮＰ２２８１３、およびＸＥＮＰ２２８１４として列挙する。低下した効力のために操作された「二価のｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を図５２に示す。低下した効力のために操作された「ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ」フォーマットの例示的なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の配列を図５３に示す。

【０３１０】

タンパク質は、ＨＥＫ２９３Ｅ細胞における一過性トランスフェクションによって産生され、プロテインＡクロマトグラフィー（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）および陰イオン交換クロマトグラフィー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．５と１Ｍ　ＮａＣｌを含む５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．５との５～４０％勾配によるＨｉＴｒａｐＱ５ｍＬカラム）を含む二段階精製プロセスによって精製された。

【０３１１】

Ｂ．実施例３Ｂ：効力を低減するために操作された変異型ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃおよびｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のインビトロ活性

変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質をいくつかの細胞増殖アッセイで試験した。

【０３１２】

最初の細胞増殖アッセイでは、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質（操作された置換を有するかまたは有さない）または対照をＰＢＭＣと共に４日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ４－Ｅｖｏｌｖｅ６０５（ＳＫ－３）、抗ＣＤ

８－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（ＨＩ１００）、抗ＣＤ１６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＣＢ１６）、抗ＣＤ５６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＴＵＬＹ５６）、抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＯＫＴ３）、および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ－６７）で染色して様々な細胞集団をマークし、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。Ｋｉ６７発現によって示されるＮＫ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣＤ４＋Ｔ細胞の増殖を図５４～５５に示す。ほとんどのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は各細胞集団の増殖を誘導したが、活性は特定の操作された置換に依存して変化した。

【０３１３】

第２の細胞増殖アッセイでは、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質（操作された置換を有するかまたは有さない）をＰＢＭＣと共に３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－Ｅｖｏｌｖｅ６０４（ＳＫ－３）、抗ＣＤ８－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ１６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＣＢ１６）、抗ＣＤ５６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＴＵＬＹ５６）、抗ＣＤ２７－ＰＥ（Ｏ３２３）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（Ｈｌ１００）および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（２０Ｒａｊ１）抗体で染色して様々な細胞集団をマークした。図５６～５７は、ＦＡＣＳによるＸＥＮＰ２２８２１とのインキュベーション後の様々な細胞集団の選択を表す。リンパ球を最初に側方散乱（ＳＳＣ）および前方散乱（ＦＳＣ）に基づいてゲートした（図５６Ａ）。次にリンパ球をＣＤ３発現に基づいてゲートした（図５６Ｂ）。ＣＤ３発現について陰性の細胞をさらにＣＤ１６発現に基づいてゲートしてＮＫ細胞（ＣＤ１６＋）を同定した（図５６Ｃ）。ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびγδＴ細胞（ＣＤ３＋ＣＤ４－ＣＤ８－）を同定するために、ＣＤ３＋Ｔ細胞をＣＤ４およびＣＤ８発現に基づいてさらにゲートした（図５７Ａ）。図５７Ｂ～Ｃにそれぞれ示すように、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞をＣＤ４５ＲＡ発現についてゲートした。最後に、様々な細胞集団の増殖を、Ｋｉ６７発現の割合に基づいて決定し、データを図５９Ａ～Ｄに示す。ＮＫおよびＣＤ８＋Ｔ細胞は、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質に対してＣＤ４＋Ｔ細胞よりも感受性であり、そして上述のように、増殖活性は特定の操作された置換に応じて変化した。図５９Ｄは、対照ＸＥＮＰ２０８１８と比較した様々なＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のＥＣ５０の変化倍率を示す。図５８ＡおよびＢは、ＰＢＭＣとＸＥＮＰ２２８２１とのインキュベーション前後のＣＤ６９およびＣＤ２５（Ｔ細胞活性化マーカー）の発現についてゲートすることによって、ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質による処理後のリンパ球の活性化をさらに示す。

【０３１４】

第３の実験において、追加の変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質をヒトＰＢＭＣと共に３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＳＢ６００（ＳＫ－３）、抗ＣＤ８－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（ＨＩ１００）、抗ＣＤ１６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＣＢ１６）、抗ＣＤ２５－ＰＥ（Ｍ－Ａ２５１）、および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ－６７）で染色して様々な細胞集団をマークし、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。Ｋｉ６７発現によって示されるＣＤ８＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、ＣＤ４＋（ＣＤ４５ＲＡ－）Ｔ細胞、γδＴ細胞、およびＮＫ細胞の増殖を図６０Ａ～Ｄに示す。

【０３１５】

第４の実験において、ヒトＰＢＭＣを示された濃度の追加のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ変異体と共に３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４（ＳＢ６００）、抗ＣＤ８－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ１６－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＣＢ１６）、抗ＣＤ２５－ＰＥ（Ｍ－Ａ２５１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（Ｈｌ１００）、および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ６７）で染色し、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。処理後のＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＮＫ細胞に対するＫｉ６７の割合

を図６１に示す。

【０３１６】

第５の実験において、変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質をヒトＰＢＭＣと共に３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗ＣＤ３－ＰＥ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８α－ＢＶ５１０（ＳＫ１）、抗ＣＤ８β－ＡＰＣ（２ＳＴ８．５Ｈ７）、抗ＣＤ１６－ＢＶ４２１（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（Ｍ－Ａ２５１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（ＨＩ１００）、抗ＣＤ５６－ＢＶ６０５（ＮＣＡＭ１６．２）、および抗Ｋｉ６７－ＰＥ／Ｃｙ７（Ｋｉ－６７）で染色し、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、γδＴ細胞、およびＮＫ細胞に対するＫｉ６７の割合を図６２Ａ～Ｅに示す。

【０３１７】

第６の実験において、変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質をヒトＰＢＭＣと共に３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗ＣＤ３－ＰＥ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８α－ＢＶ５１０（ＳＫ１）、抗ＣＤ８β－ＡＰＣ（ＳＩＤＩ８ＢＥＥ）、抗ＣＤ１６－ＢＶ４２１（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（Ｍ－Ａ２５１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｃｙ７（ＨＩ１００）、抗ＣＤ５６－ＢＶ６０５（ＮＣＡＭ１６．２）、および抗Ｋｉ６７－ＰＥ／Ｃｙ７（Ｋｉ－６７）で染色し、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、γδＴ細胞、およびＮＫ細胞に対するＫｉ６７の割合を図６３Ａ～Ｅに示す。

【０３１８】

Ｃ．実施例３Ｃ：ＩＬ－１５とＩＬ－１５Ｒαとの間の種々のリンカー長を有する、効力を低減するために操作された変異体ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のインビトロ活性

上述の置換のいくつかを有し、さらにＩＬ－１５とＩＬ－１５Ｒαとの間に種々の長さのリンカーを有するＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質（表３に示す）を、示された濃度でヒトＰＢＭＣと共に３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＰＥ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８－ＡＰＣ（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ１６－ＢＶ６０５（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（Ｍ－Ａ２５１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｆｉｒｅ７５０（ＨＩ１００）および抗Ｋｉ６７－ＰＥ／Ｃｙ７（Ｋｉ－６７）で染色し、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、γδＴ細胞、およびＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞に対するＫｉ６７の割合を図６４Ａ～Ｄに示す。データは、ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質ＸＥＮＰ２１４７９がＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞、およびγδＴ細胞の増殖の最も強力な誘導因子であることを示している。各ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は、増殖を誘導することにおいてＸＥＮＰ２１４７９よりも効力が弱かったが、差異はリンカーの長さと特定の操作された置換の両方に依存していた。

【表３】

表３

XENP	フォーマット	IL-15とIL-15Rαの間のリンカー	変異
24013	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_5$	D61N
21014	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_5$	N65D
24015	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_5$	Q108E
24475	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_6$	Q108E
24476	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_6$	N4D/N65D
24478	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_7$	Q108E
24479	scIL-15/Rα-Fc	(GGGGS)$_7$	N4D/N65D
24481	scIL-15/Rα-Fc	30AA-リンカー	Q108E

【０３１９】

Ｄ．実施例３Ｄ：さらなるフォーマットの効力を低減するために操作された変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のインビトロ活性

異なるフォーマットの変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質（表４に示す通り）を、示された濃度でヒトＰＢＭＣと共に３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＰＥ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＦＩＴＣ（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８－ＡＰＣ（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ１６－ＢＶ６０５（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（Ｍ－Ａ２５１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｆｉｒｅ７５０（ＨＩ１００）および抗Ｋｉ６７－ＰＥ／Ｃｙ７（Ｋｉ－６７）で染色し、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、γδＴ細胞、およびＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞に対するＫｉ６７の割合を、それぞれ図６５Ａ～Ｄに示す。上述のように、データは、ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質ＸＥＮＰ２１４７９がＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＮＫ（ＣＤ１６＋）細胞、およびγδＴ細胞の増殖の最も強力な誘導因子であることを示している。特に、ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃフォーマット（ＸＥＮＰ２４３４９）へのＱ１０８Ｅ置換の導入は、野生型（ＸＥＮＰ２１４７９）と比較してその増殖活性を劇的に減少させる。

【表４】

表４

XENP	フォーマット	変異
24351	二価IL-15/Rα-Fc	N4D/N65D
21479	ncIL-15/Rα-Fc	WT
23472	dsIL-15/Rα-Fc	N65D
23557	IL-15/Rα-ヘテロFc	N4D/N65D
24349	ncIL-15/Rα-Fc	Q108E

【０３２０】

Ｅ．実施例３Ｅ：変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質によるＳＴＡＴ５リン酸化

ＩＬ－１５およびＩＬ－１５Ｒαのトランス提示は、ＳＴＡＴ５のリン酸化およびそれに続くＮＫ細胞およびＴ細胞（ＣＤ４＋およびＣＤ８＋）の増殖を促進する。したがって、ＣＤ８＋およびＣＤ４＋Ｔ細胞を、示されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ試験試料と共に１５分間インキュベートした後のＳＴＡＴ５リン酸化について分析した。ＰＢＭＣを抗ＣＤ４－ＢＶ４２１（ＲＰＡ－Ｔ４）および抗ＣＤ８－Ａ７００（ＳＫ１）で室温で３０～４５分間染色した。細胞を洗浄し、予め冷却した（－２０℃）９０％メタノールと共に２０～６０分間インキュベートした。メタノールと共にインキュベートした後、細胞を再度洗浄し、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＢＶ５１０（ＨＩ１００）、抗ＣＤ２７－ＢＶ６０５（Ｌ１２８）、抗ＣＤ２５－ＰＥ（Ｍ－Ａ２５１）、抗ｐＳＴＡＴ５－Ａｌｅｘａ６４７（ｐＹ６８

７）、および抗ＦｏｘＰ３－Ａｌｅｘａ４８８（２５９Ｄ）で染色し、様々な細胞集団およびＳＴＡＴ５リン酸化をマークした。図６６Ａ～Ｄは、ＸＥＮＰ２２８２１と共にインキュベートした後の様々な細胞集団の選択を示す。リンパ球を最初にＳＳＣおよびＦＳＣに基づいてゲートした（図６６Ａ）。次いでリンパ球をＣＤ４およびＣＤ８発現に基づいてゲートしてＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞を同定した（図６６Ｂ）。次いで、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞をさらにＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ２７の発現に基づいてゲートして、それぞれ図６６Ｃ～Ｄに示すさらなる亜集団を同定した。最後に、様々な細胞集団におけるＳＴＡＴ５のリン酸化を判定し、そしてデータを図６７Ａ～Ｃに示す。Ｔ細胞におけるＳＴＡＴ５リン酸化は用量依存的に誘導され、そしてまた特定の操作された置換に応じて変動した。図６７Ｃは、対照と比較した変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のＳＴＡＴ５リン酸化についてのＥＣ５０の変化倍率を示す。

【０３２１】

Ｆ．実施例３Ｆ：低下した効力のために操作された変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質のＰＫ

効力を低減するために操作されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質が半減期およびＰＫを改善したかどうかを調べるために、我々はＣ５７ＢＬ／６マウスにおけるＰＫ研究においてこれらの変異体を調べた。０日目に、２コホートのマウス（１コホートあたり試験試料あたり５匹のマウス）にＩＶ－ＴＶによって０．１ｍｇ／ｋｇの示された試験試料を投与した。投与６０分後に、次いでコホート１では２、４、および７日目、そしてコホート２では１、３、および８日目に血清を採取した。ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質の血清レベルは、サンドイッチＥＬＩＳＡにおいて抗ＩＬ－１５および抗ＩＬ－１５Ｒα抗体を用いて決定した。結果を図６８に示す。図６９は、試験試料の効力と半減期の間の相関関係を示す。

【０３２２】

予想通り、効力が低下した変異体は実質的により長い半減期を示した。特に、半減期は、野生型対照ＸＥＮＰ２０８１８の０．５日と比較して、約９日まで改善された（ＸＥＮＰ２２８２１およびＸＥＮＰ２２８２２を参照）。

【０３２３】

Ｇ．実施例３Ｇ：ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質は、ヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧマウスにおける生着および疾患活動性を増強する

変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を、概して実施例１Ｆに記載されているように、メスのＮＳＧ免疫不全マウスにおいて実施されたＧＶＨＤモデルにおいて評価した。

【０３２４】

最初の試験では、１０００万個のヒトＰＢＭＣを、０日目にＩＶ－ＯＳＰを介してＮＳＧマウスに移植し、続いて１日目に示された濃度でＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を投与した。ＣＤ４５＋の増殖は体重減少と相関し（図７０に示すように）、そのため、この研究における疾患活動性の指標としてＣＤ４５＋細胞を４日目および８日目に測定した（図７１Ａ～Ｂ）。データは、各ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質が、対照（ＰＢＳ）と比較して、ヒトＰＢＭＣ移植ＮＳＧマウスにおいてＣＤ４５＋細胞の増殖を増強することを示す。

【０３２５】

別の試験では、１０００万個のヒトＰＢＭＣを、０日目にＩＶ－ＯＳＰを介してＮＳＧマウスに移植し、続いて１日目に示された濃度でＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質を投与した。ＩＦＮγレベルならびにヒトＮＫ細胞、ＣＤ４５＋リンパ球、ＣＤ８＋Ｔ細胞およびＣＤ４＋Ｔ細胞の数を４、７および１１日目に測定した（図７２～７６）。データは、変異型ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質がＩＦＮγ分泌およびヒトＮＫ細胞およびＴ細胞の増殖を用量依存的に増強することを示している。注目すべきことに、観察された活性は各変異のインビトロ効力と相関している。

【０３２６】

さらに別の試験において、－８日目に１０００万個のヒトＰＢＭＣをＩＶ－ＯＳＰによってＮＳＧマウスに移植し、続いて０日目に示された濃度で示された試験試料を投与した。ＩＦＮγレベルならびにヒトＮＫ細胞、ＣＤ４５＋リンパ球、ＣＤ８＋Ｔ細胞およびＣＤ４＋Ｔ細胞の数を４、７および１１日目に測定した。図７７は、４、７、および１１日目のマウス血清中のＩＦＮγレベルを示す。図７８Ａ～Ｃはそれぞれ、４、７、および１１日目のＣＤ８＋Ｔ細胞数を示す。図７９Ａ～Ｃはそれぞれ、４、７、および１１日目のＣＤ４＋Ｔ細胞数を示す。図８０Ａ～Ｃはそれぞれ、４、７、および１１日目のＣＤ４５＋細胞数を示す。マウスの体重も４、７、および１１日目に測定し、図８１に初期体重の割合として示した。

【０３２７】

Ｈ．実施例３Ｈ：ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質はカニクイザルにおいて活性である

カニクイザルに、ＸＥＮＰ２０８１８（ｎ＝３）、ＸＥＮＰ２２８１９（ｎ＝１）、ＸＥＮＰ２２８２１（ｎ＝３）、ＸＥＮＰ２２８２２（ｎ＝３）、ＸＥＮＰ２２８３４（ｎ＝３）、およびＸＥＮＰ２３３４３（ｎ＝３）の単回静脈内（ｉ．ｖ．）投与を投与した。リンパ球数（図８２、８４、８６、８８、９０、および９２）ならびに増殖（図８３、８５、８７、８９、９１、および９３）を経時的に評価した。データは、６日目にピークに達し、その後に回復および正常化するＸＥＮＰ２２８２１による処理後の、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８６Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８６Ｂ）、γδＴ細胞（図８６Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８６Ｄ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８６Ｅ）、およびおよびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８６Ｆ）における顕著な変化を示す。最後に、図は、ＣＤ５６＋ＮＫ細胞（図８７Ａ）、ＣＤ１６＋ＮＫ細胞（図８７Ｂ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋）（図８７Ｃ）、ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－）（図８７Ｄ）、およびＣＤ４＋Ｔ細胞（図８７Ｅ）におけるＫｉ６７の顕著な発現を示し、ＸＥＮＰ２２８２１による処理後の増殖活性を示す。ＸＥＮＰ２０８１８、ＸＥＮＰ２２８１９、ＸＥＮＰ２２８２２、およびＸＥＮＰ２３３４３による処理後に同様の増殖活性が観察され、本発明のほとんどのＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質がカニクイザルにおいて活性であることを実証している。

【０３２８】

ＸＩＩＩ．実施例４：Ｘｔｅｎｄ　Ｆｃで操作されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質

上述のように効力を低減するように操作されたＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ変異体を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）をコードするプラスミドをＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ置換を有するＦｃ融合パートナーを含むｐＴＴ５発現ベクター（図８、骨格１１参照）へとサブクローニングすることによって、半減期をさらに増加させるためにＸｔｅｎｄ　Ｆｃでさらに操作した（本明細書では「ＩＬ－１５／Ｒα－ＸｔｅｎｄＦｃ」融合タンパク質と呼ぶ）。例示的なＩＬ－１５／Ｒα－ＸｔｅｎｄＦｃの配列を図９４～９６に示す（表５も参照）。

【表５】

表５

ＸＥＮＰ	フォーマット	変異
２４３０６	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	Ｄ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ
２４３４１	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ
２４３０１	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ
２４３８３	ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ	Ｑ１０８Ｅ
２４３４６	二価ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ	Ｑ１０８Ｅ

【０３２９】

Ａ．実施例４Ａ：さらなるＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ変異体のインビトロ活性

ヒトＰＢＭＣを示された濃度のＩＬ－１５／Ｒα－ＸｔｅｎｄＦｃ変異体と共に３日間

インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４－ＰＥ（ＲＰＡ－Ｔ４）、抗ＣＤ８－ｅＦｌｕｏｒ４５０（ＳＫ－１）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＰＥ／Ｃｙ７（ＨＩ１００）、抗ＣＤ１６－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＡＰＣ／Ｆｉｒｅ７５０（Ｍ－Ａ２５１）、および抗Ｋｉ６７－ＡＰＣ（Ｋｉ－６７）で染色して様々な細胞集団をマークし、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。処理後の、Ｋｉ６７発現によって示されるようなＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＮＫ細胞の増殖を図９７に示す。

【０３３０】

Ｘｔｅｎｄ変異体がカニクイザルにおける活性を調べるために選択されたので、カニクイザルＴ細胞を増殖させるそれらの能力を調べた。Ｃｙｎｏ　ＰＢＭＣを示された濃度の選択された試験試料と共に３日間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＢＭＣを抗ＣＤ３－ＦＩＴＣ（ＳＰ３４）、抗ＣＤ４－ＰＥ／Ｃｙ７（ＯＫＴ４）、抗ＣＤ８－ＡＰＣ（ＲＰＡ－Ｔ８）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ＡＰＣ／Ｆｉｒｅ７５０（ＨＩ１００）、抗ＣＤ１６－ＢＶ６０５（３Ｇ８）、抗ＣＤ２５－ＢＶ４２１（Ｍ－Ａ２５１）、および抗Ｋｉ６７－ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５（Ｋｉ－６７）で染色して様々な細胞集団をマークし、概して実施例１Ｄに記載されるようにＦＡＣＳによって分析した。処理後の、Ｋｉ６７発現によって示されるようなＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、およびＮＫ細胞の増殖を図９８に示す。

【０３３１】

Ｂ．実施例４Ｂ：ＧＶＨＤモデルにおけるＩＬ－１５／Ｒα－ＸｔｅｎｄＦｃ変異体のインビボ活性

－７日目に１０００万個のヒトＰＢＭＣをＩＶ－ＯＳＰによってＮＳＧマウスに移植し、続いて０日目に示された試験試料（０．３ｍｇ／ｋｇ）を投与した。全血を４日目および７日目に採取し、マウスを５～８日目または１１日目に脾臓のために　殺して、ＦＡＣＳを使用してＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、およびＣＤ４５＋細胞の数を測定した。図９９Ａ～Ｃはそれぞれ、４および７日目の全血における、ならびに８日目の脾臓における、ＣＤ４＋Ｔ細胞数を示す。図１００Ａ～Ｃはそれぞれ、４および７日目の全血における、ならびに８日目の脾臓における、ＣＤ８＋Ｔ細胞数を示す。図１０１Ａ～Ｃはそれぞれ、４および７日目の全血における、ならびに８日目の脾臓における、ＣＤ４＋Ｔ細胞数を示す。マウスの体重もまた、－８、－２、１、５、８、および１１日目に測定し、図１０２Ａ～１０２Ｆに示す。各点は１匹のメスのＮＳＧマウスを表す。

【０３３２】

Ｃ．実施例４Ｃ：カニクイザルにおける変異型ＩＬ－１５／Ｒα－ＸｔｅｎｄＦｃ融合タンパク質のインビボ活性

サル（ｎ＝３）に示された試験試料の単回静脈内（ｉ．ｖ．）投与を投与し（１日目）、そして血液を毎日採血した。血液中のＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞およびＮＫ細胞の数は、図１０３Ａ～Ｃにそれぞれ示されるように経時的に評価された。各点は３匹のカニクイザルの平均である。データは、変異体の各々が増殖性免疫細胞において活性であることを示し、これは本発明のＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ融合タンパク質がヒトの癌の治療薬として有用であり得ることを示している。

【０３３３】

上記の実施例は、当業者に本発明の組成物、システム、および方法の実施形態をどのように作製および使用するかについての完全な開示および説明を与えるために提供されており、そして本発明者らが自分たちの発明とみなすものの範囲を限定することは意図されていない。当業者に明らかである本発明を実施するための上記の様式の修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。本明細書中で言及されている全ての特許および刊行物は、本発明が関係する当業者の技術水準を示している。本開示において引用された全ての参考文献は、あたかも各参考文献が参照によりその全体が個別に組み込まれているのと同程度に参照により組み込まれる。

【０３３４】

全ての見出しおよびセクションの指定は、明確さおよび参照目的のためだけに使用されているにすぎず、決して限定的であるとみなされるべきではない。例えば、当業者は、本明細書に記載の本発明の趣旨および範囲に従って、必要に応じて異なる見出しおよびセクションからの様々な態様を組み合わせることの有用性を認識するであろう。

【０３３５】

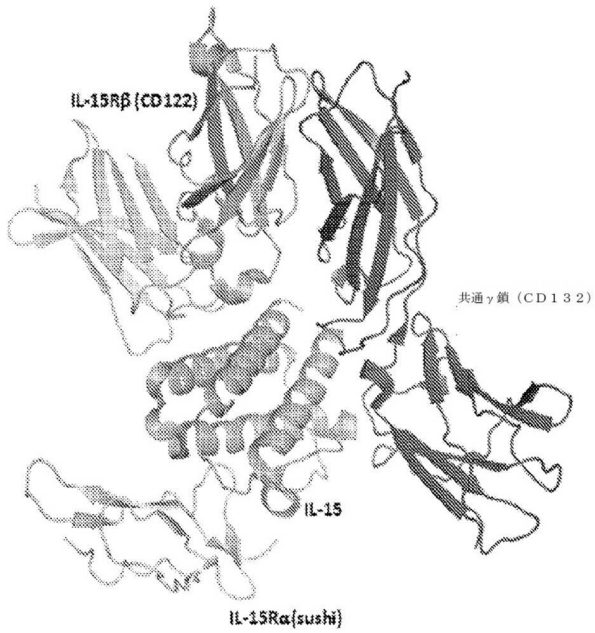
本明細書に引用された全ての参考文献は、あたかも各個々の刊行物または特許または特許出願が全ての目的のためにその全体が参照により組み込まれるように具体的かつ個別に示されるのと同程度にそれらの全体が全ての目的のために本明細書に参照により組み込まれる。

【０３３６】

当業者には明らかなように、本出願の趣旨および範囲から逸脱することなく、本出願の多くの修正および変形をなすことができる。本明細書に記載された特定の実施形態および実施例は例としてのみ提供され、特許請求の範囲が権利を与えられる同等物の全範囲と共に、添付の特許請求の範囲の用語によってのみ限定されるべきである。

【図面】

【図１】



【図２Ａ】

ヒトＩＬ－１５前駆体配列（配列番号５）

>sp|P40933
MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT
ESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS
FVHIVQMFINTS

ヒトＩＬ－１５成熟型配列（配列番号６）

>sp|P40933|49-162
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

ヒトＩＬ－１５Ｒα配列（配列番号７）

>sp|Q13261
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGS
QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLA
CYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL

ヒトＩＬ－１５Ｒα、細胞外ドメイン（配列番号８）

>sp|Q13261|31-205
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
PPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTA
KNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

ヒトＩＬ－１５Ｒα、ｓｕｓｈｉドメイン（配列番号９）

>sp|Q13261|31-95
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

ヒトＩＬ－１５Ｒβ配列（配列番号１０）

>sp|P14784
MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE
LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI
SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQ
PLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDV
QKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEI
EACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGA
GEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRAL
NARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV

ヒトＩＬ－１５Ｒβ、細胞外ドメイン（配列番号１１）

>sp|P14784|27-240
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV
DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH
TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT

【図２Ｂ】

ヒト共通γ鎖（配列番号１２）

>sp|P31785
MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWN
SSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQN
LVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRS
RFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLV
TEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

ヒト共通γ鎖、細胞外ドメイン（配列番号１３）

>sp|P31785|23-262
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDND
KVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLEL
NWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWG
SNTSKENPFLFALEA

【図３Ａ】

単量体１	単量体２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

【図３Ｂ】

単量体１	単量体２
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

【図３Ｃ】

単量体１	単量体２
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

【図３Ｄ】

単量体１	単量体２
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

【図３Ｅ】

単量体１	単量体２
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	N276K
K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	
Q295E/N384D/Q418E/N421D	
Q295E/Q418E/N421D	
P217R/P228R/N276K	
N276K	
E269Q/E272Q/E283Q/E357Q	
E269Q/E272Q/E283Q	
E269Q/E272Q	
E269Q/E283Q	
E272Q/E283Q	
E269Q	

【図４】

変異型定常領域	置換
ｐＩ＿ＩＳＯ（－）－Ｆｃのみ	K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_
ｐＩ＿（－）＿等価Ａ－Ｆｃのみ	Q295E/N384D/Q418E/N421D
ｐＩ＿（－）＿等価＿Ｂ－Ｆｃのみ	Q295E/Q418E/N421D
ｐＩ＿ＩＳＯ（＋ＲＲ）－Ｆｃのみ	P217R/P228R/N276K
ｐＩ＿ＩＳＯ（－）－Ｆｃのみ	N276K
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ａ	E269Q/E272Q/E283Q/E357Q
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ｂ	E269Q/E272Q/E283Q
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ｅ２６９Ｑ／Ｅ２７２Ｑ	E269Q/E272Q
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ｅ２６９Ｑ／Ｅ２８３Ｑ	E269Q/E283Q
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ｅ２７２Ｑ／Ｅ２８３Ｑ	E272Q/E283Q
ｐＩ＿（＋）＿等価＿Ｅ２６９Ｑ	E269Q

【図５】

除去変異
G236R
S239G
S239K
S239Q
S239R
V266D
S267K
S267R
H268K
E269R
299R
299K
K322A
A327G
A327L
A327N
A327Q
L328E
P329K
A330L
A330S/P331S
I332K
I332R
V266D/A327Q
V266D/P329K
S267R/A327Q
S267R/P329K
G236R/L328R
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_
S239K/S267K
267K/P329K

【図６Ａ】

ＩＬ－１５－Ｆｃ単量体（－）	ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－Ｆｃ単量体（＋）
C220S	C220S
ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ
等価ｐＩ置換 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図６Ｂ】

ｓｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体（－）	空－Ｆｃ単量体（＋）
C220S	C220S
ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ
等価ｐＩ置換 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図６Ｃ】

空－Ｆｃ単量体（－）	ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－Ｆｃ単量体（＋）
C220S	C220S
ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ
等価ｐＩ置換 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図６Ｄ】

ＩＬ－１５／Rα（ｓｕｓｈｉ）－Ｆｃ鎖１	ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ）－Ｆｃ鎖２
C220S	C220S
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図６Ｅ】

Ｆｃ－ＩＬ－１５／Rα（ｓｕｓｈｉ）（－）	空－Ｆｃ単量体（＋）
C220S	C220S
ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	ヘテロ二量体ｐＩ変異Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ
	等価ｐＩ置換Ｐ２１７Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｎ２７６Ｋ
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【図７】

名称	配列	配列番号
(GGGGS)1またはGGGGS	GGGGS	14
$(GGGGS)_2$	GGGGSGGGGS	15
$(GGGGS)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	16
$(GGGGS)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	17
$(GGGGS)_5$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	18
$(GGGGS)_6$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	19
$(GGGGS)_7$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20
３０ＡＡ－リンカー	DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG	21
(GKPGS)1またはGKPGS	GKPGS	22
$(GKPGS)_5$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	23
$(GKPGS)_6$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	24
(GGGES)1またはGGGES	GGGES	25

【図８Ａ】

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格１

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号２６）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号２７）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格２

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号２８）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号２９）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格３

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号３０）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号３１）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCEVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図８Ｂ】

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格４

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号３２）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSKGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号３３）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTENEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLEVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格５

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号３４）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDQLTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号３５）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ骨格６

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体１（配列番号３６）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Rα－Ｆｃ単量体２（配列番号３７）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図８Ｃ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格７

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号３８）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号３９）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格８

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号４０）
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号４１）
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格９

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号４２）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号４３）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図８Ｄ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１０

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号４４）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号４５）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１１

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号４６）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号４７）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１２

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号４８）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号４９）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

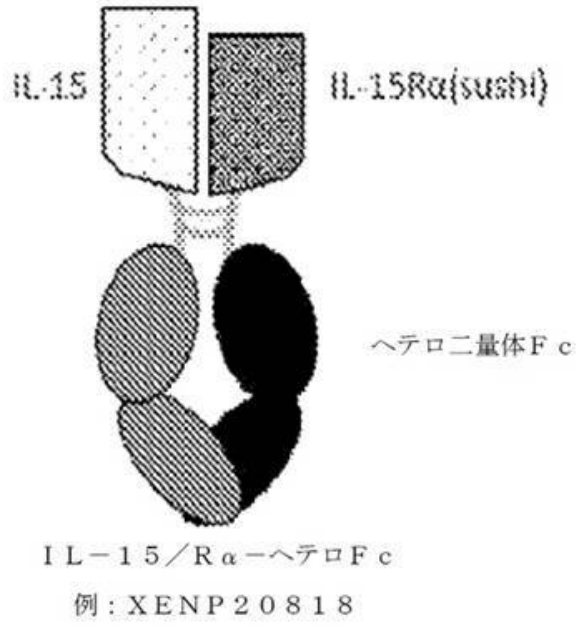
【図８Ｅ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１３

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号５０）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号５１）
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

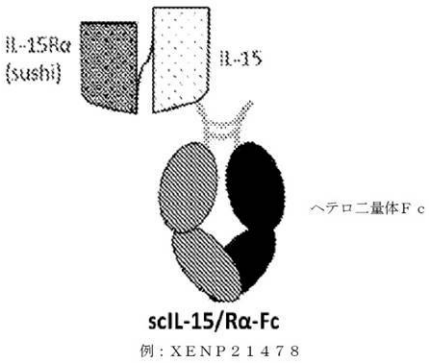
【図９Ａ】



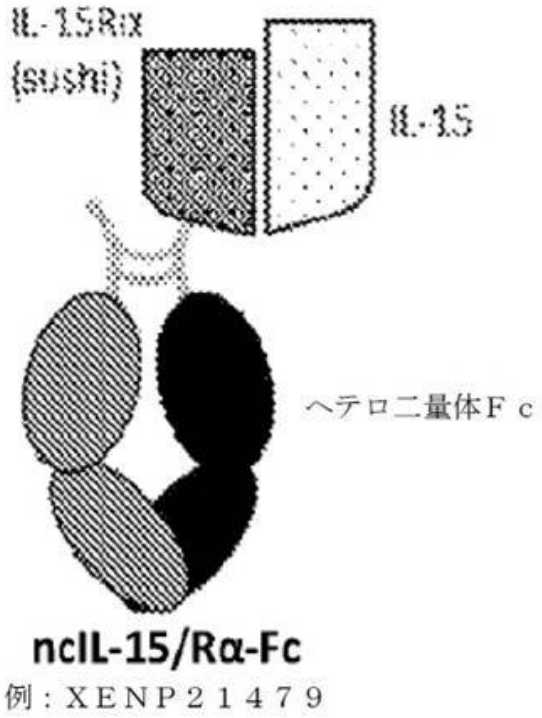
ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ

例：ＸＥＮＰ２０８１８

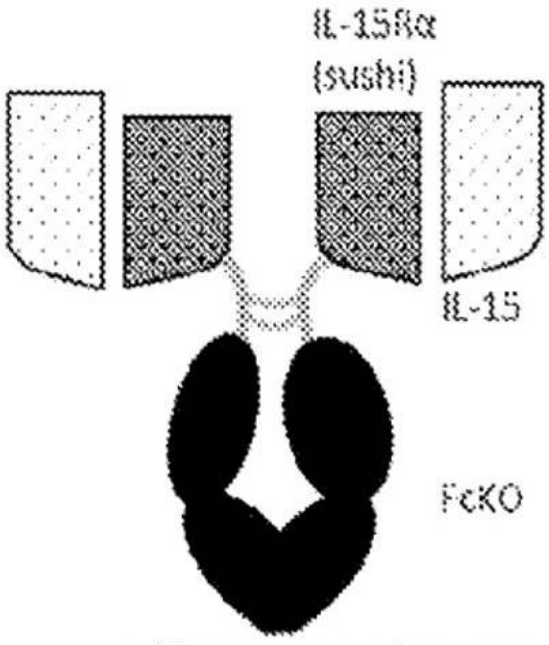
【図９Ｂ】



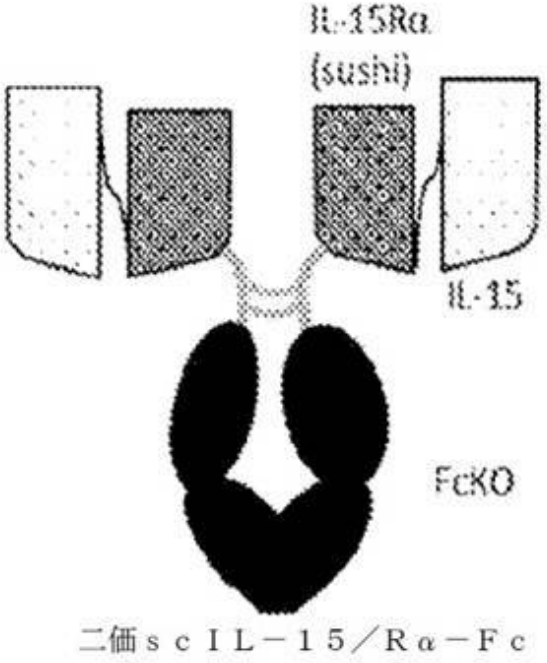
【図９Ｃ】



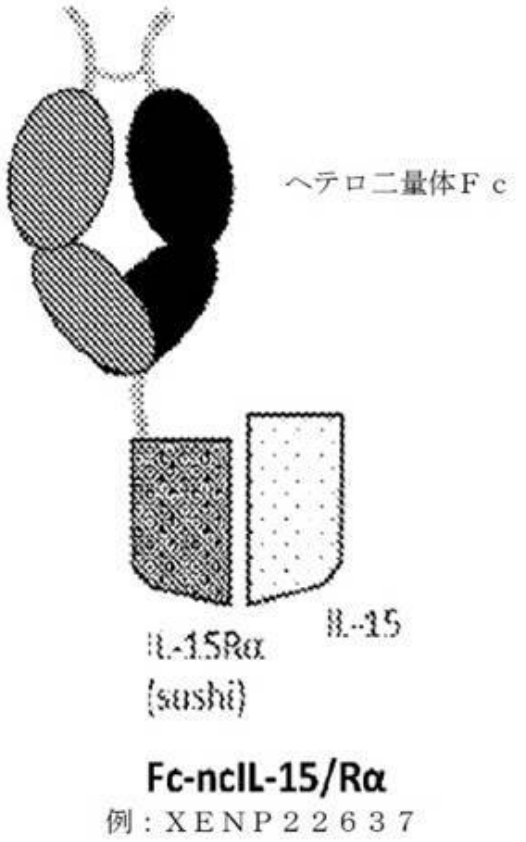
【図９Ｄ】



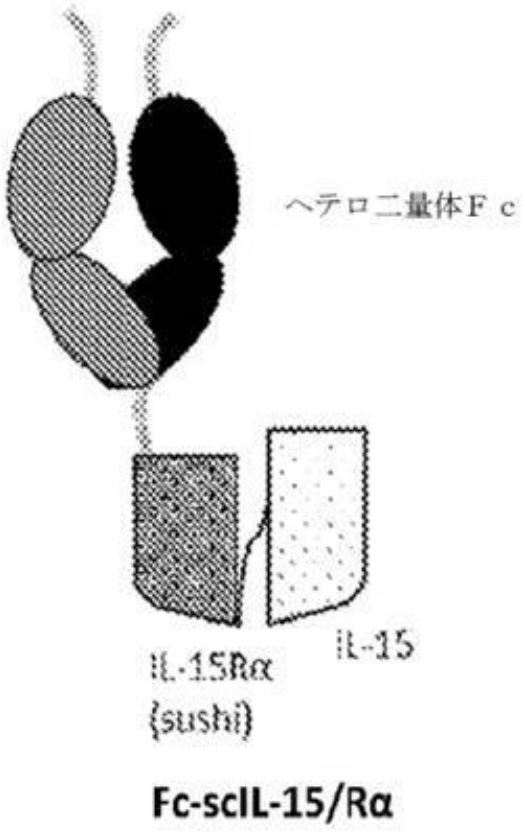
【図９Ｅ】



【図９Ｆ】



【図９Ｇ】



【図１０】

>XENP20818－ヒトIL15－(GGGGS)$_1$×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_4$Fcヘテロ二量体

鎖１－ヒト_IL15_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S(15902)(配列番号52～54)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q(15908)(配列番号55～57)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT_MLSRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL_HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL_HNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21475－ヒトIL15×ヒトIL15Rα(Sushi)Fcヘテロ二量体

鎖１－ヒト_IL15－Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S(16479)(配列番号58～60)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_IL15Rα(Sushi)－Fc(216)_IgG1_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q(16481)(配列番号61～63)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１１】

>XENP21478－ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_4$－ヒトIL15(単鎖)Fcヘテロ二量体

鎖１－ヒト_IL15Rα(sushi)_(GGGGS)$_4$－ヒト_IL15－Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S(16478)(配列番号64～67)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－空－Fc(216)_IgG1_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q(8924)(配列番号68)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【図１２Ａ】

>XENP21479−空−Ｆｃ−ＩＬ１５（非共有結合）−ヒトＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）Ｆｃヘテロ二量体

鎖１−ヒト＿ＩＬ１５＿タグなし（１６４８４）（配列番号６９）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖２−空−Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿ｐＩ（−）＿等価＿Ａ＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ（８７９３）（配列番号７０）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖３−ヒト＿ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）−Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（１６４８１）（配列番号７１～７３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP22366−空−Ｆｃ−ＩＬ１５（非共有結合）−ヒト＿ＩＬ１５Ｒａ（ｓｕｓｈｉ）＿（ＧＧＧＧＳ）１＿Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿ｐＩ（−）＿等価＿Ａ＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ−Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ

鎖１−ヒト＿ＩＬ１５＿タグなし（１６４８４）（配列番号７４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖２−空−Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿ｐＩ（−）＿等価＿Ａ＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ（８７９３）（配列番号７５）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖３−ヒト＿ＩＬ１５Ｒａ（Ｓｕｓｈｉ）＿（ＧＧＧＧＳ）１＿Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（１５９０８）（配列番号７６～７８）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１２Ｂ】

>XENP24348IL15（非共有結合）−ヒトIL15Ra(Sushi)空−Fc Fc(216) IgG1 pI(−) 等価 A C220S/PV
A /S267K/L368D/K370S−Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

鎖１−ＩＬ１５ＷＴ（配列番号７９）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖２−ヒト＿ＩＬ１５Ｒａ（Ｓｕｓｈｉ）＿Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿ｐＩ（−）＿等価＿Ａ＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ（配列番号８０～８２）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖３−空＿Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（配列番号８３）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１３】

>XENP021978−ヒトＩＬ１５（非共有結合）−ヒト＿ＩＬ１５Ｒａ（Ｓｕｓｈｉ）Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ
鎖１−ヒト＿ＩＬ１５Ｒａ（Ｓｕｓｈｉ）−Ｆｃ（２１６）＿ＩｇＧ１＿Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ＿／Ｓ２６７Ｋ（１７０２３）（配列番号８４～８６）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２−ヒト＿ＩＬ１５＿タグなし（１６４８４）（配列番号８７）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１４】

ヒトＩＬ１５Ｒａ（ｓｕｓｈｉ）（単鎖）−ヒト ＩＬ１５ Ｆｃ（２１６） ＩｇＧ１ Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ ／Ｓ２６７Ｋ（配列番号８８～９１）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/NWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG
NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【図１５】

>XENP022637-空-Ｆｃ（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（非共有結合）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-空-図15

空-Ｆｃ（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）（17603）（配列番号92～94）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIR

鎖2-空-Ｆｃ（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（8927）（配列番号95）
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3-ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号96）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

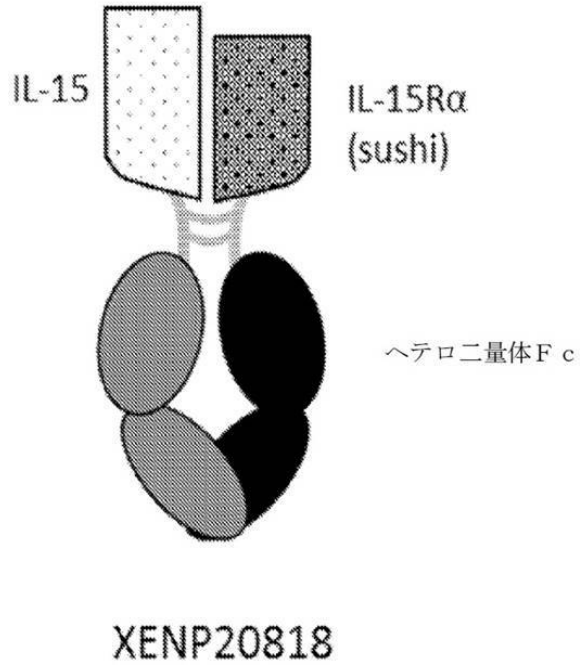
【図１６】

空-Ｆｃ（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（単鎖）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

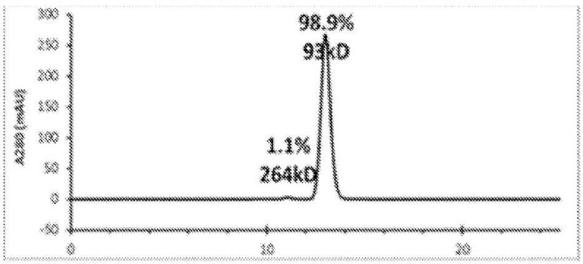
鎖1-空-Ｆｃ（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（単鎖）（配列番号97～100）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIR/GGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Ｆｃ（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（8927）（配列番号101）
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１７Ａ】

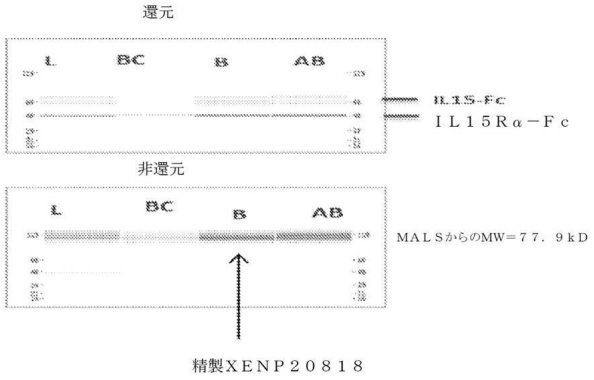


【図１７Ｂ】

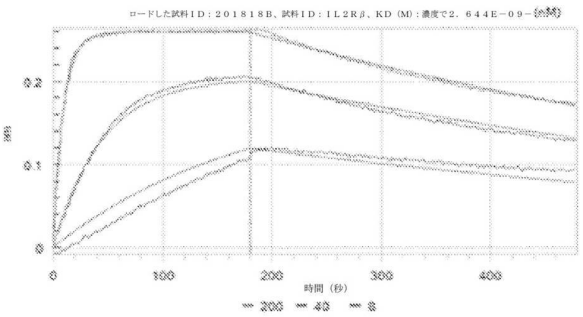


pI(MW) = 6.41 (72.7 kDa)
プロテインA収量 = 25.7 mg/L

【図１７Ｃ】

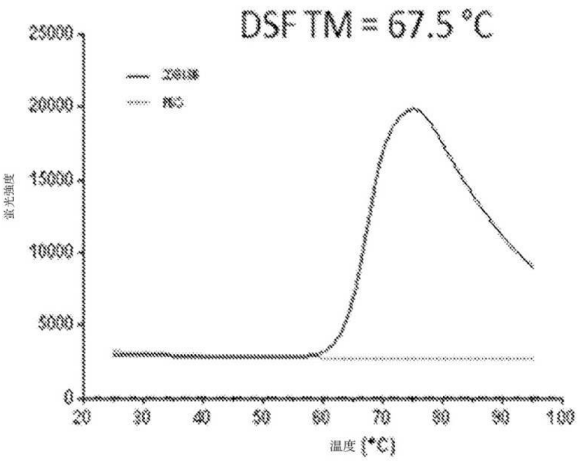


【図１７Ｄ】

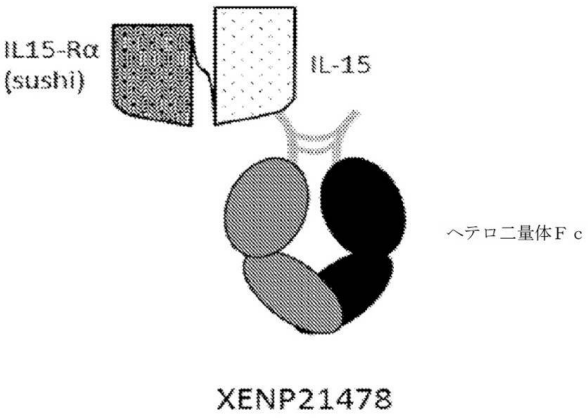


Ｏｃｔｅｔ Ｒｅｄ ９６－ＸＥＮＰ２０８１８のＡＨＣ捕捉、２００ｎＭ、４０ｎＭ、または８ｎＭのＩＬ２－Ｒβ（Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ）中に浸漬、ＫＤ約３ｎＭ

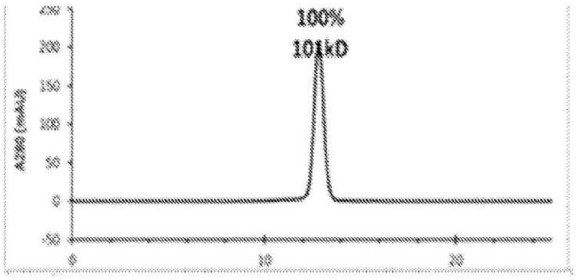
【図１７Ｅ】



【図１８Ａ】



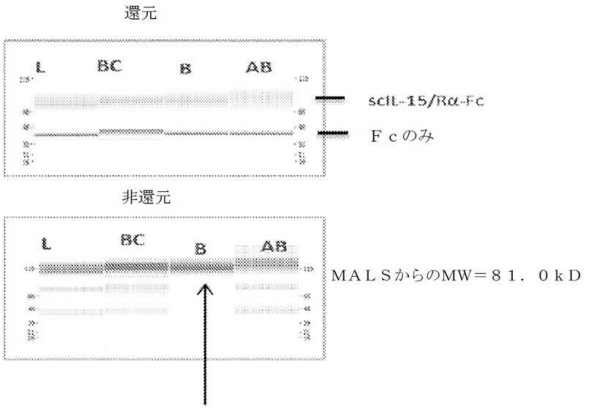
【図１８Ｂ】



pI(MW) = 6.41 (74.0 kDa)

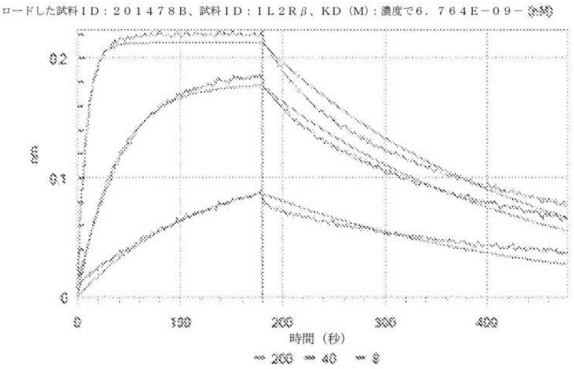
プロテインA収量 = 68.1 mg/L

【図１８Ｃ】



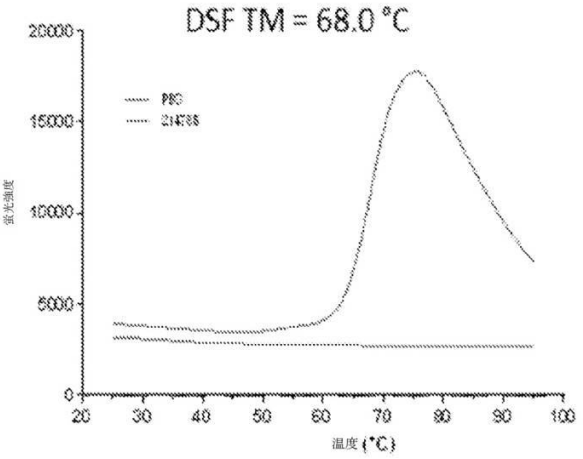
精製ＸＥＮＰ２１４７８

【図１８Ｄ】

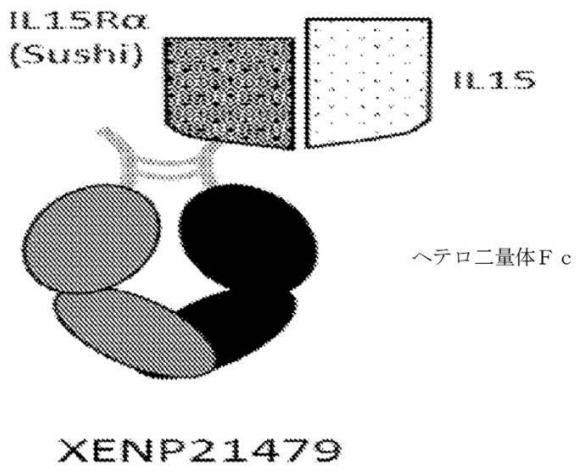


Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ　９６－ＸＥＮＰ２１４７８のＡＨＣ捕捉、２００ｎＭ、４０ｎＭ、または８ｎＭのＩＬ２Ｒβ（Ｒ&Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）中に浸漬、ＫＤ約３ｎＭ

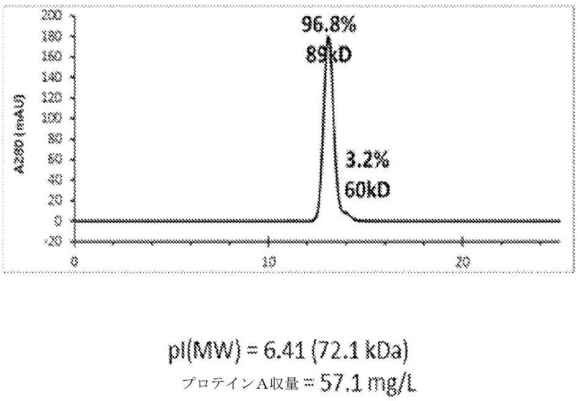
【図１８Ｅ】



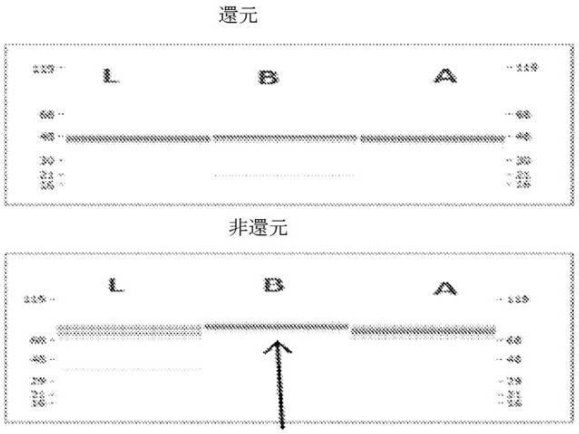
【図１９Ａ】



【図１９Ｂ】

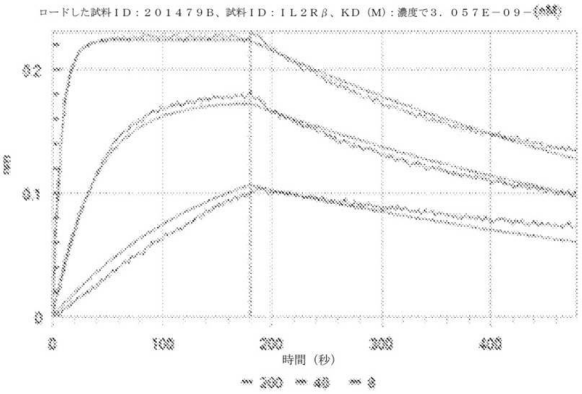


【図１９Ｃ】



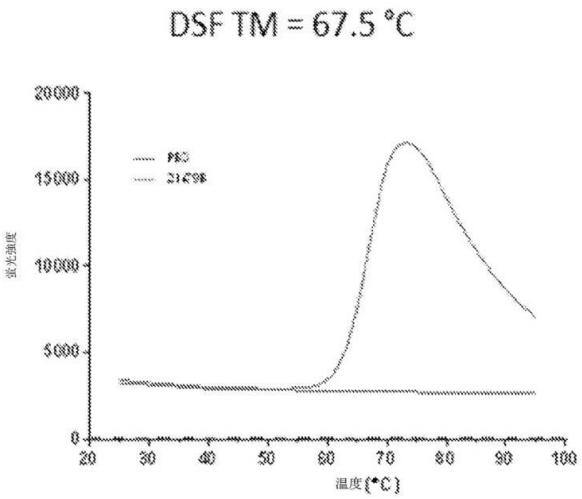
精製ＸＥＮＰ２１４７９

【図１９Ｄ】

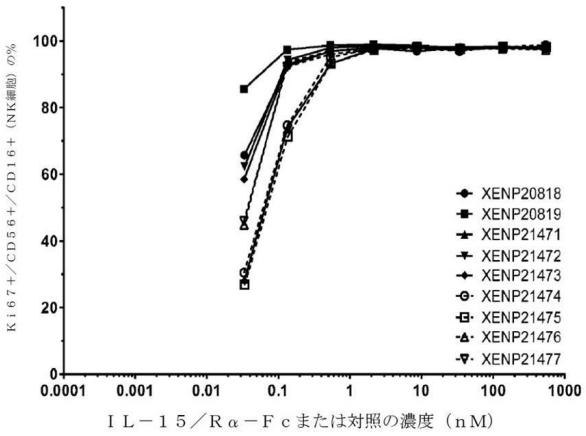


Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ　９６－ＸＥＮＰ２１４７９のＡＨＣ捕捉、２００ｎＭ、４０ｎＭ、または８ｎＭのＩＬ２Ｒβ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）中に浸漬、ＫＤ約３ｎＭ

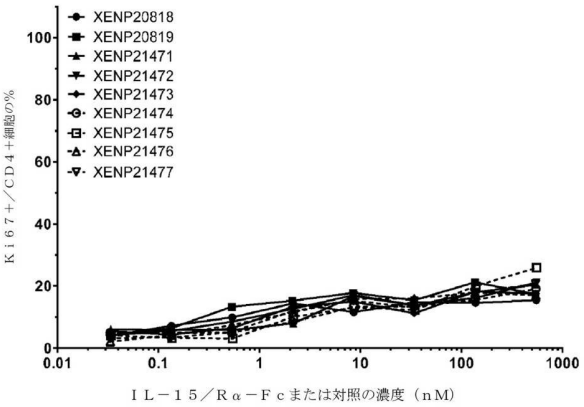
【図１９Ｅ】



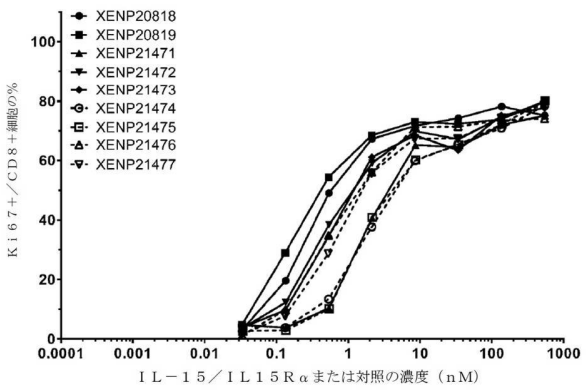
【図２０Ａ】



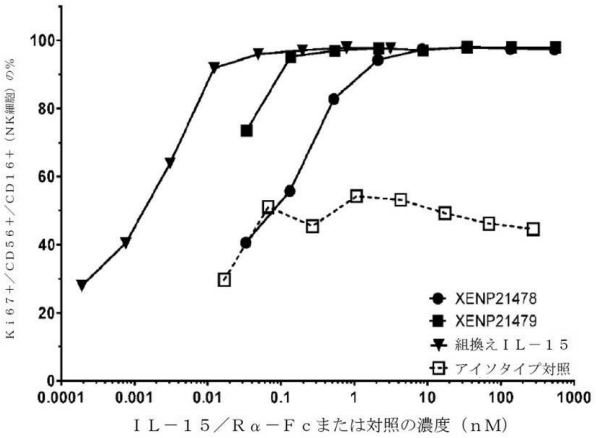
【図２０Ｂ】



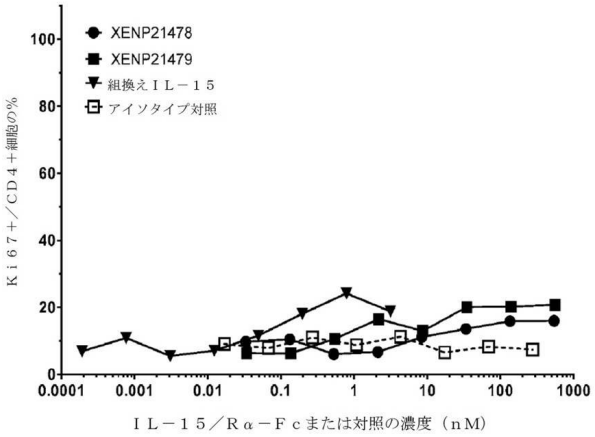
【図２０Ｃ】



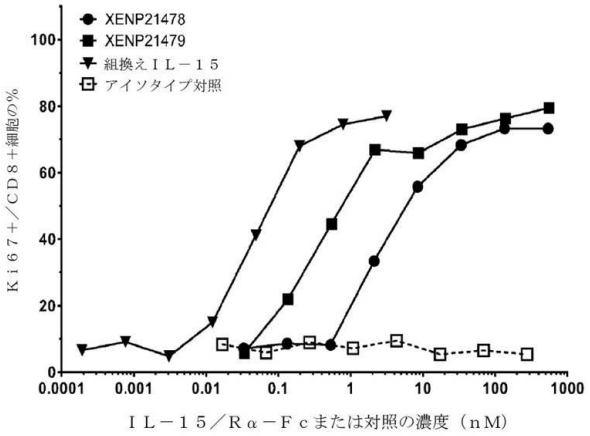
【図２１Ａ】



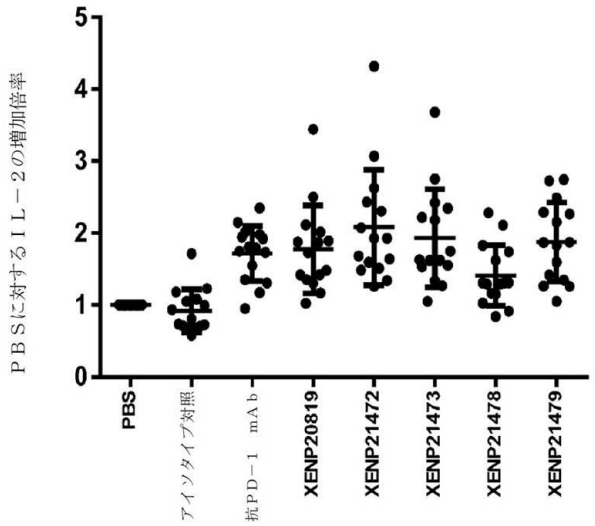
【図２１Ｂ】



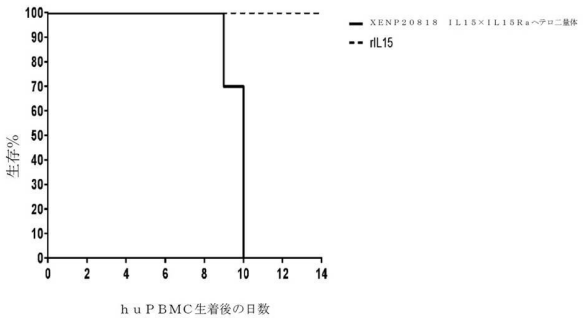
【図２１Ｃ】



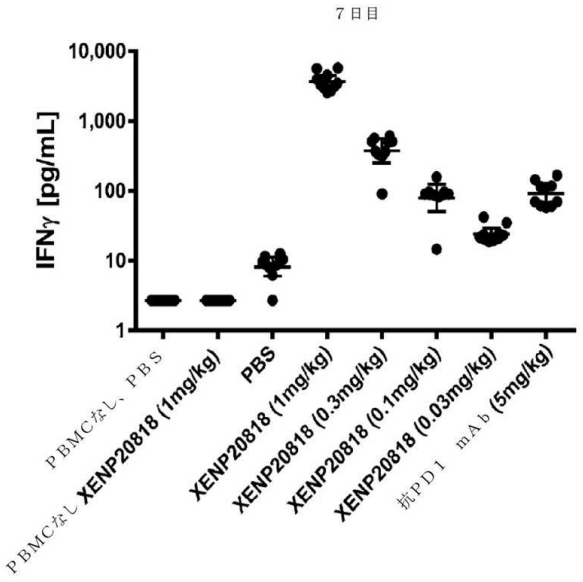
【図２２】



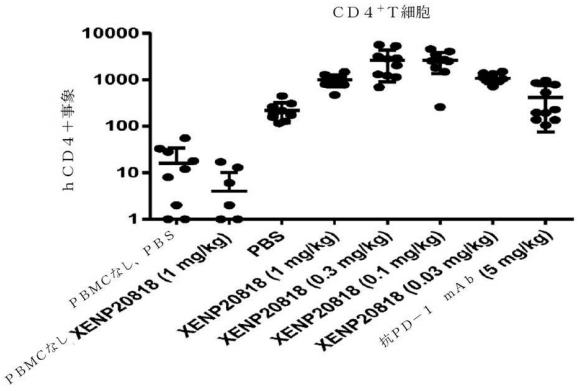
【図２３】



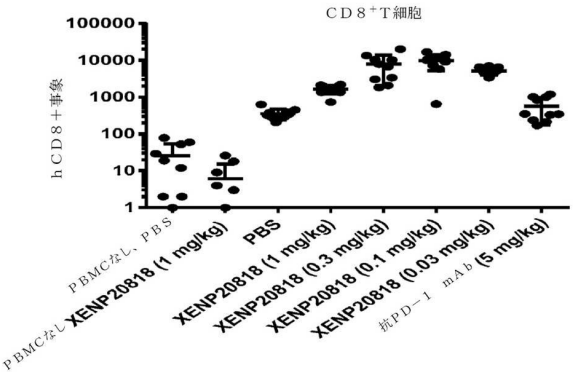
【図２４】



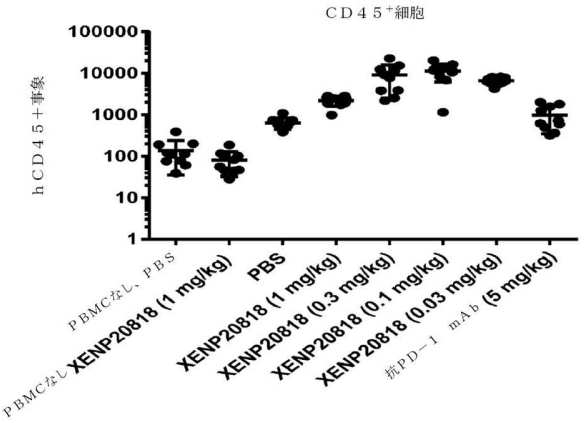
【図２５Ａ】



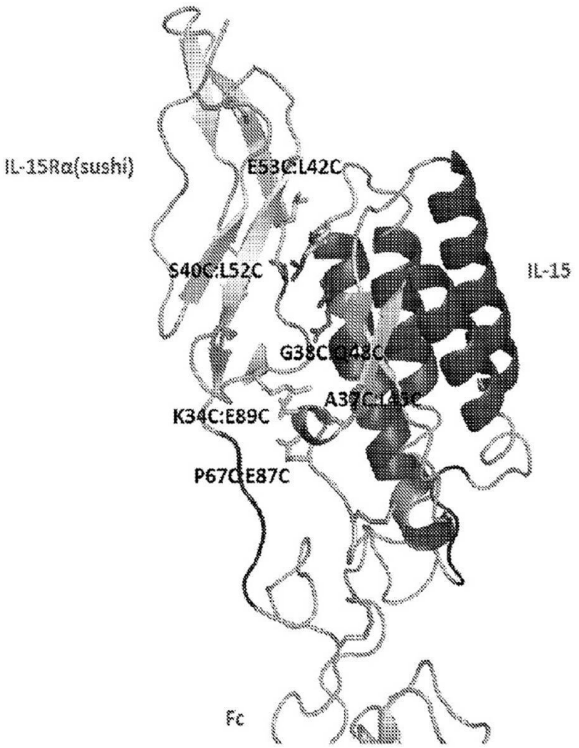
【図２５Ｂ】



【図２５Ｃ】



【図２６】



【図２７】

ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６）（配列番号１０２）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｐ９７）（配列番号１０３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP

ＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｐ９７／Ａ９８）（配列番号１０４）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA

【図２８】

IL-15(E87C) （配列番号１０５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(V49C) （配列番号１０６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(L52C) （配列番号１０７）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(E89C) （配列番号１０８）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(Q48C) （配列番号１０９）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELCVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(E53C) （配列番号１１０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLCSGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(C42S) （配列番号１１１）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKSFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(L45C) （配列番号１１２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図２９】

IL－15Rα（sushi－D96／P97）（配列番号１１３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

IL－15Rα（sushi－D96／P97／C98）（配列番号１１４）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC

IL－15Rα（sushi－D96／C97／A98）（配列番号１１５）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA

IL－15Rα（sushi－S40C）（配列番号１１６）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

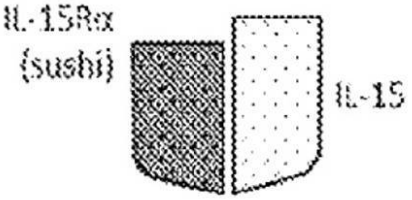
IL－15Rα（sushi－K34C）（配列番号１１７）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFCRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL－15Rα（sushi－G38C）（配列番号１１８）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL－15Rα（sushi－L42C）（配列番号１１９）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL－15Rα（sushi－A37C）（配列番号１２０）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

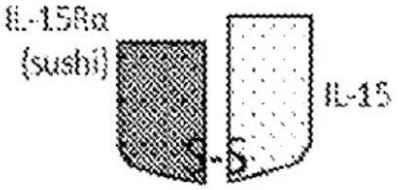
【図３０Ａ】



ｎｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体

例：XENP21996

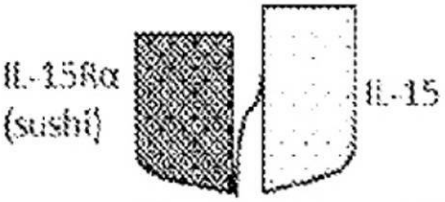
【図３０Ｂ】



ｄｓＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体

例：XENP22004

【図３０Ｃ】



ｓｃＩＬ－１５／Ｒαヘテロ二量体

例：XENP22049

【図３１】

>XENP021996－ヒト_IL15（非共有結合）－ヒト_IL15Ra（Sushi）

鎖1－ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号121）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）（17033）（配列番号122）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図３２】

>XENP022004－ヒト_IL15_E87C－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／C97）

鎖1－ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号123）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／C97）（17051）（配列番号124）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

>XENP022005－ヒト_IL15_E87C－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／P97／C98）

鎖1－ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号125）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／P97／C98）（17052）（配列番号126）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC

>XENP022006－ヒト_IL15_E87C－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／C97／A98）

鎖1－ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号127）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96／C97／A98）（17053）（配列番号128）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA

>XENP022008－ヒト_IL15_L52C－ヒト_IL15Ra（Sushi－S40C）

鎖1－ヒト_IL15_L52C_タグなし（17072）
129)NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANN
SLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi－S40C）（17057）（配列番号130）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022494－ヒト_IL15_L45C－ヒト_IL15Ra（Sushi－A37C）

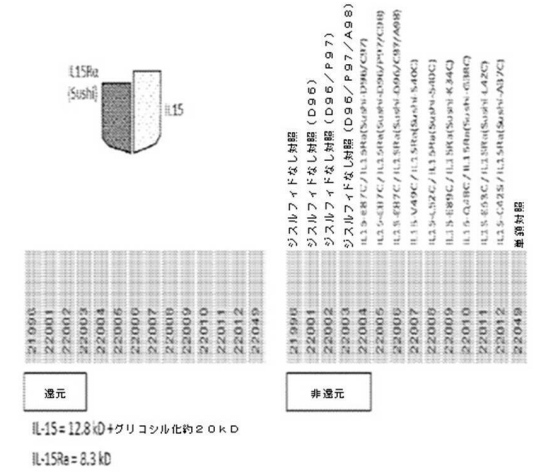
鎖1－ヒト_IL15_L45C_タグなし（17069）（配列番号131）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

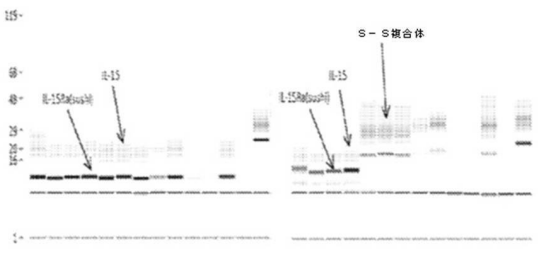
鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi－A37C）（17055）（配列番号132）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図３３】

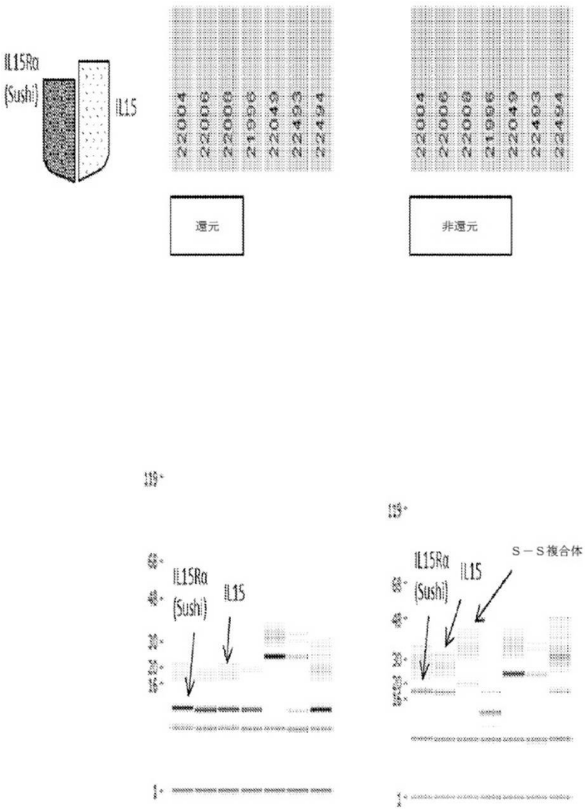
>XENP022049－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6－ヒト_IL15－sc（配列番号133～135）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図３４】

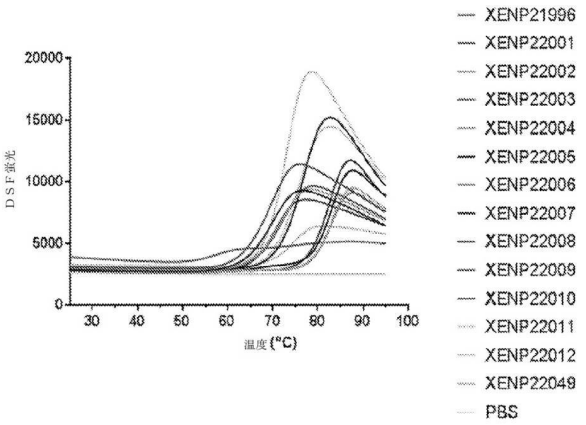




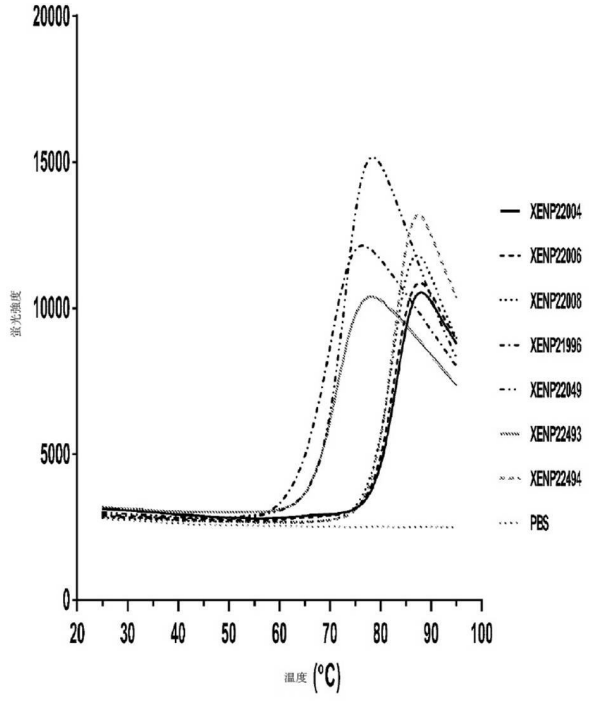
【図３５】



【図３６】



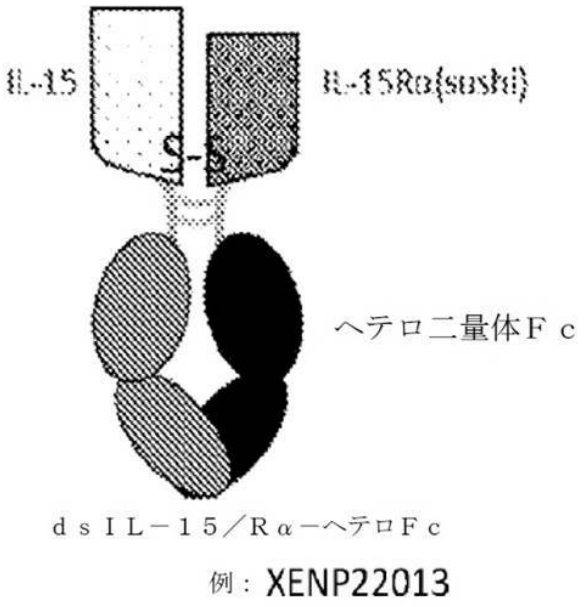
【図３７】



【図３８】

XENP	変異	収量 (mg/ml)	MW (g/mol)	計算された Δ親和性	T_m (°C)	IL2Rβ 親和性 (約nM K_D)
21996	ジスルフィドなし対照 IL-15/Rα	8.04	21079.9	NA	70.0	6.3
22001	ジスルフィドなし対照 IL-15/Rα(D96)	2.45	21195.0	NA	70.0	5.2
22002	ジスルフィドなし対照 IL-15/Rα(D96/P97)	2.47	21292.1	NA	72.0	7.4
22003	ジスルフィドなし対照 IL-15/Rα(D96/P97/A98)	3.48	21363.2	NA	72.5	5.7
22004	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97)	4.58	21272.2	-7.61	83.0	4.1
22005	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97/A98)	8.4	21369.3	NA	83 (肩)	6.1
22006	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97/A98)	3.19	21343.2	-7.61	83.0	5.1
22007	IL-15(V49C)/Rα(S40C)	1.58	21100.0	1.22	77.0	11
22008	IL-15(L52C)/Rα(S40C)	4.56	21085.9	-0.97	82.5	17
22009	IL-15(E89C)/Rα(K34C)	0.51	21028.9	-0.33	70.5	7.3
22010	IL-15(Q48C)/Rα(G38C)	0.42	21101.0	0.91	57.5	3.8
22011	IL-15(E53C)/Rα(L42C)	3.72	21043.9	3.73	76.0	17
22012	IL-15(C42S)/Rα(A37C)	0.44	21095.9	NA	75.0	5.3
22049	単鎖対照	5.77	22953.6	NA	73.0	22
22493	IL-15(L45C)/Rα(G38C)	0.40	21116.0	0.77	71.5	NA
22494	IL-15(L45C)/Rα(A37C)	3.63	21101.9	0.63	82.5	NA

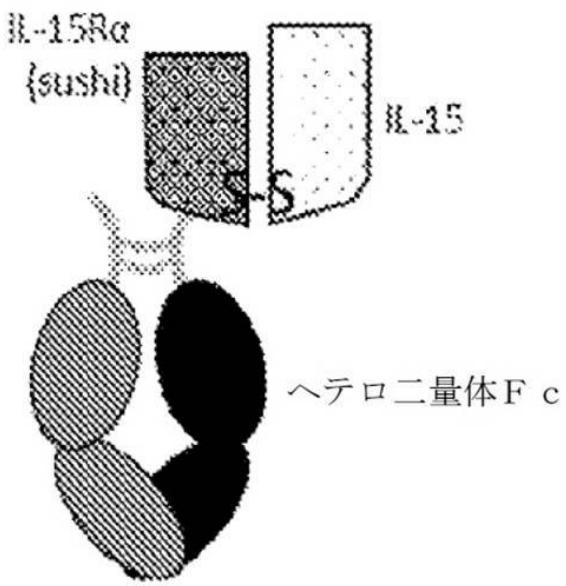
【図３９Ａ】



ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ

例：XENP22013

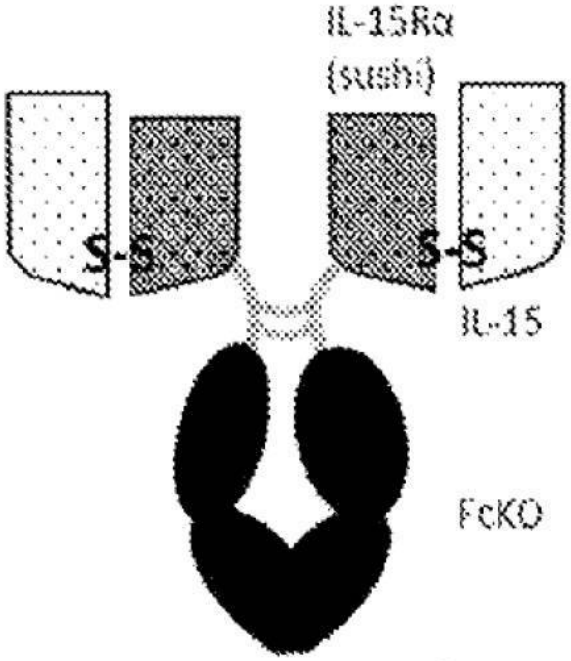
【図３９Ｂ】



dsIL-15/Rα-Fc

例：XENP22357

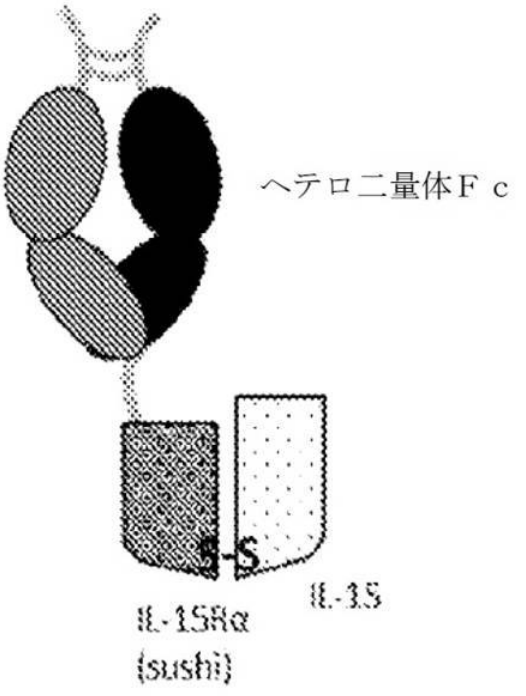
【図３９Ｃ】



二価ｄｓＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ

例：XENP22634

【図３９Ｄ】

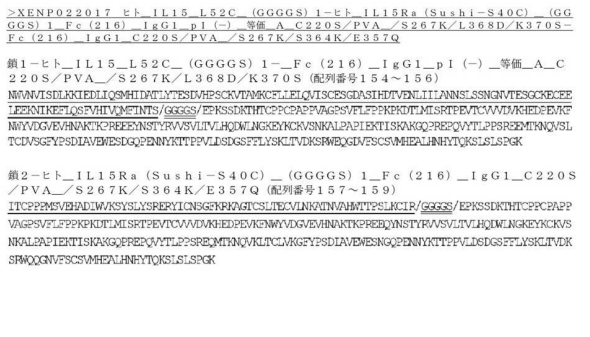


Fc-dsIL-15/Rα

例：XENP22639

【図４０Ａ】

【図４０Ｂ】



【図４１Ａ】

【図４１Ｂ】

【図４２】

>XENP022634−ヒト_IL15（E87C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96／C97）_Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K

鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96／C97）−Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K（17581）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/EPKSSDK
THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
（配列番号１７９～１８１）

鎖2−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号１８２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022635−ヒト_IL15（E87C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96／C97／A98）_Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K

鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96／C97／A98）−Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K（17582）（配列番号１８３～１８５）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/EPKSSD
KTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号１８６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022636−ヒト_IL15（L52C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K

鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−Fc（216）_IgG1_C220S／PVA_／S267K（17583）（配列番号１８７～１８９）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_L52C_タグなし（17072）（配列番号１９０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図４３】

>XENP022639−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96／C97）_IL15（E87C）_IgG1_ISO（+RR）_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q

鎖1−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96／C97）（17605）（配列番号１９１～１９３）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIRDC

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q（8927）（配列番号１９４）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

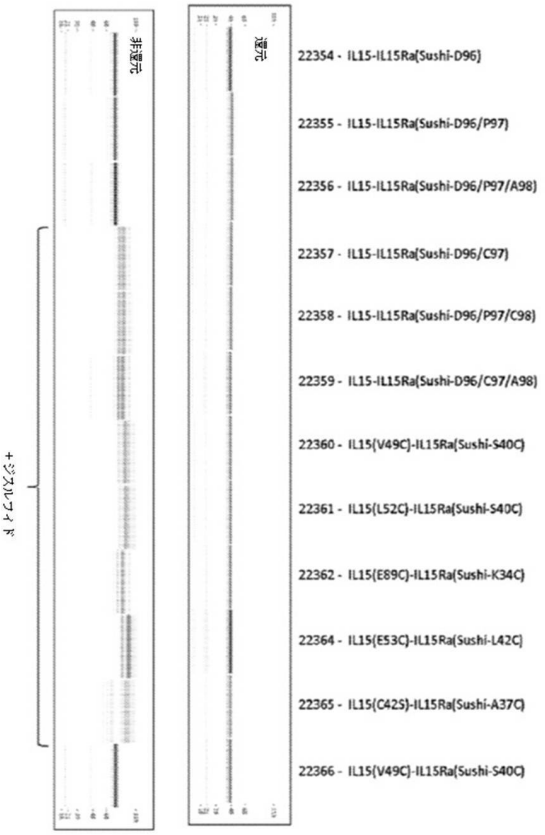
鎖3−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号１９５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022640空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S_IgG1_ISO（+RR）_C220S／PVA_／S267K／S364K／E357Q_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96／C97）_IL15（E87C）

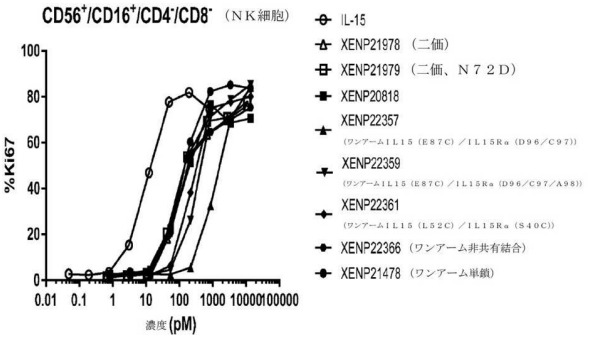
鎖1−IL15（配列番号１９６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S／PVA_／S267K／L368D／K370S（配列番号１９７）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

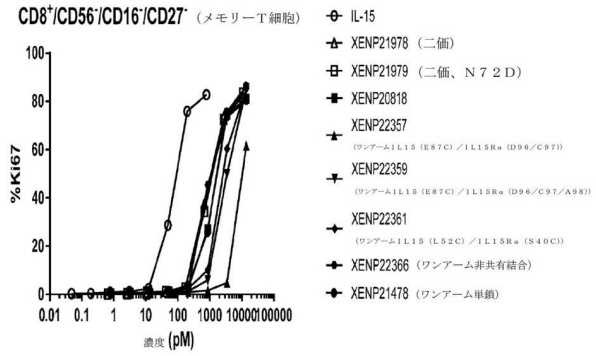
【図４４】



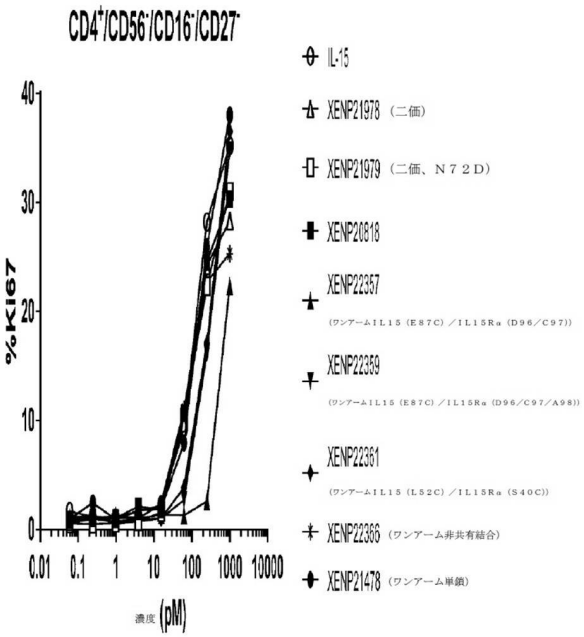
【図４５Ａ】



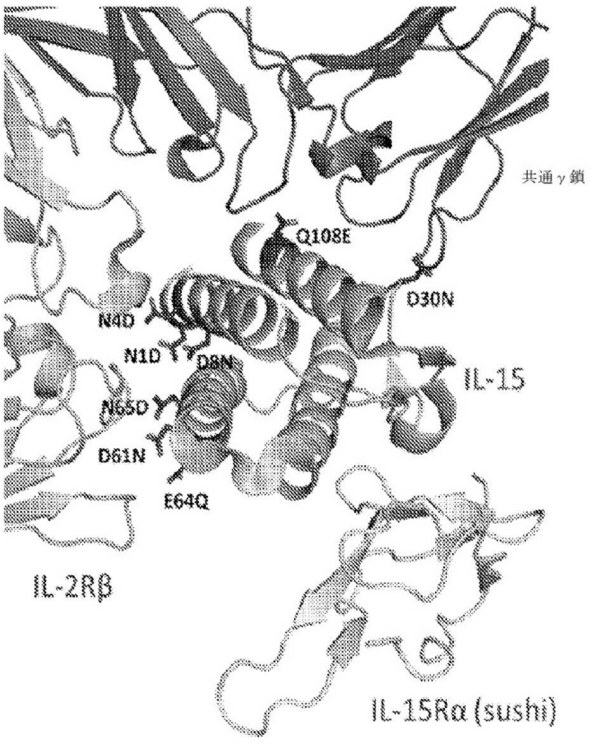
【図４５Ｂ】



【図４５Ｃ】



【図４６】



【図４７Ａ】

N1D（配列番号198）
IWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D（配列番号199）
NWDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N（配列番号200）
NWANVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N（配列番号201）
NWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N（配列番号202）
NWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q（配列番号203）
NWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N65D（配列番号204）
NWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Q108E（配列番号205）
NWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N1D/D61N（配列番号206）
IWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/E64Q（配列番号207）
IWANVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N（配列番号208）
NWDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/E64Q（配列番号209）
NWDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図４７Ｂ】

D8N/D61N（配列番号２１０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N/E64Q（配列番号２１１）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q（配列番号２１２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q/Q108E（配列番号２１３）¶
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N1D/N4D/D8N（配列番号２１４）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q/N65D（配列番号２１５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/D61N/E64Q/Q108E（配列番号２１６）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N4D/D61N/E64Q/Q108E（配列番号２１７）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N1D/N65D（配列番号２１８）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/Q108E（配列番号２１９）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N4D/N65D（配列番号２２０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/N65D（配列番号２２１）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/Q108E（配列番号２２２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【図４７Ｃ】

N65D/Q108E（配列番号２２３）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

E64Q/N65D（配列番号２２４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/N4D/N65D（配列番号２２５）
DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/E64Q/N65D（配列番号２２６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N/N65D（配列番号２２７）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図４８Ａ】

>XENP022821−ヒト_IL15_N65D_（GGGGS）1−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N65D_（GGGGS）1（17692）（配列番号２２８～２３０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号２３１～２３３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022822−ヒト_IL15_Q108E_（GGGGS）1−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_Q108E_（GGGGS）1（17693）（配列番号２３４～２３６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号２３７～２３９）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP023554−ヒト_IL15_N1D/N65D_（GGGGS）1−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N1D/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（18783）（配列番号２４０～２４２）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号２４３～２４５）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図４８Ｂ】

>XENP023557−ヒト_IL15_N4D/N65D_（GGGGS）1−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N4D/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（18786）（配列番号２４６～２４８）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号２４９～２５１）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP023561ヒト_IL15_N65D/Q108E_（GGGGS）1−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N65D/Q108E_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号２５２～２５４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号２５５～２５７）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024018 ヒト_IL15（N65D）−ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15（N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号２５８～２６０）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号２６１～２６３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【図４８Ｃ】

>XENP024019-ヒト_IL15（Q108E）-ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15（Q108E）-ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（19242）（配列番号264～266）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（16481）（配列番号267～269）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024045ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_（GGGGS）1-ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号270～272）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号273～275）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024051ヒト_IL15_N1D/N65D-ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N1D/N65D-ヒト_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号276～278）

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号279～281）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４８Ｄ】

>XENP024052ヒト_IL15_N4D/N65D-ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N4D/N65D-ヒト_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号282～284）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号285～287）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４９Ａ】

>XENP024015ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5-ヒト_IL15（Q108E、単鎖）-空-Fc_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5-ヒト_IL15（Q108E、単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号288～291）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号292）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024050ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5-ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）-空-Fc_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5-ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号293～296）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号297）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４９Ｂ】

>XENP024475ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6-ヒト_IL15（単鎖、Q108E）-空-Fc_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6-ヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号298～301）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号302）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024476ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6-ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）-空-Fc_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6-ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号303～306）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号307）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024478ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7-ヒト_IL15（単鎖、Q108E）-空-Fc_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7-ヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号308～311）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号312）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４９Ｃ】

>XENP024479ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7ーヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）ー空ーFc_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1ーヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7ーヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号313～316）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2ー空ーFc_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号317）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024481ヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）ーヒト_IL15（単鎖、Q108E）ー空ーFc_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1ーヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）ーヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号318～321）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2ー空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号322）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図５０Ａ】

>XENP024349 IL15 Q108E（非共有結合）ーヒト_IL15Rα（Sushi）_空ーFc_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1ーヒト_IL15Rα（Sushi）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号323～325）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2ー空ーFc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号326）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3ーIL15_Q108E_（非共有結合）（配列番号327）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>XENP024890 IL15 N4D/N65D（非共有結合）ーヒト_IL15Ra（Sushi）ー空ーFc_IgG1_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1ーIL15_N4D/N65D（配列番号328ー330）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2ーヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号331～333）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3ー空ーFc（216）_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号334）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図５０Ｂ】

>XENP25138 IL15_D30N/E64Q/N65D_（非共有結合）ー空ーFc_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1ーIL15_D30N/E64Q/N65D（配列番号335）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2ーヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（ー）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号336～338）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED?EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE?QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3ー空_Fc（216）_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号339）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図５１】

>XENP022801ーヒト_IL15_N65D（非共有結合）ーヒト_IL15Rα（Sushi）

鎖1ーヒト_IL15_N65D（非共有結合）（17672）（配列番号340）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2ーヒト_IL15Rα（Sushi）（17033）（配列番号341）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022802ーヒト_IL15_Q108E（非共有結合）ーヒト_IL15Rα（Sushi）

鎖1ーヒト_IL15_Q108E（非共有結合）（17673）（配列番号342）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2ーヒト_IL15Rα（Sushi）（17033）（配列番号343）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図５２】

>XENP024342 ヒト_IL15（非共有結合、Q108E）－ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鎖1－ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K（配列番号344～346）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2 －ヒト_IL15（非共有結合、Q108E）（配列番号347）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【図５３】

>XENP023472 空－Fc－IL15_N65D/E87C－ヒト_IL15Ra（Sushi－D96/C97）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－空_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号348）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖2－IL15_N65D/E87C（配列番号349）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖3－IL15Ra（Sushi－D96/C97）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号350～352）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/EPKSSDK
THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023473空－Fc－IL15_N65D/L52C－ヒト_IL15Ra（Sushi－S40C）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－空_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号353）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

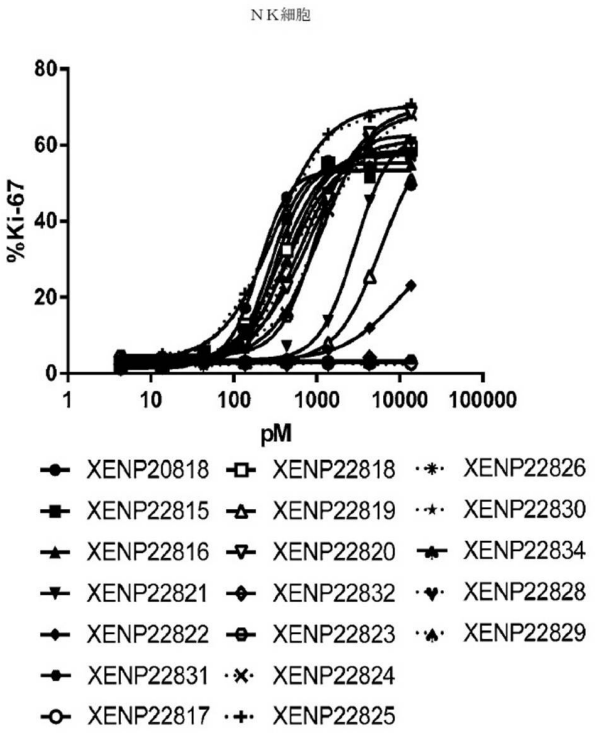
鎖2－IL15_N65D/L52C（配列番号354）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

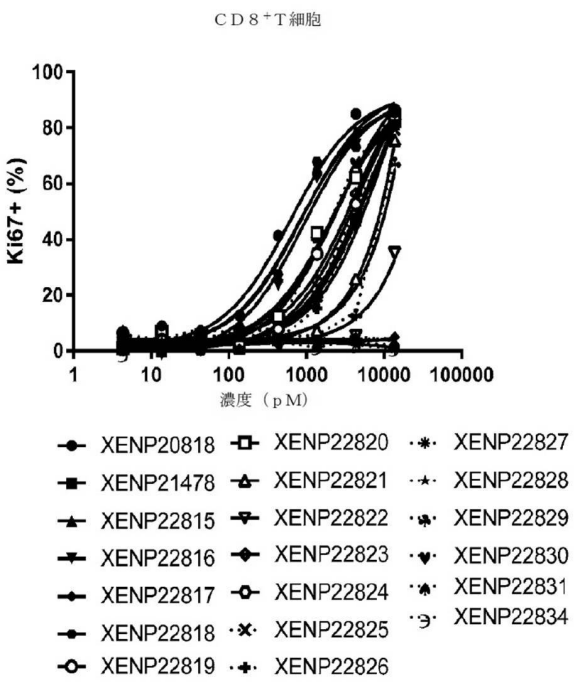
鎖3－IL15Ra（Sushi－S40C）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号355～357）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED?EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE?QVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

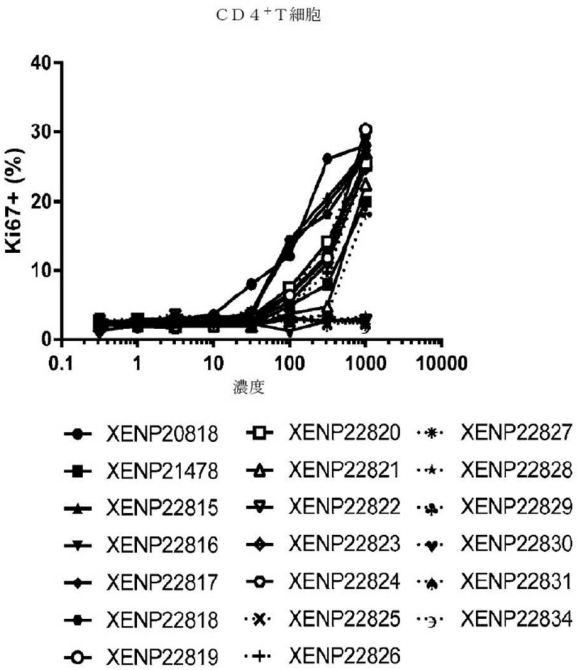
【図５４Ａ】



【図５４Ｂ】



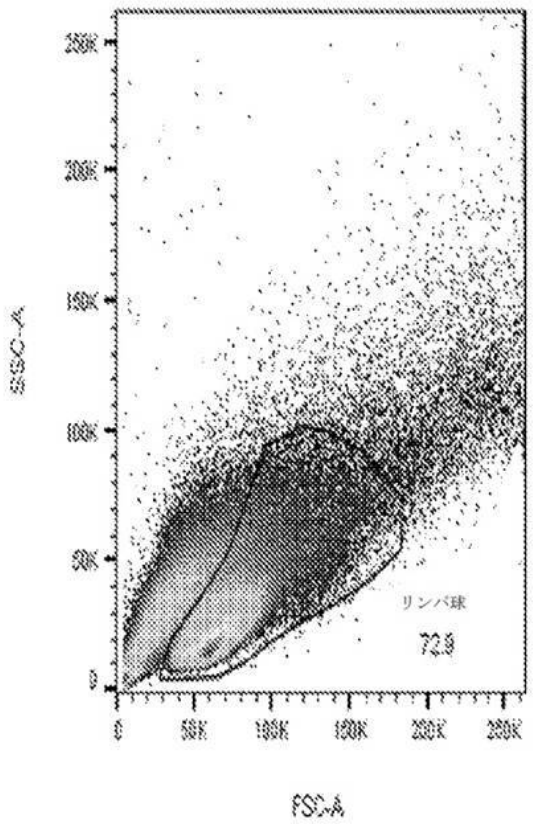
【図５４Ｃ】



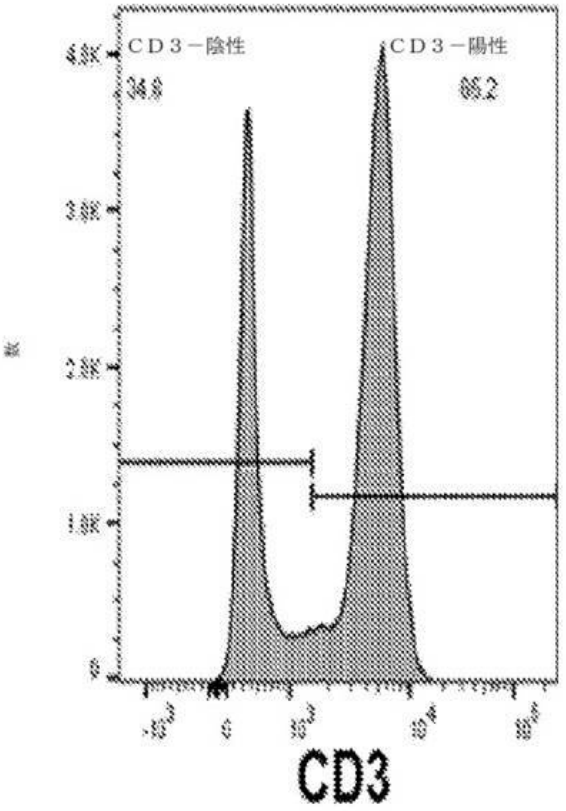
【図５５】

XENP	変異	EC50pM（NK細胞）	低下倍率（NK細胞）	EC50pM（CD8T細胞）	低下倍率（CD8T細胞）
20818	WT	200.6		637.1	
21478	単鎖	848.5	4.2	4982.0	7.8
22815	N1D	281.3	1.4	1051.0	1.6
22816	N4D	321.9	1.6	1190.0	1.9
22817	D8N	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い
22818	D30N	376.3	1.9	1366.0	2.1
22819	D61N	5934.0	29.6	161937.0	>100
22820	E64Q	877.0	4.4	2858.0	4.5
22821	N65D	2883.0	14.4	6928.0	10.9
22822	Q108E	9777.0	48.7	非常に弱い	>100
22823	N1D/D61N	918.0	4.6	4225.0	6.6
22824	N1D/E64Q	1091.0	5.4	4228.0	6.6
22825	N4D/D61N	309.0	1.5	1070.0	1.7
22826	N4D/E64Q	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い
22827	D8N/D61N	ND	ND	ND	ND
22828	D8N/E64Q	597.7	3.0	1658.0	2.6
22829	D61N/E64Q	458.2	2.3	2115.0	3.3
22830	E64Q/Q108E	436.6	2.2	1815.0	2.8
22831	N1D/N4D/D8N	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い
22832	D61N/E64Q/N65D	ND	ND	ND	ND
22833	N1D/D61N/E64Q/Q108E	ND	ND	ND	ND
22834	N4D/D61N/E64Q/Q108E	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い	非常に弱い

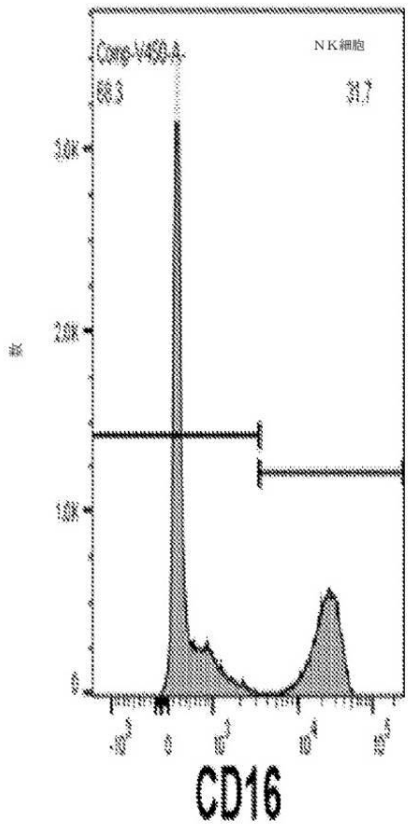
【図５６Ａ】



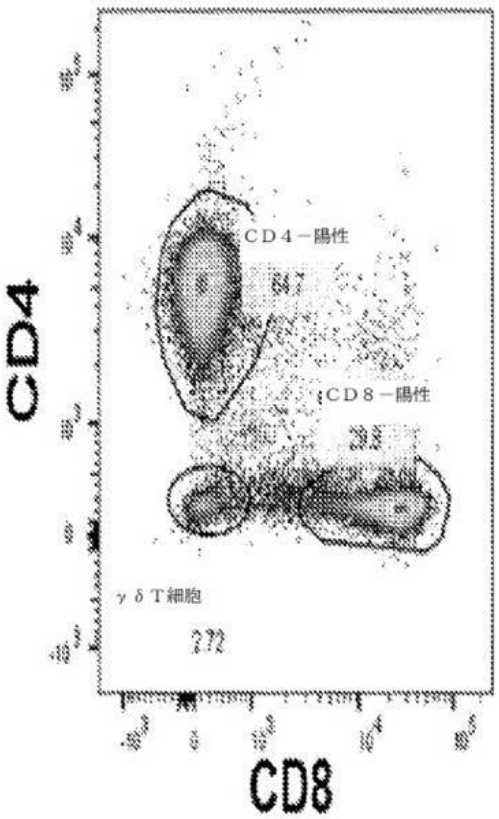
【図５６Ｂ】



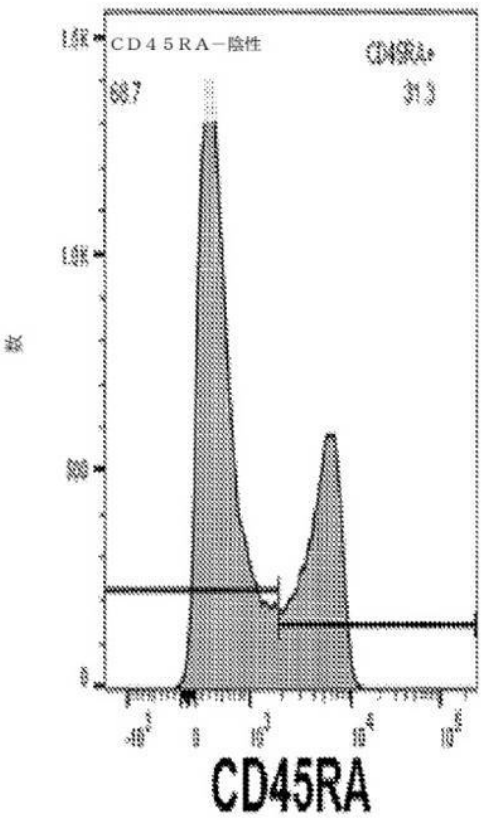
【図５６Ｃ】



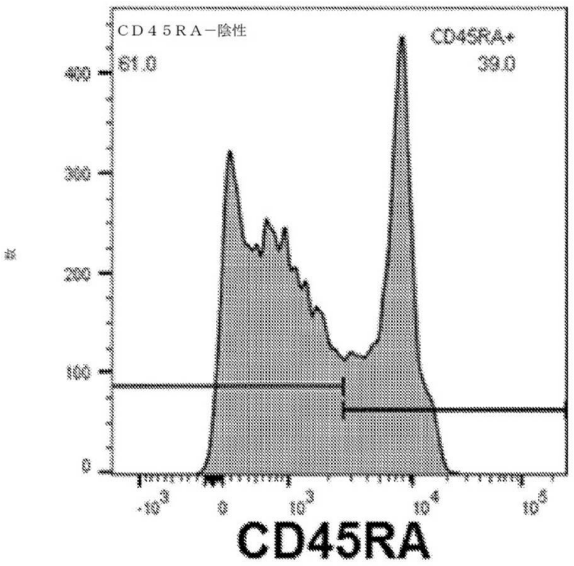
【図５７Ａ】



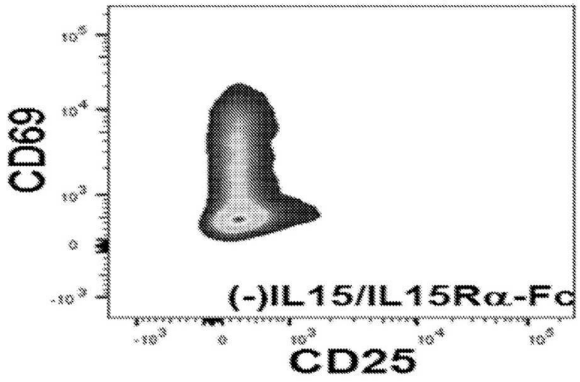
【図５７Ｂ】



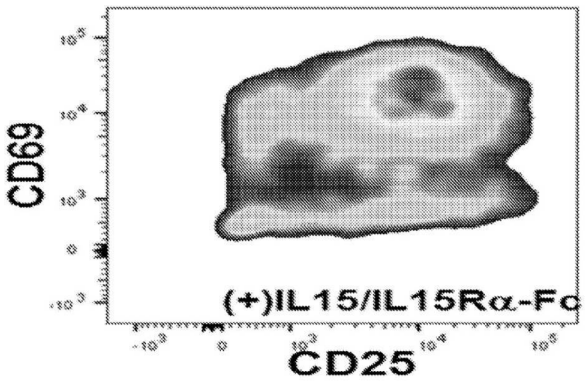
【図５７Ｃ】



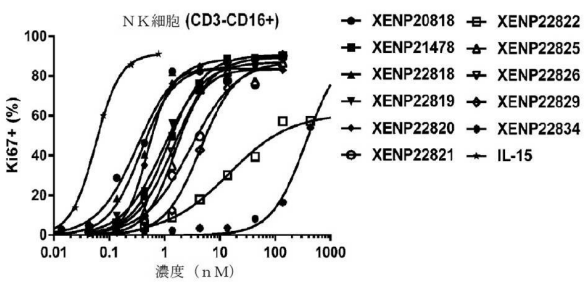
【図５８Ａ】



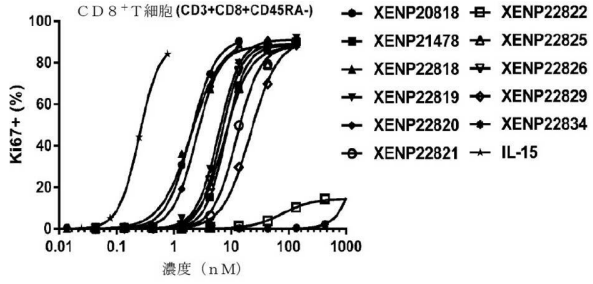
【図５８Ｂ】



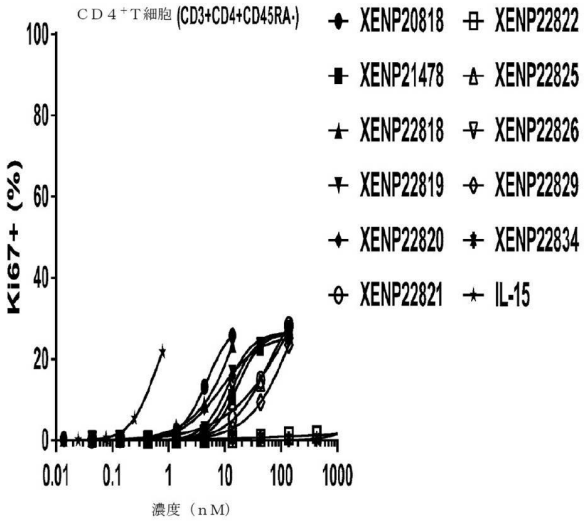
【図５９Ａ】



【図５９Ｂ】



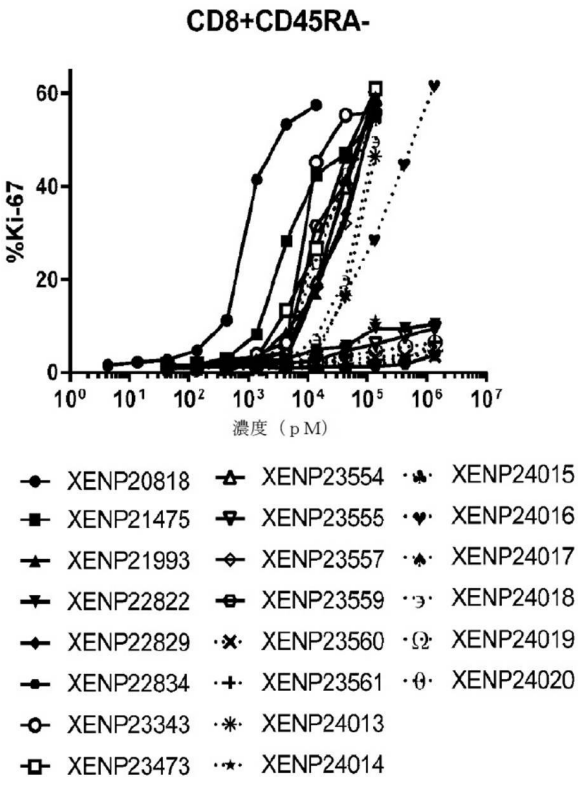
【図５９Ｃ】



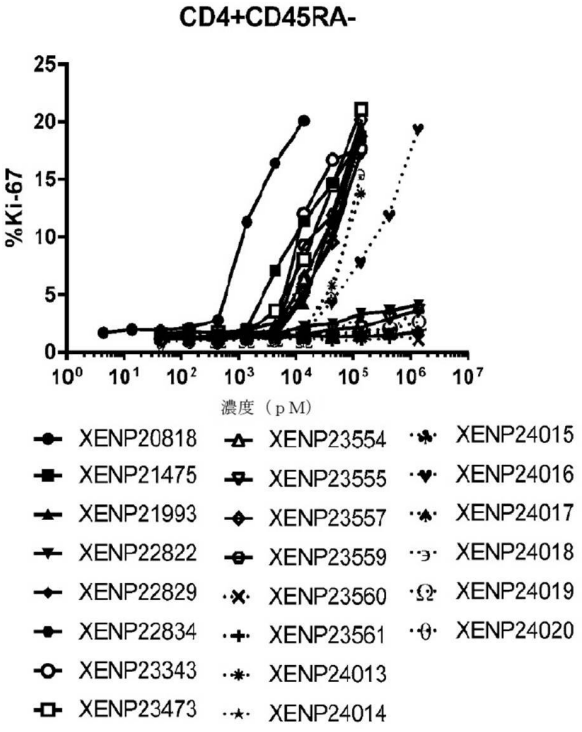
【図５９Ｄ】

XENP	EC50nM (NK細胞)	低下倍率 (NK細胞)	EC50nM (CD8T細胞)	低下倍率 (CD8T細胞)	EC50nM (CD4T細胞)	低下倍率 (CD4T細胞)
20818	0.3223	1.0	2.701	1.0	16.467	1.0
21478	1.116	3.5	11.728	4.3	28.349	1.7
22818	0.4205	1.3	2.829	1.0	40.676	2.5
22819	1.016	3.2	8.254	3.1	18.101	1.1
22820	0.562	1.7	3.918	1.5	10.362	0.6
22821	3.14	9.7	18.706	6.9	112.823	6.9
22822	68.866	213.7	6439.69	2384.2	48.738	3.0
22825	1.769	5.5	12.09	4.5	60.081	3.6
22826	1.448	4.5	9.678	3.6	22.41	1.4
22829	4.839	15.0	29.638	11.0	337.571	20.5
22834	331.293	1027.9	4107.897	1520.9	ND	ND
IL-15	0.05322	0.2	0.3452	0.1	ND	ND

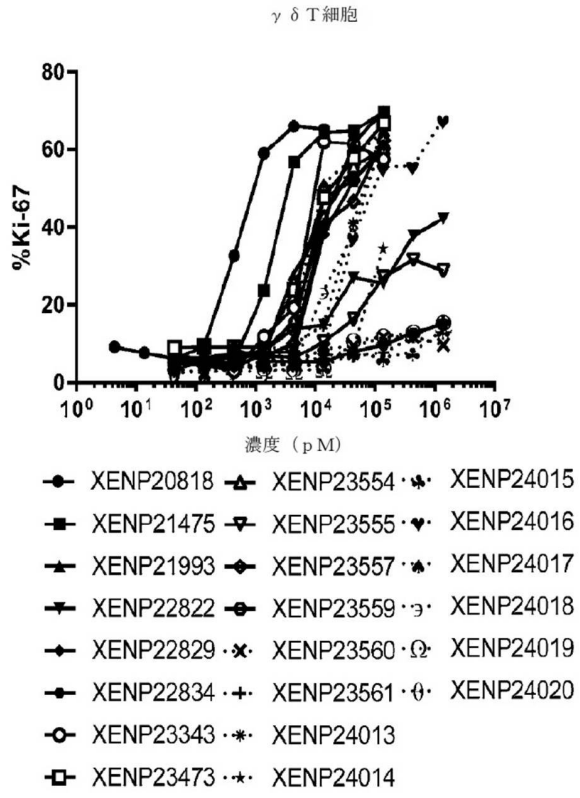
【図６０Ａ】



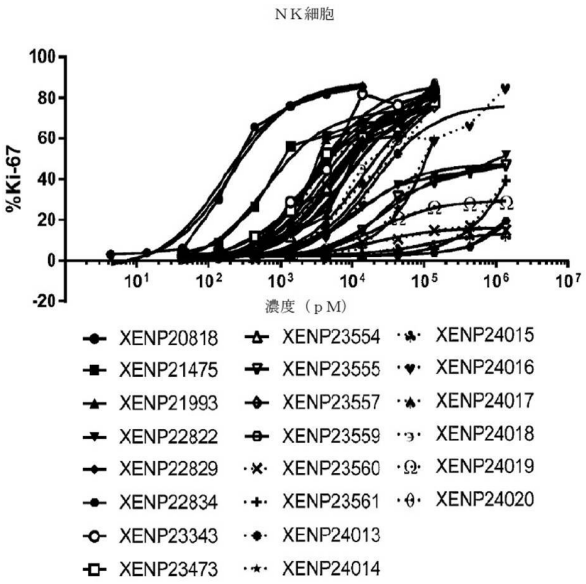
【図６０Ｂ】



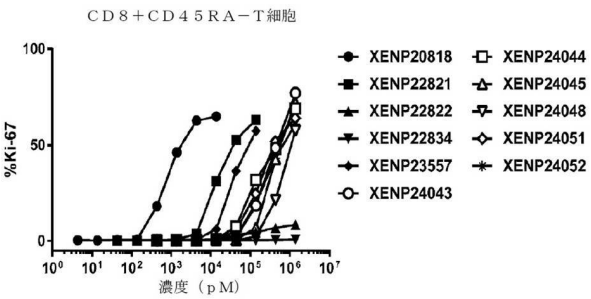
【図６０Ｃ】



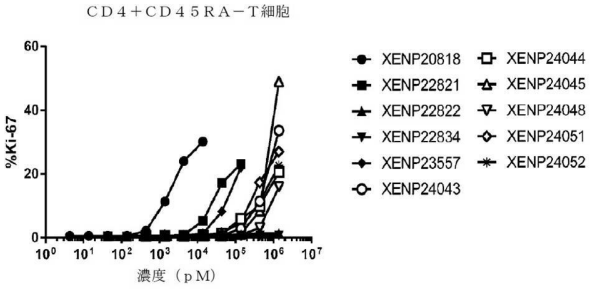
【図６０Ｄ】



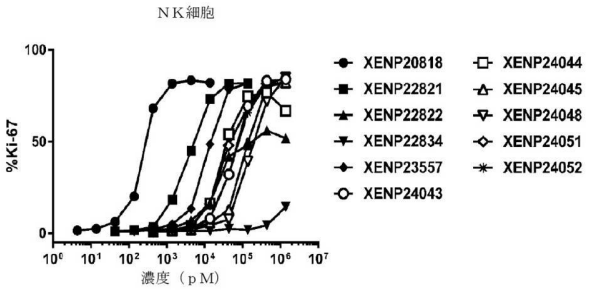
【図６１Ａ】



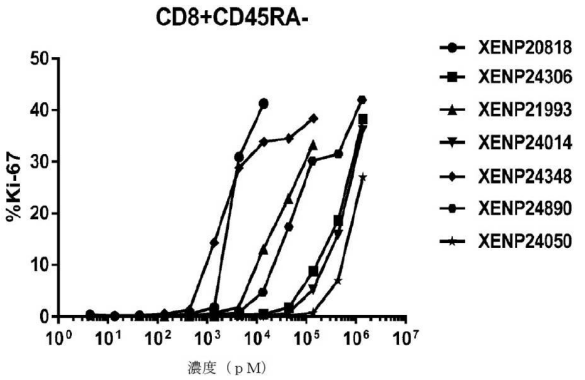
【図６１Ｂ】



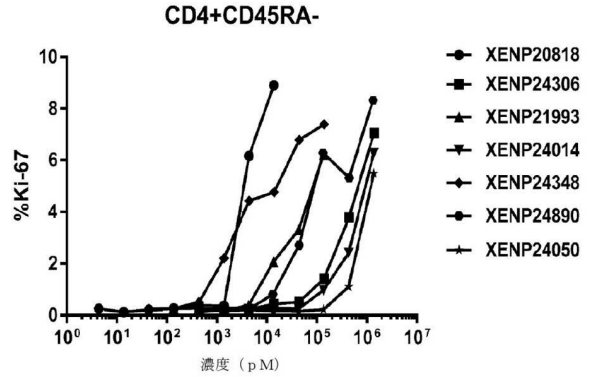
【図６１Ｃ】



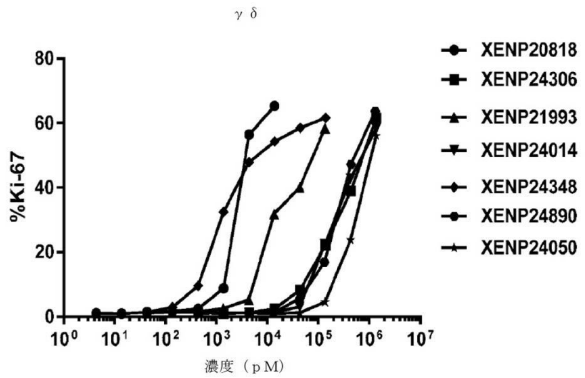
【図６２Ａ】



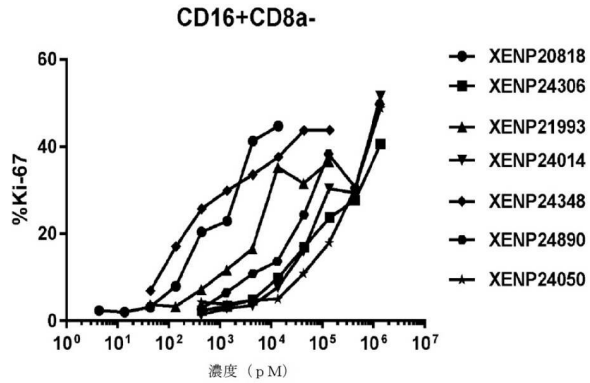
【図６２Ｂ】



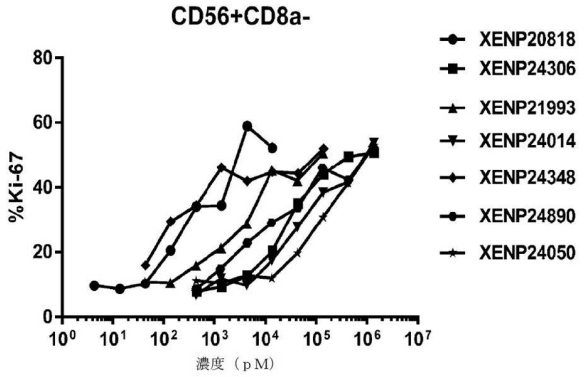
【図６２Ｃ】



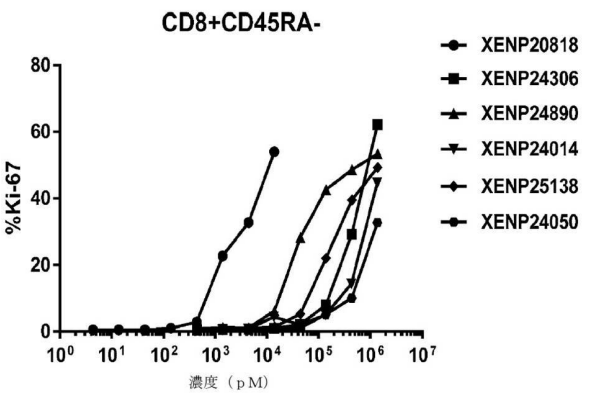
【図６２Ｄ】



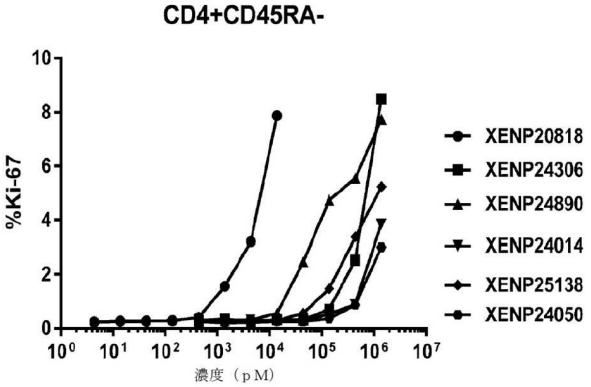
【図６２Ｅ】



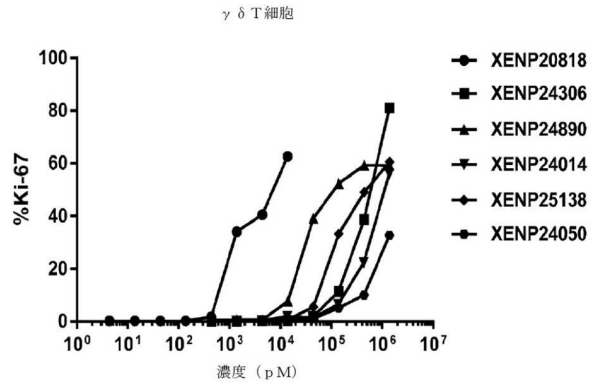
【図６３Ａ】



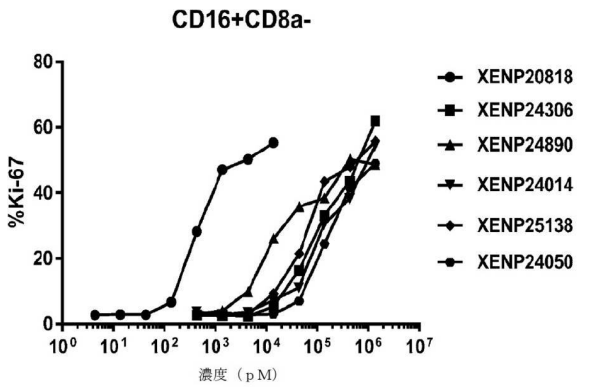
【図６３Ｂ】



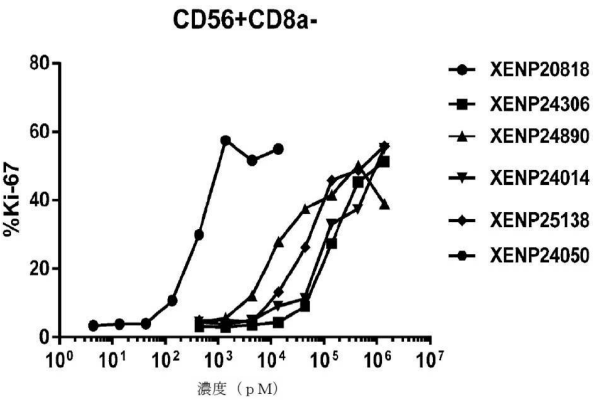
【図６３Ｃ】



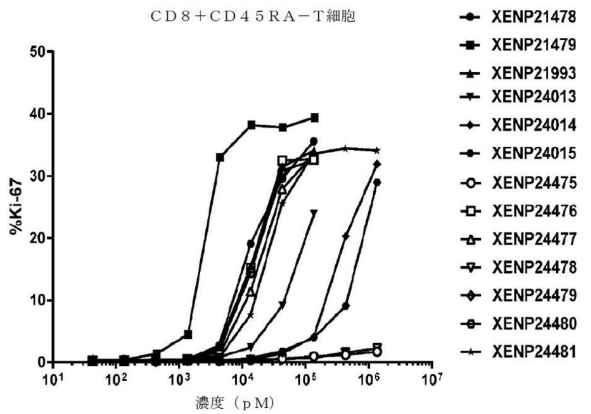
【図６３Ｄ】



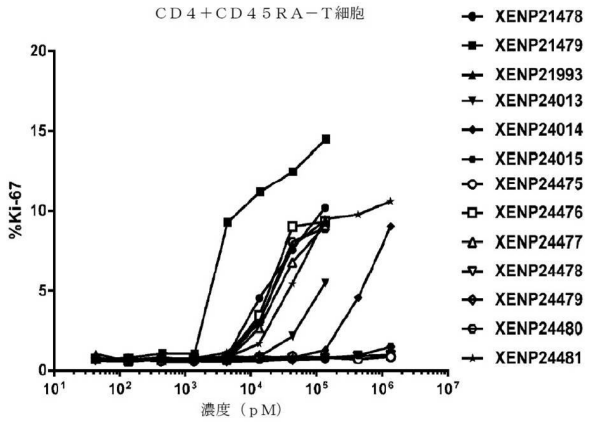
【図６３Ｅ】



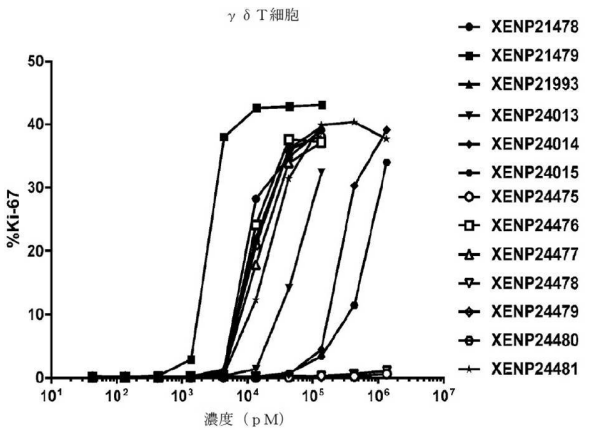
【図６４Ａ】



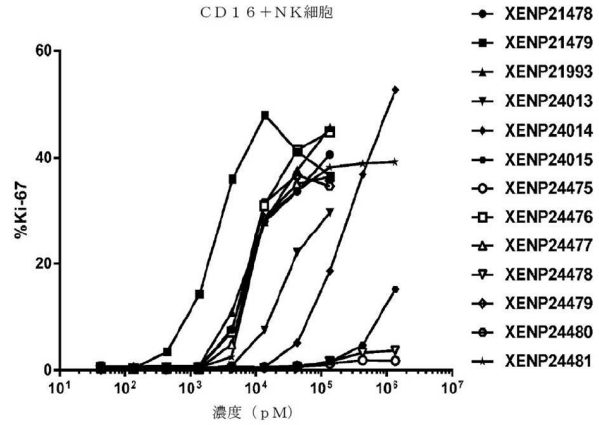
【図６４Ｂ】



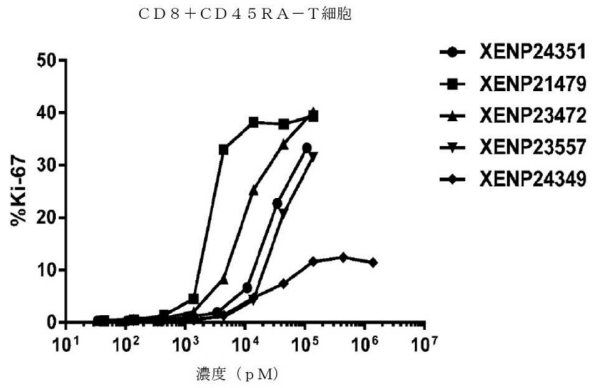
【図６４Ｃ】



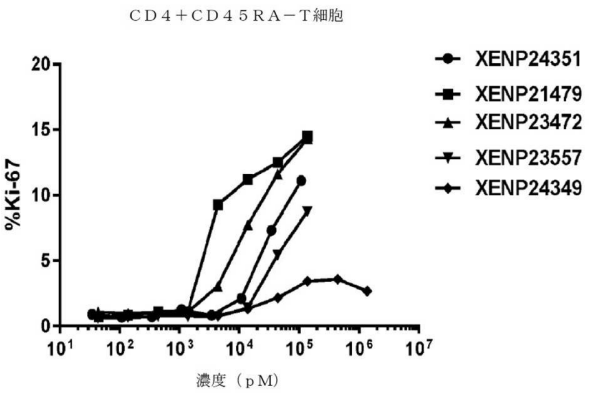
【図６４Ｄ】



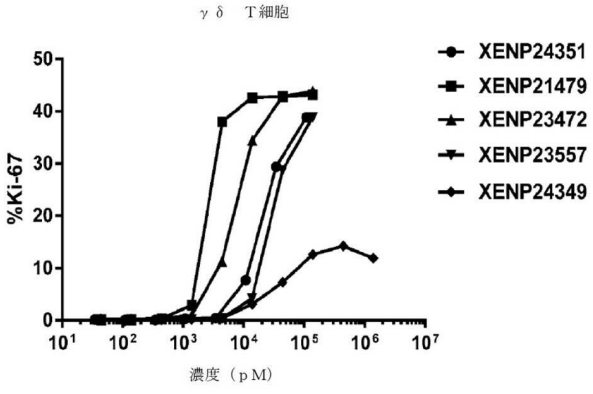
【図６５Ａ】



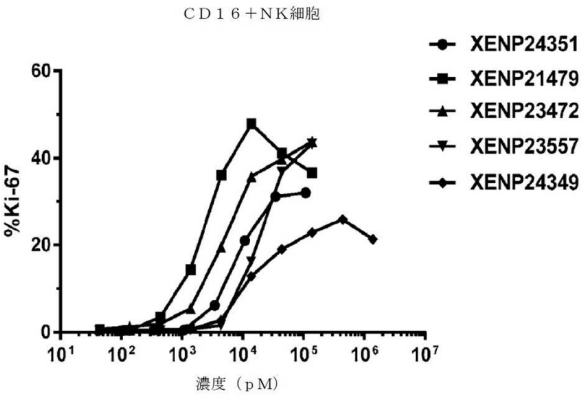
【図６５Ｂ】



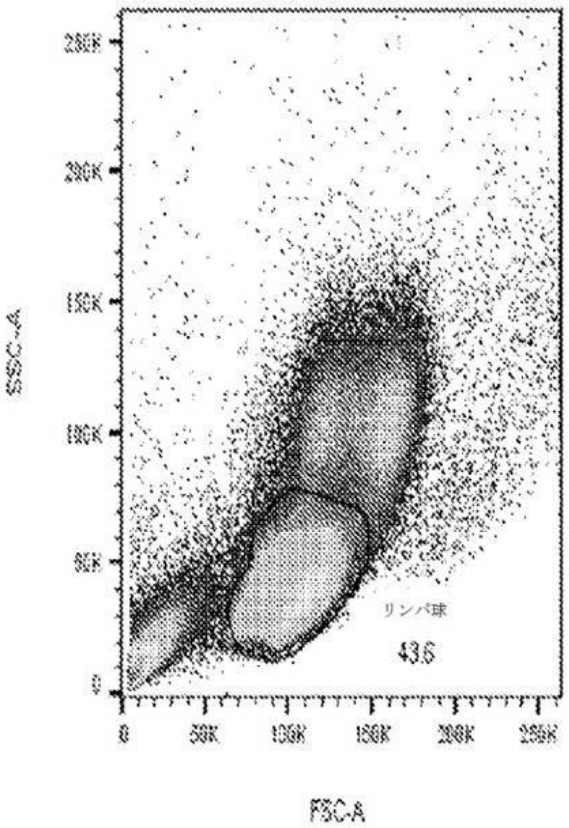
【図６５Ｃ】



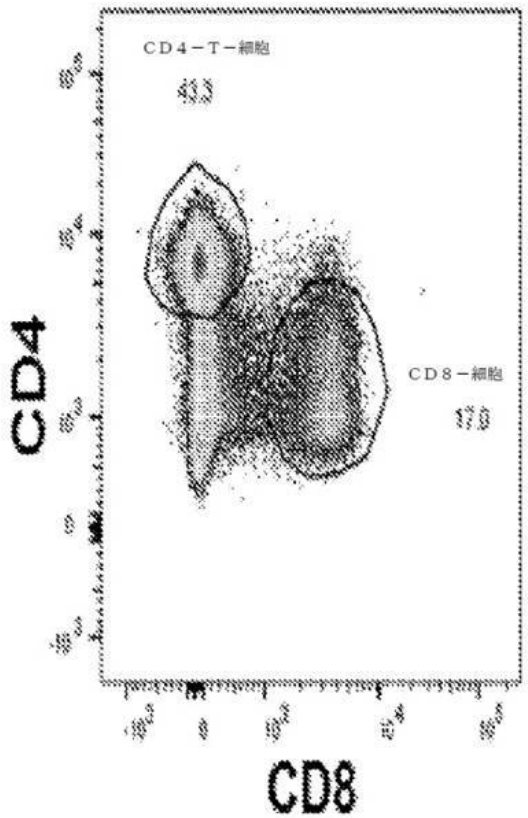
【図６５Ｄ】



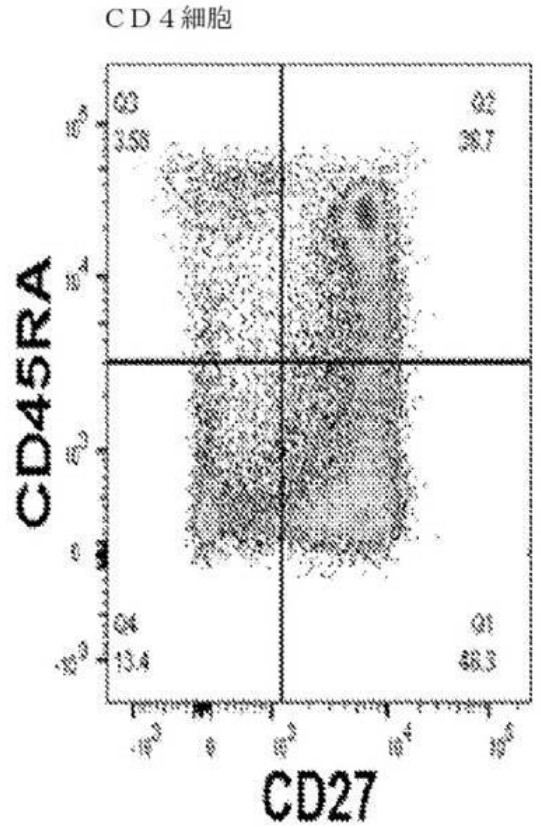
【図６６Ａ】



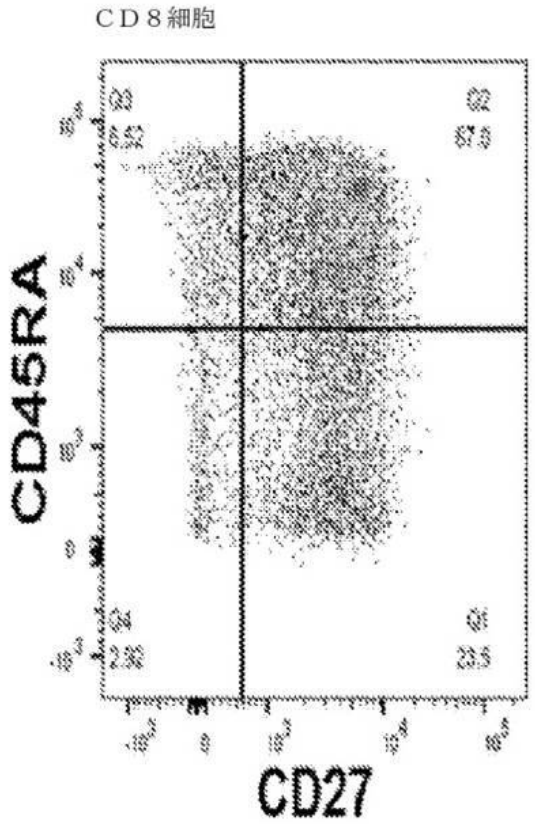
【図６６Ｂ】



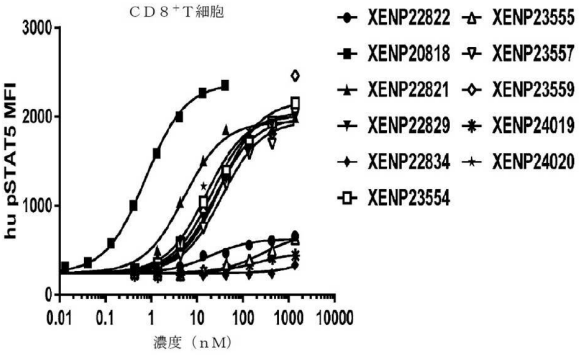
【図６６Ｃ】



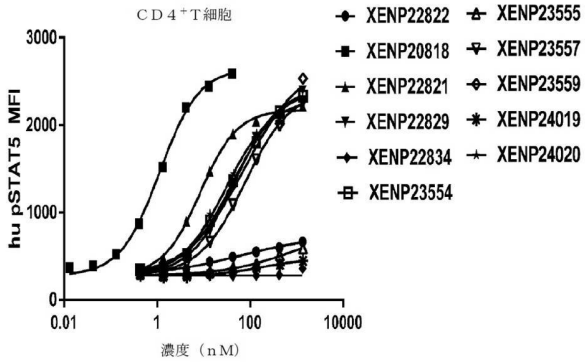
【図６６Ｄ】



【図６７Ａ】



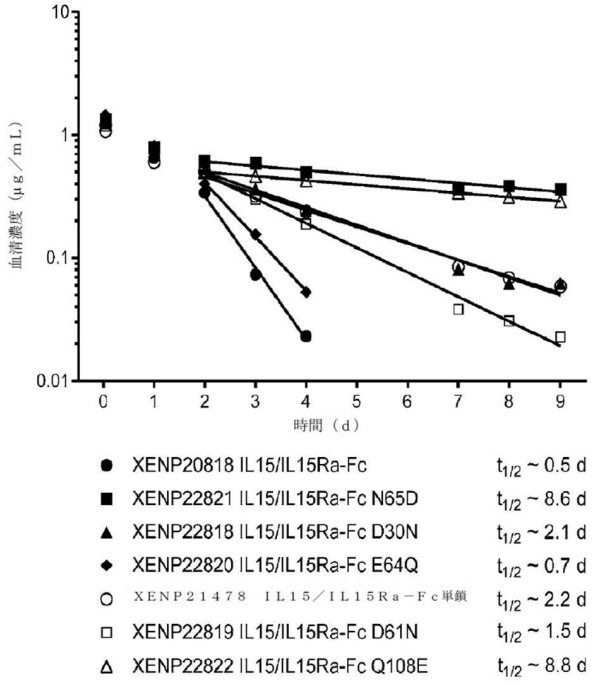
【図６７Ｂ】



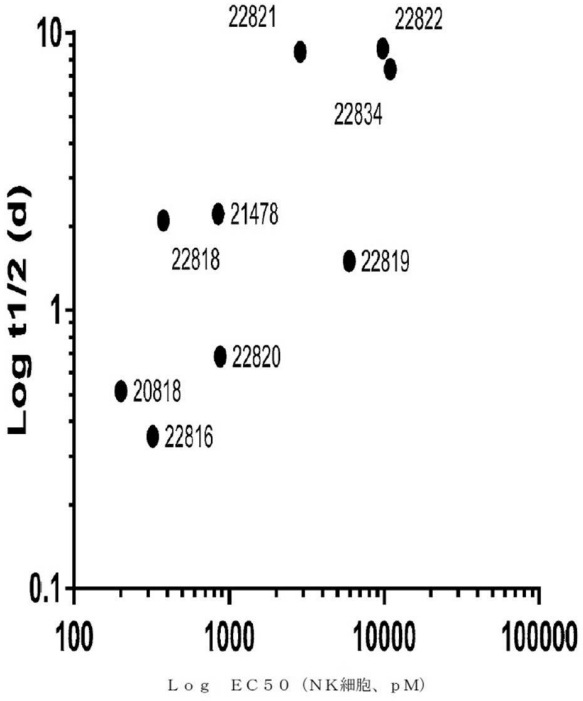
【図６７Ｃ】

XENP	ＥＣ５０ｎＭ（ＣＤ８Ｔ細胞）	低下倍率（ＣＤ８Ｔ細胞）	ＥＣ５０ｎＭ（ＣＤ４Ｔ細胞）	低下倍率（ＣＤ４Ｔ細胞）
22822	19.34	25.6	61.46	53.8
20818	0.7543	1.0	1.142	1.0
22821	5.196	6.9	8.485	7.4
22829	25.27	33.5	47.11	41.3
22834	ND	ND	ND	ND
23554	21.56	28.6	44.18	38.7
23555	270	357.9	818.2	716.5
23557	34.27	45.4	78.62	68.8
23559	32.91	43.6	76.03	66.6
24019	198.1	262.6	176.7	154.7
24020	15.92	21.1	30.98	27.1

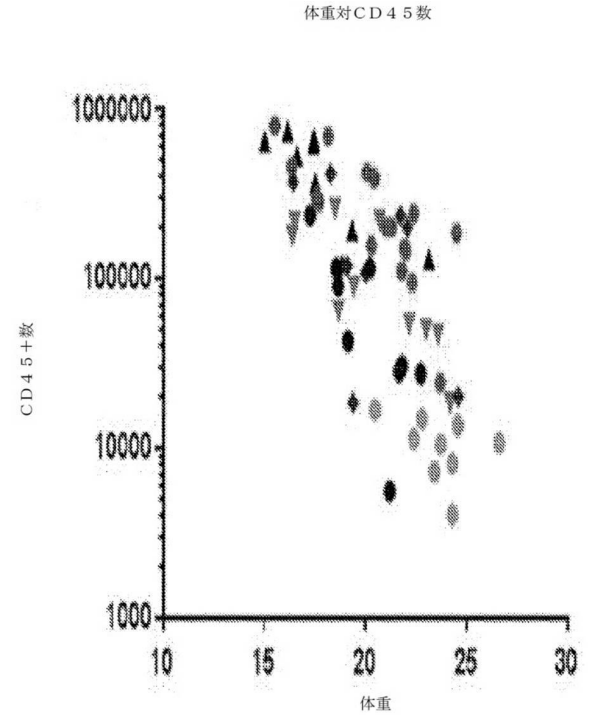
【図６８】



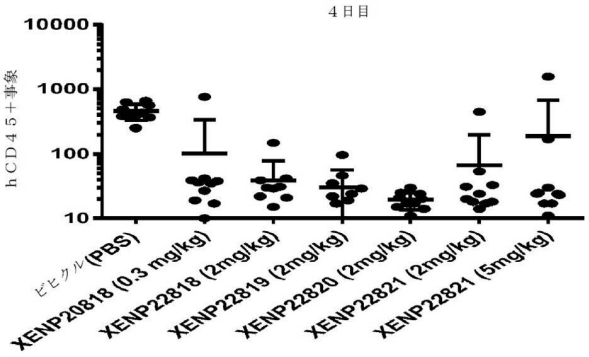
【図６９】



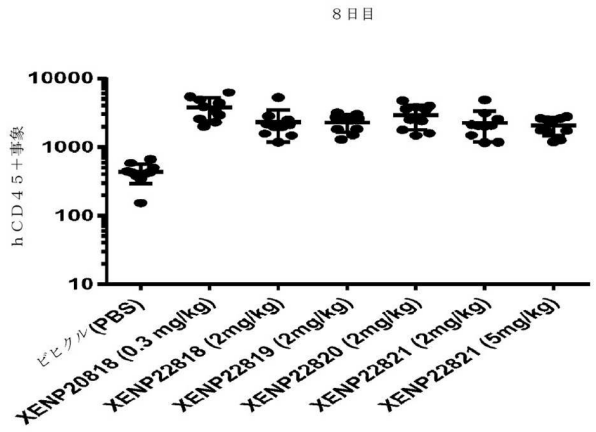
【図７０】



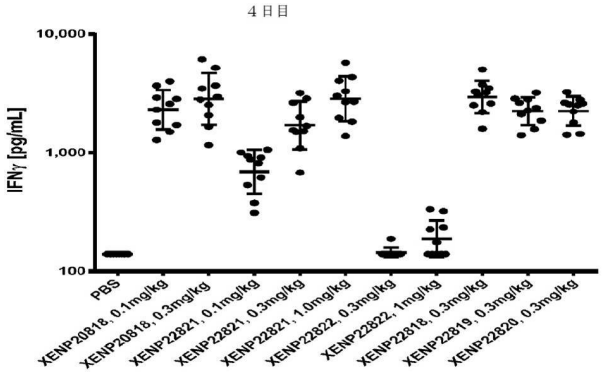
【図７１Ａ】



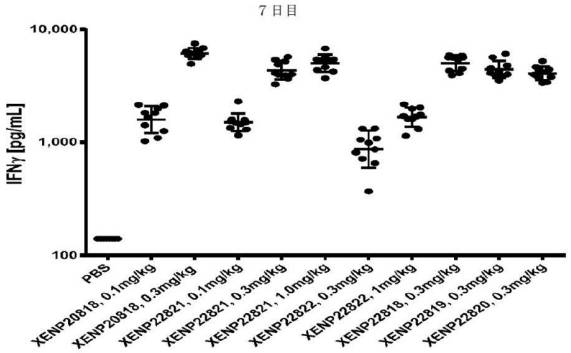
【図７１Ｂ】



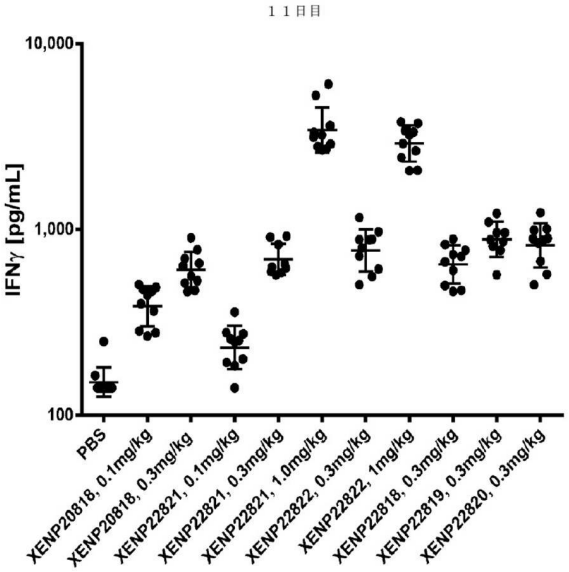
【図７２Ａ】



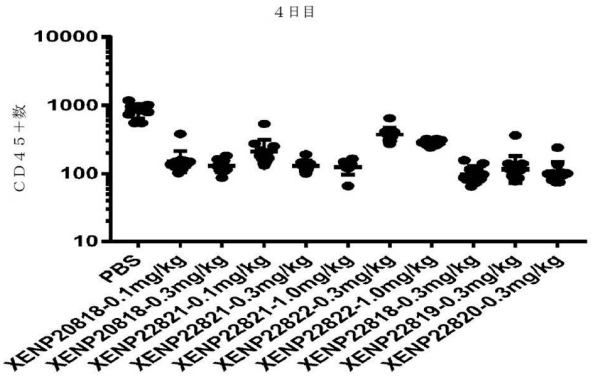
【図７２Ｂ】



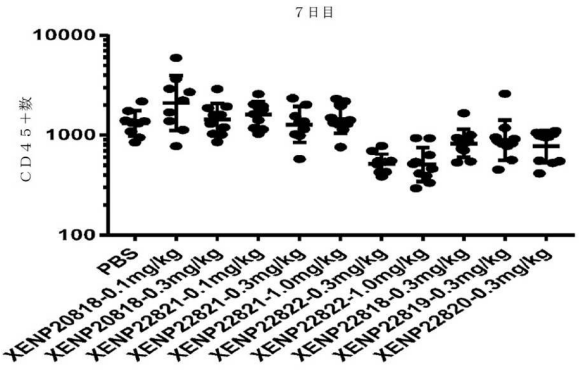
【図７２Ｃ】



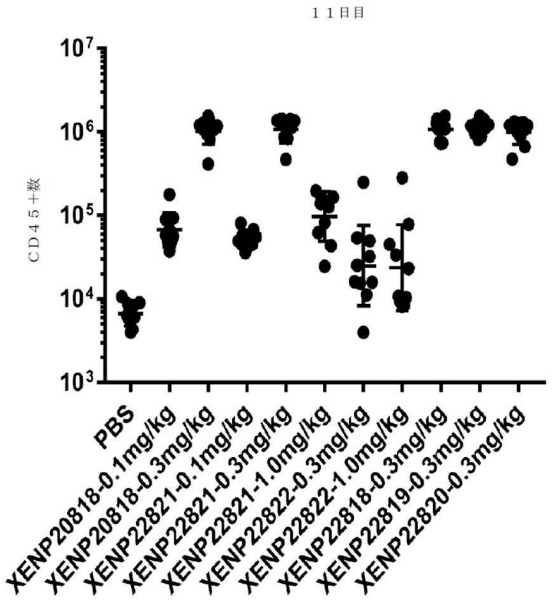
【図７３Ａ】



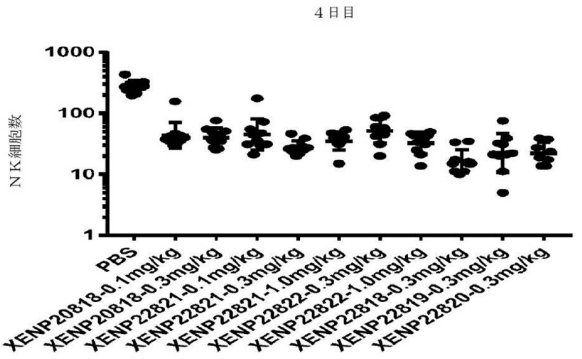
【図７３Ｂ】



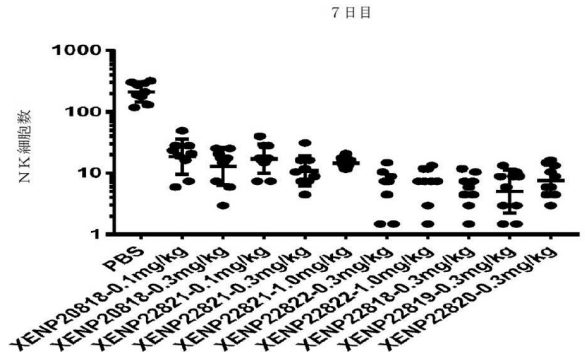
【図７３Ｃ】



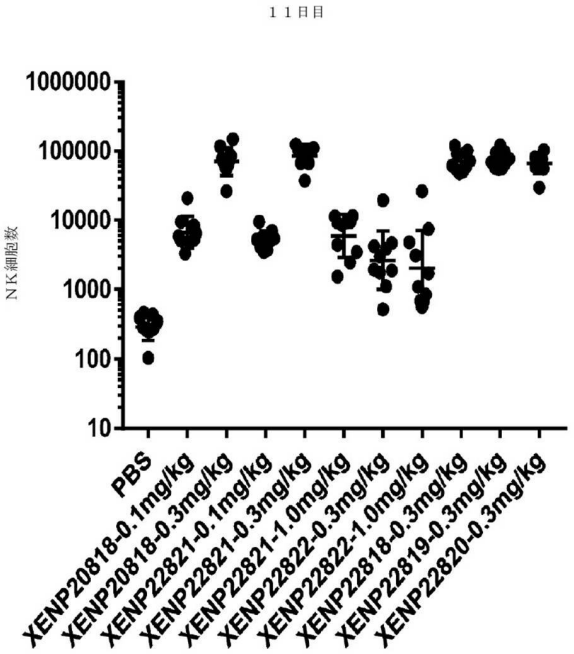
【図７４Ａ】



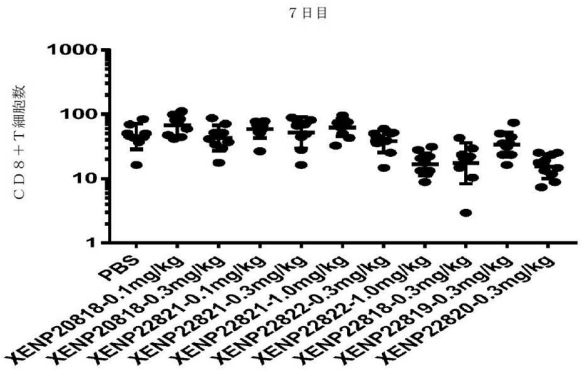
【図７４Ｂ】



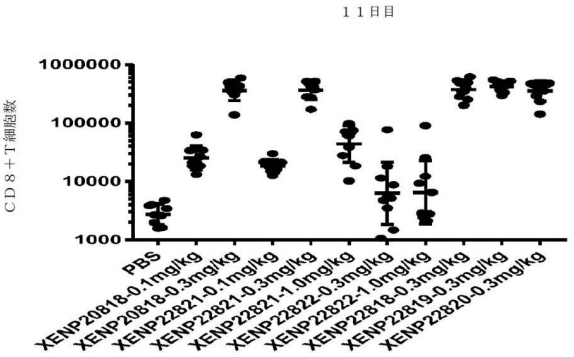
【図７４Ｃ】



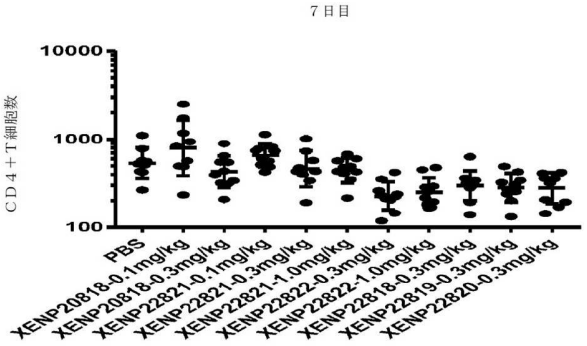
【図７５Ａ】



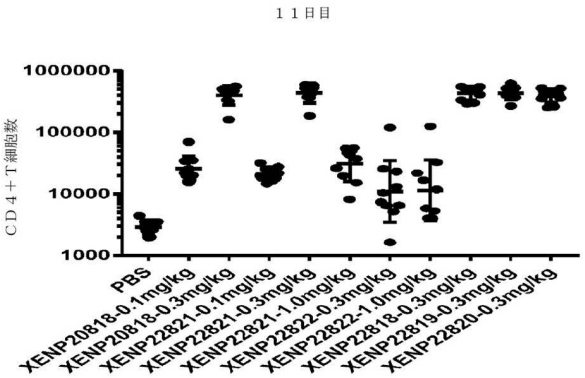
【図７５Ｂ】



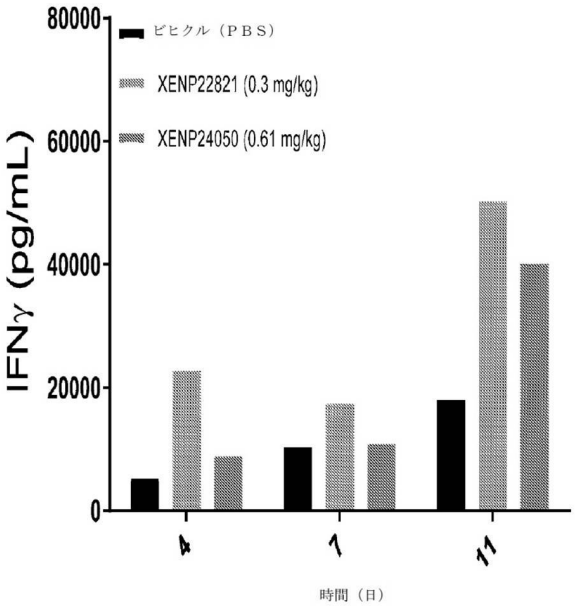
【図７６Ａ】



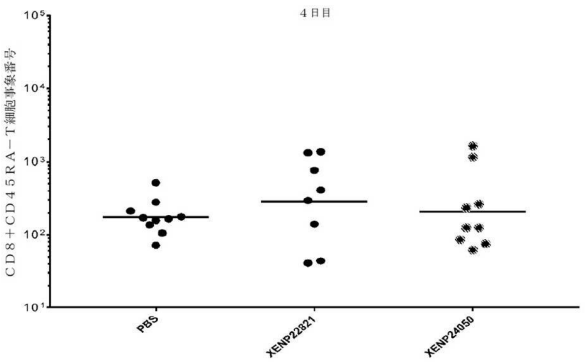
【図７６Ｂ】



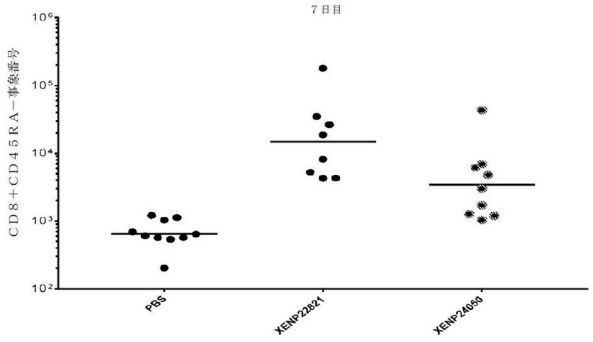
【図７７】



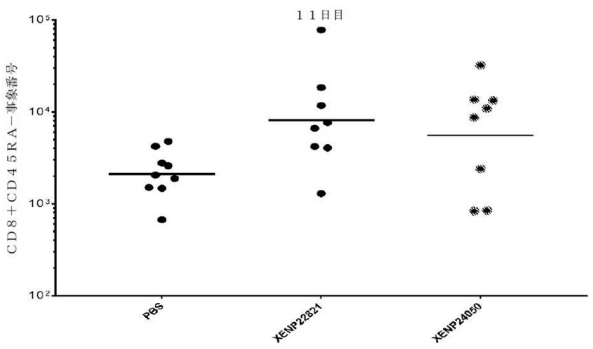
【図７８Ａ】



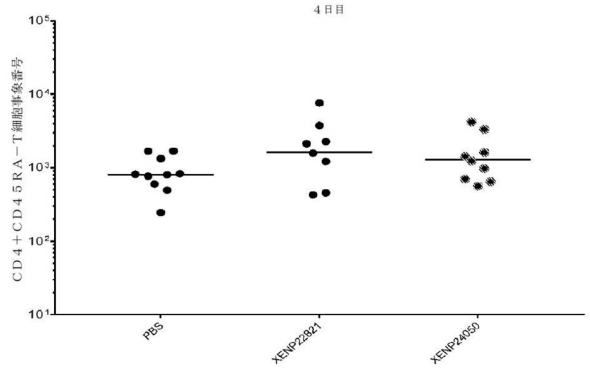
【図７８Ｂ】



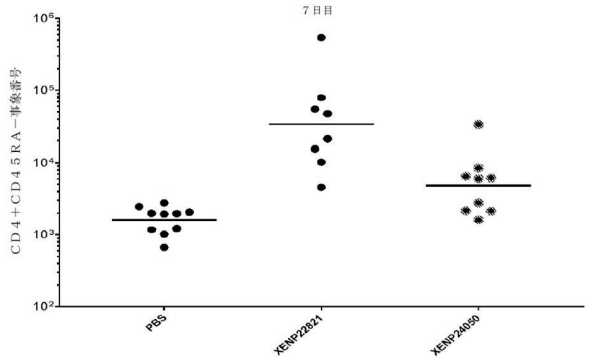
【図７８Ｃ】



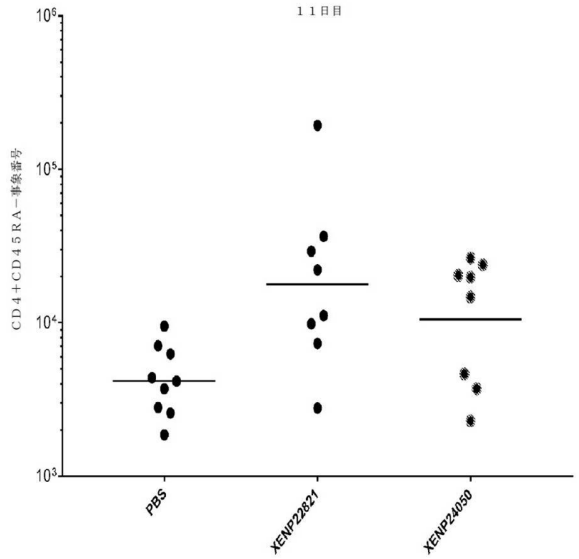
【図７９Ａ】



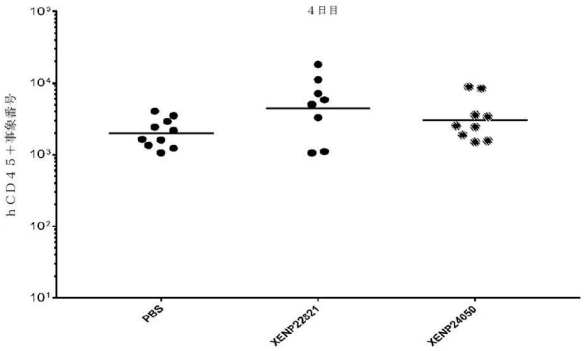
【図７９Ｂ】



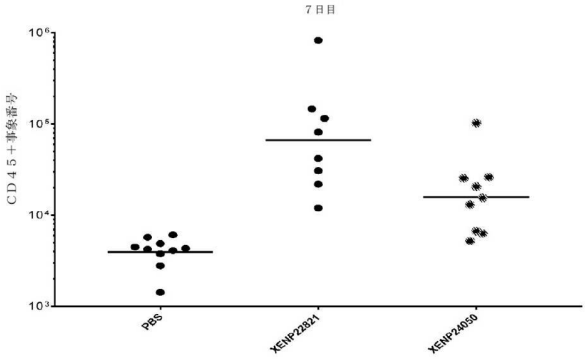
【図７９Ｃ】



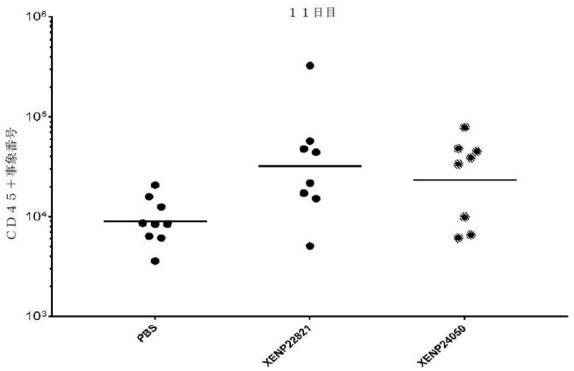
【図８０Ａ】



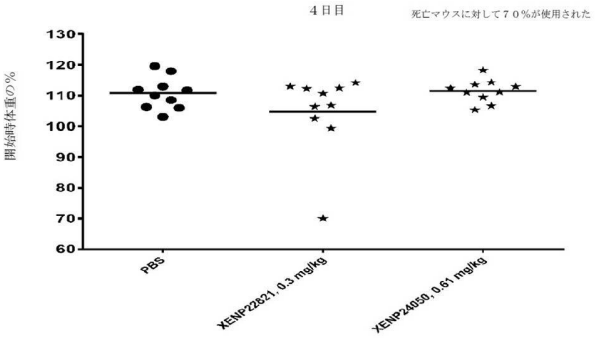
【図８０Ｂ】



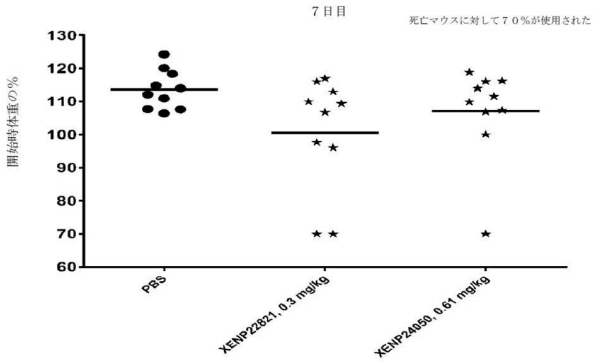
【図８０Ｃ】



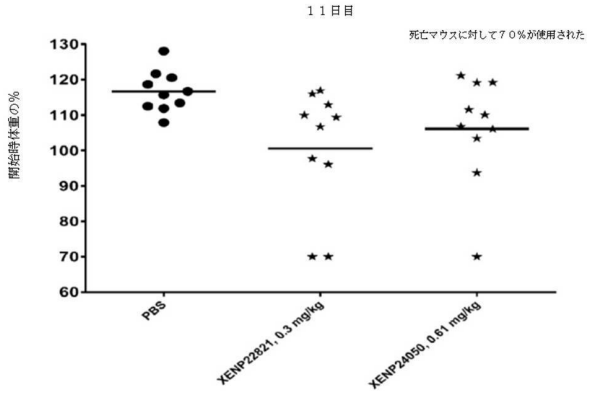
【図８１Ａ】



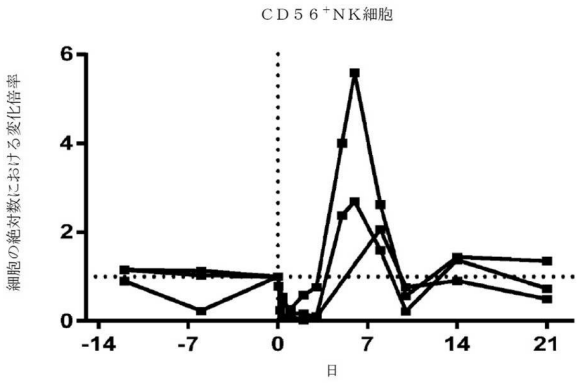
【図８１Ｂ】



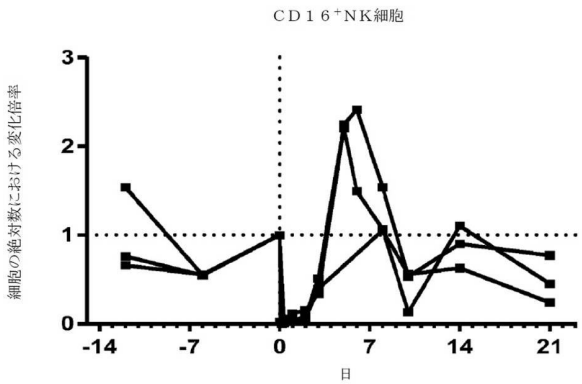
【図８１Ｃ】



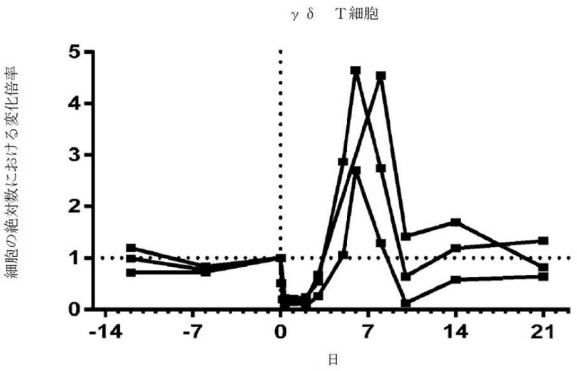
【図８２Ａ】



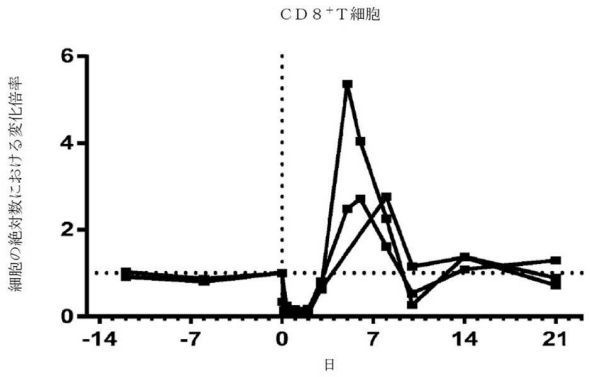
【図８２Ｂ】



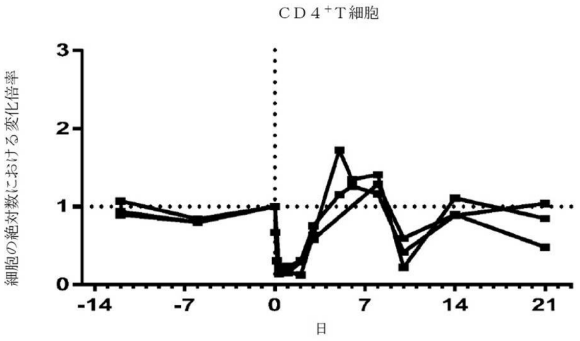
【図８２Ｃ】



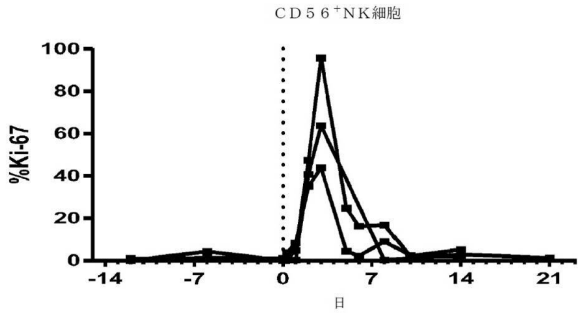
【図８２Ｄ】



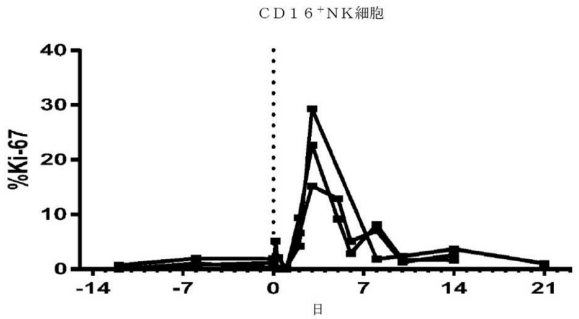
【図８２Ｅ】



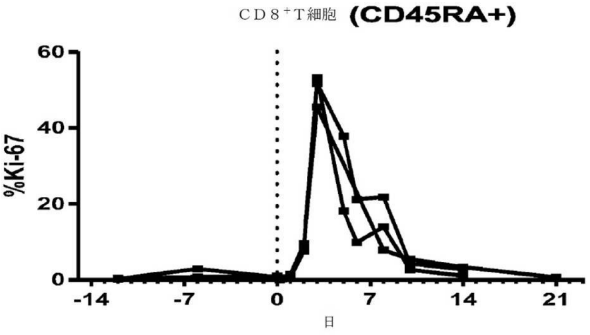
【図８３Ａ】



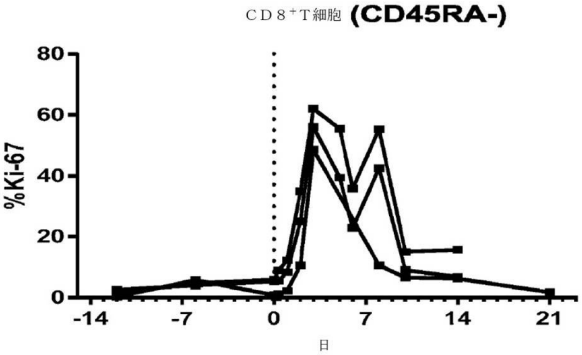
【図８３Ｂ】



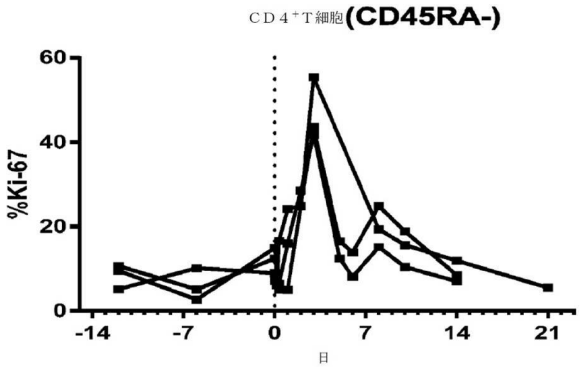
【図８３Ｃ】



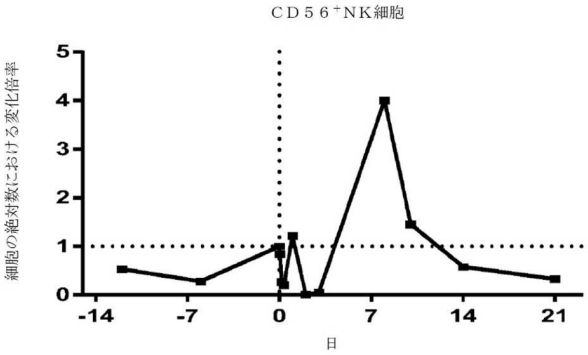
【図８３Ｄ】



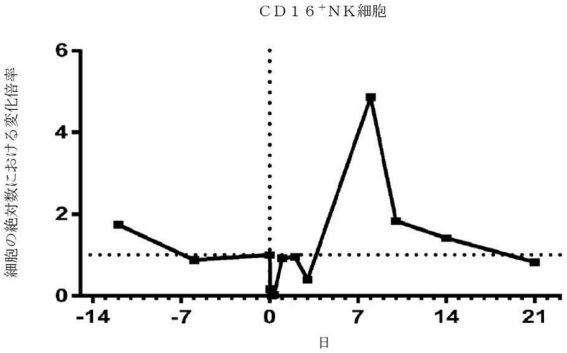
【図８３Ｅ】



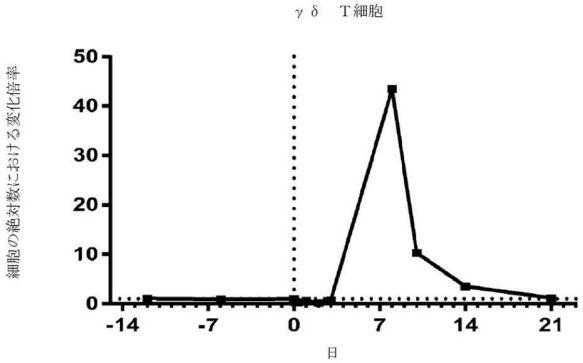
【図８４Ａ】



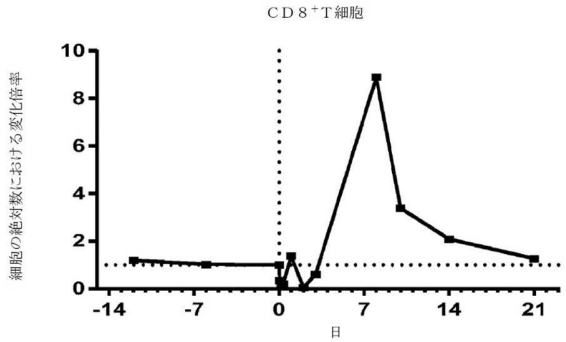
【図８４Ｂ】



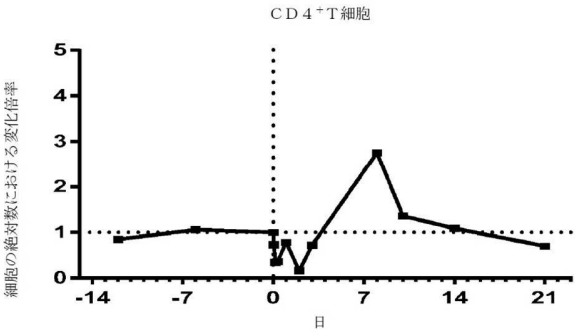
【図８４Ｃ】



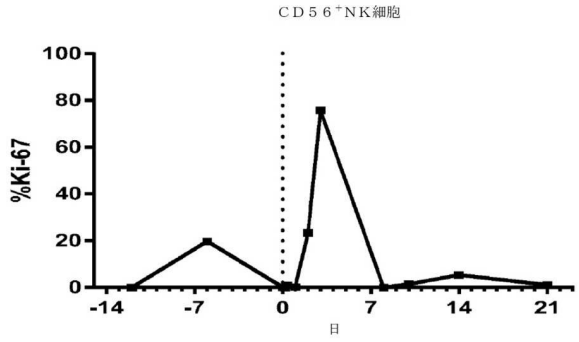
【図８４Ｄ】



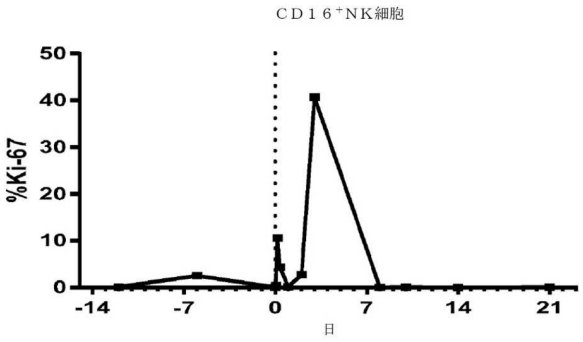
【図８４Ｅ】



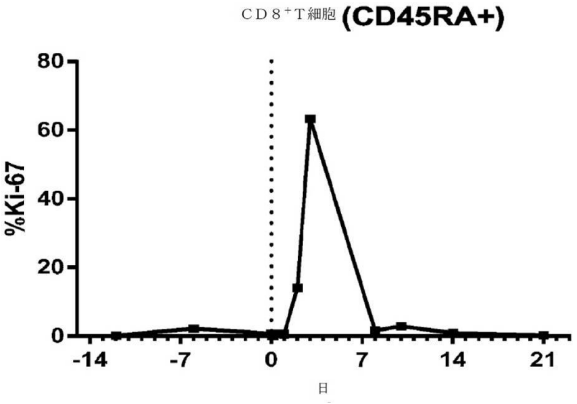
【図８５Ａ】



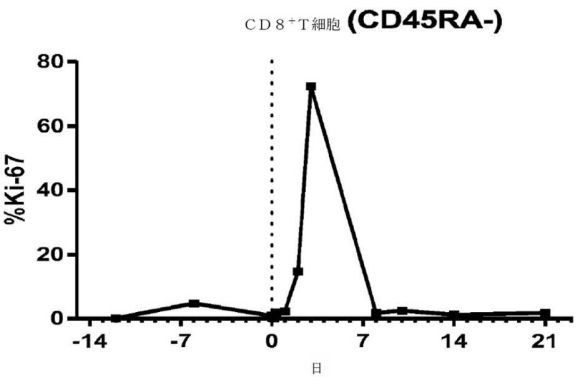
【図８５Ｂ】



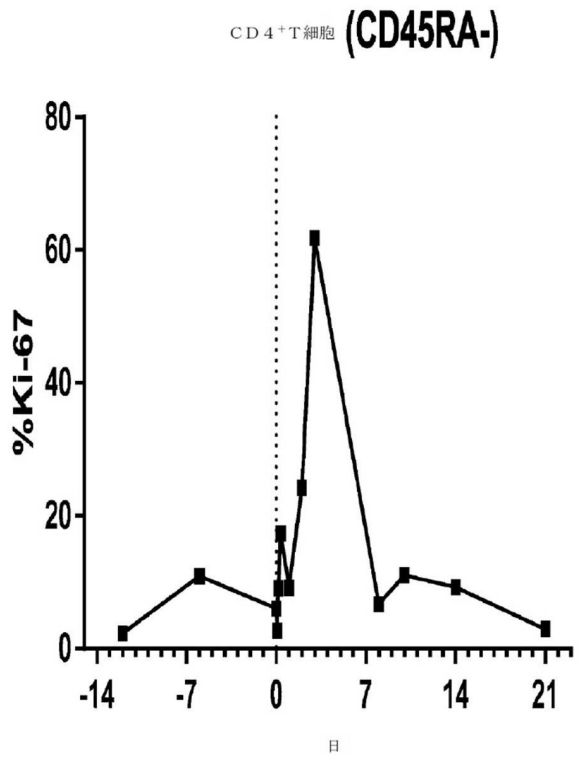
【図８５Ｃ】



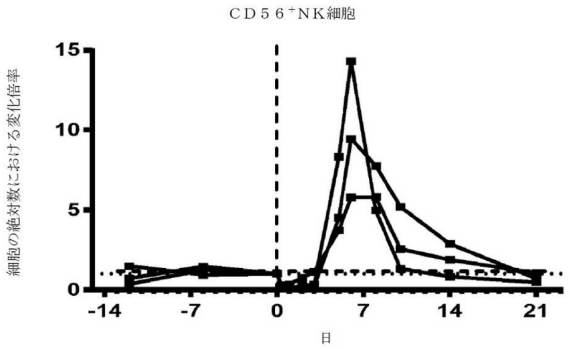
【図８５Ｄ】



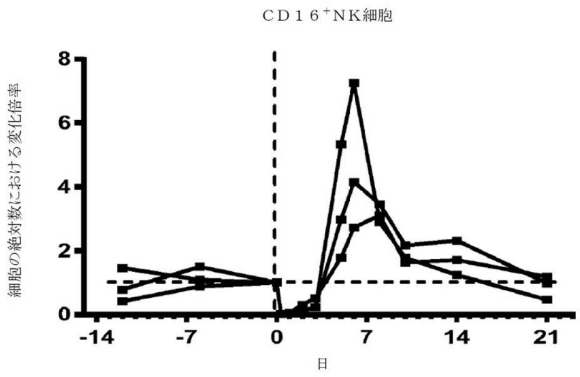
【図８５Ｅ】



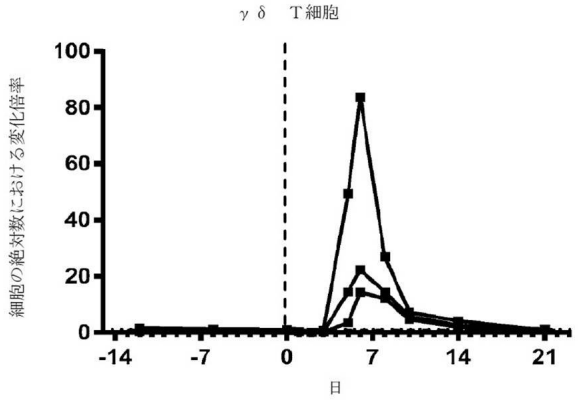
【図８６Ａ】



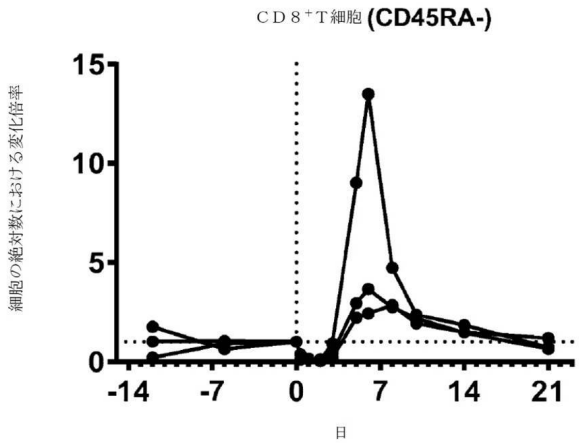
【図８６Ｂ】



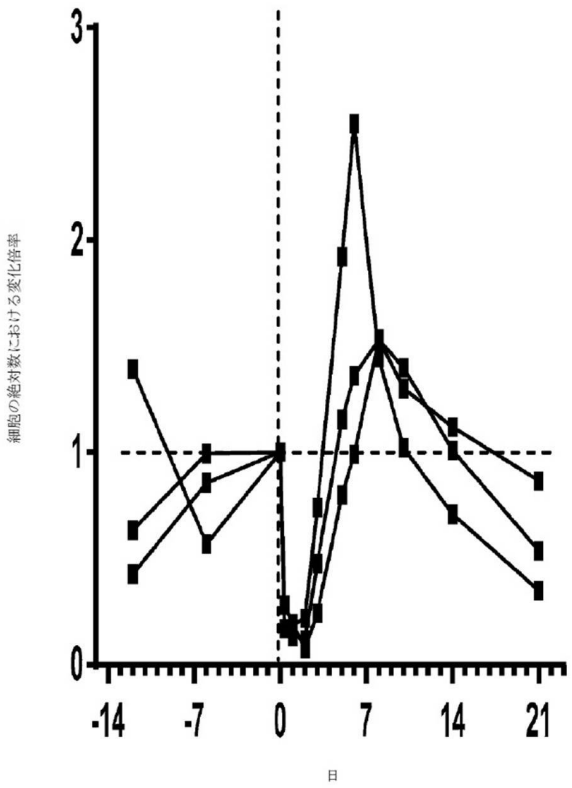
【図８６Ｃ】



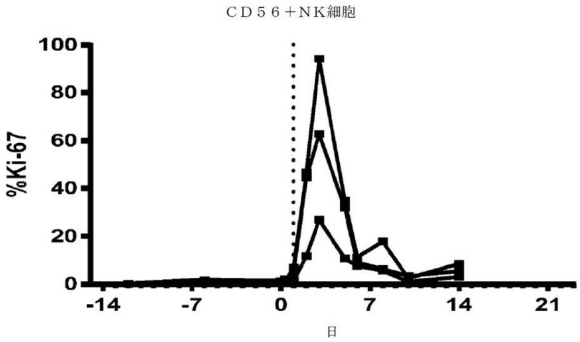
【図８６Ｄ】



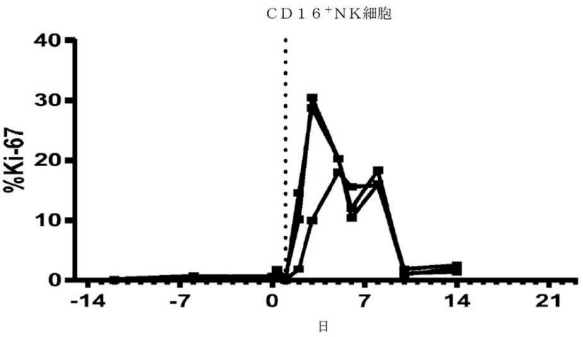
【図８６Ｅ】



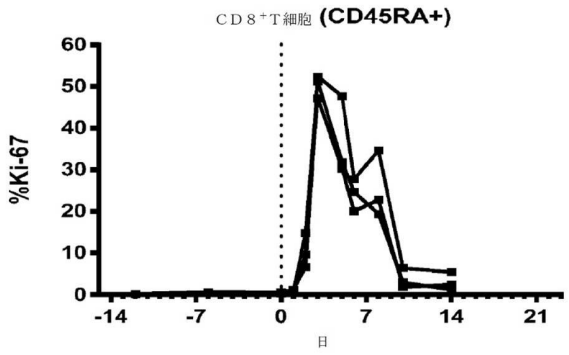
【図８７Ａ】



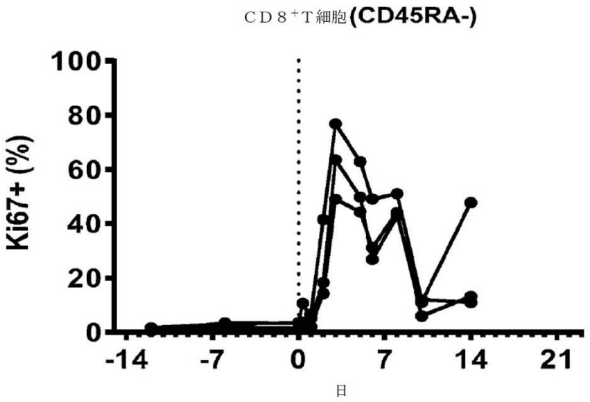
【図８７Ｂ】



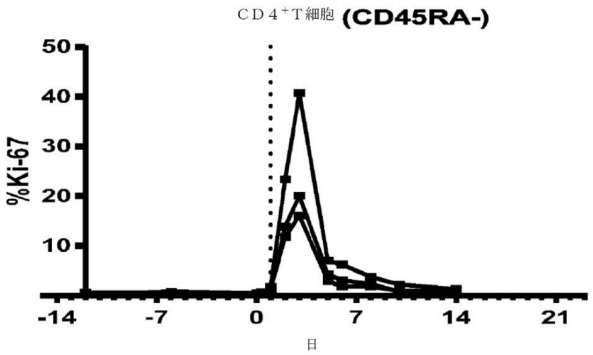
【図８７Ｃ】



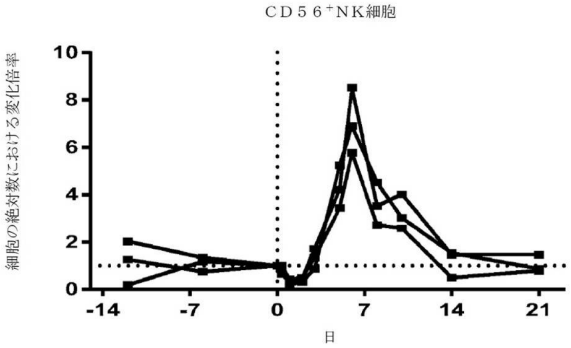
【図８７Ｄ】



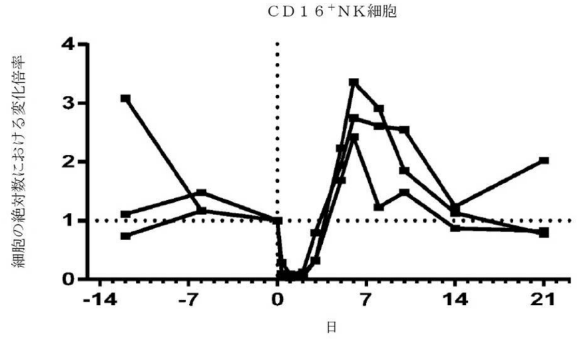
【図８７Ｅ】



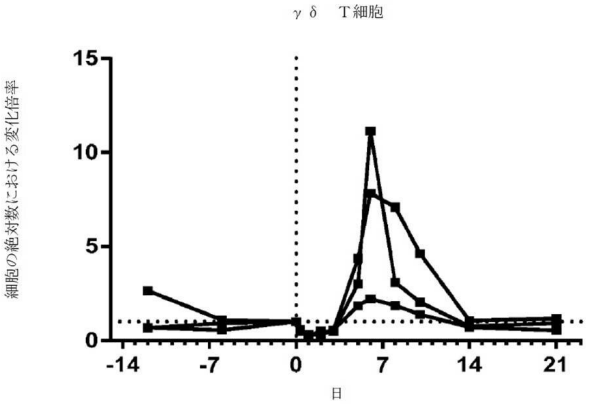
【図８８Ａ】



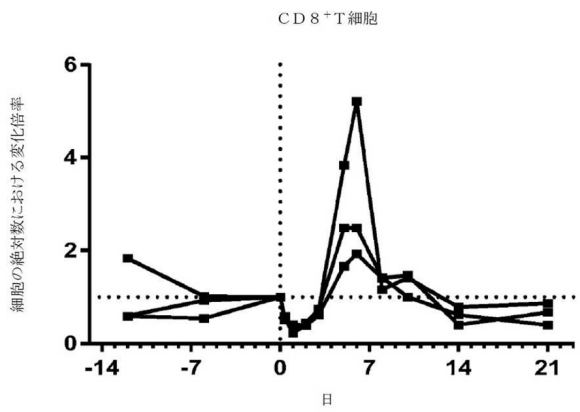
【図８８Ｂ】



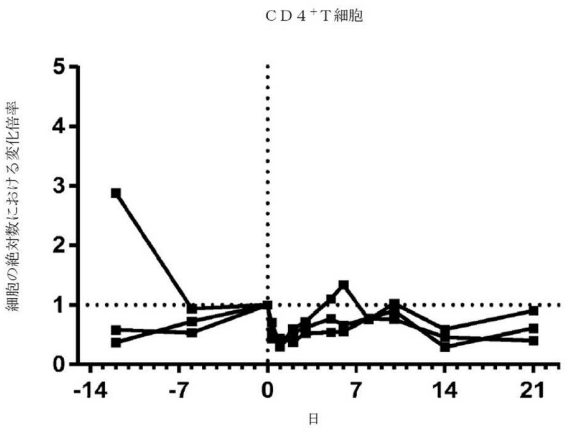
【図８８Ｃ】



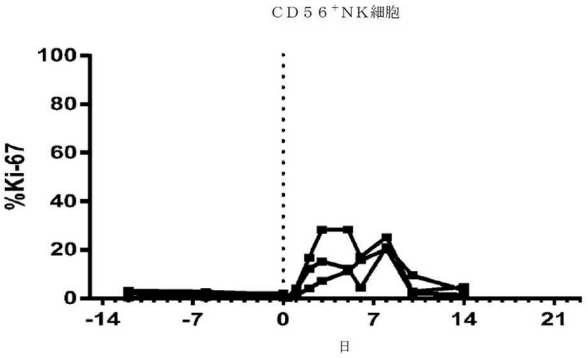
【図８８Ｄ】



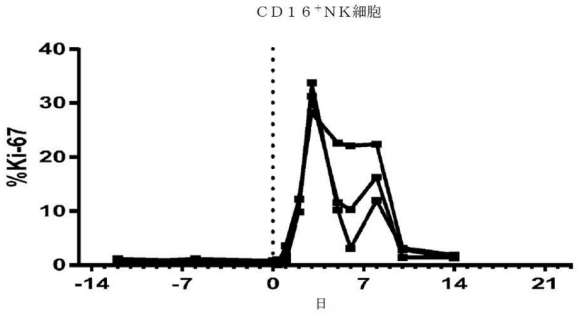
【図８８Ｅ】



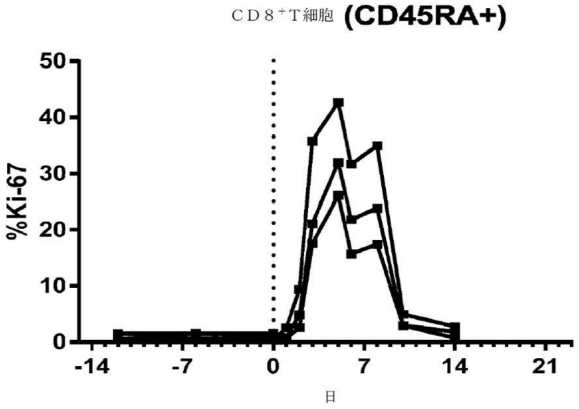
【図８９Ａ】



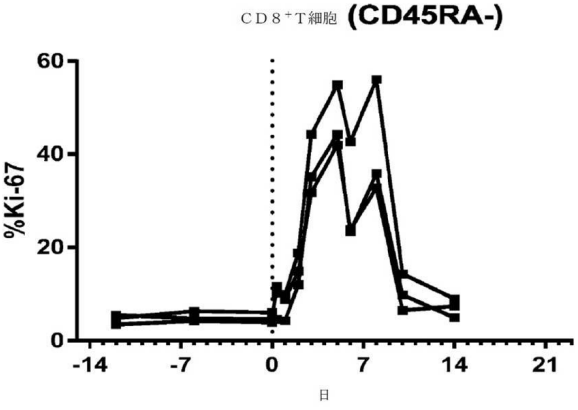
【図８９Ｂ】



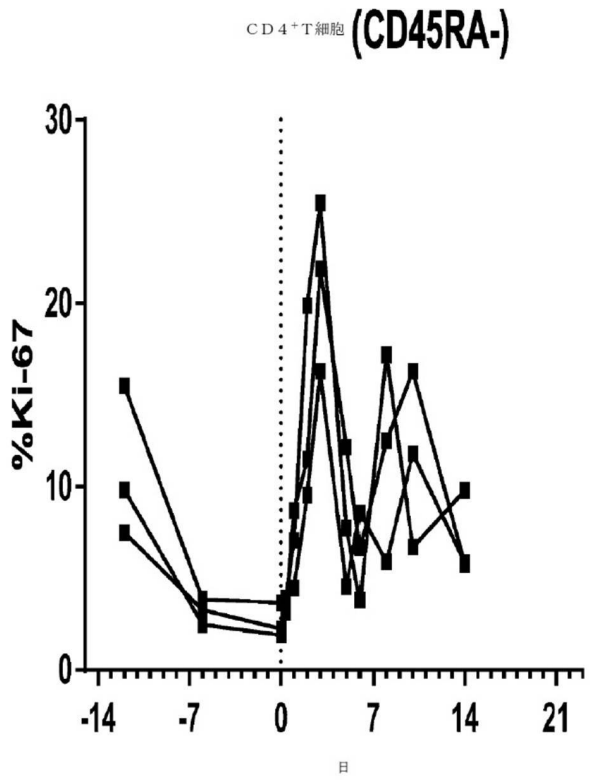
【図８９Ｃ】



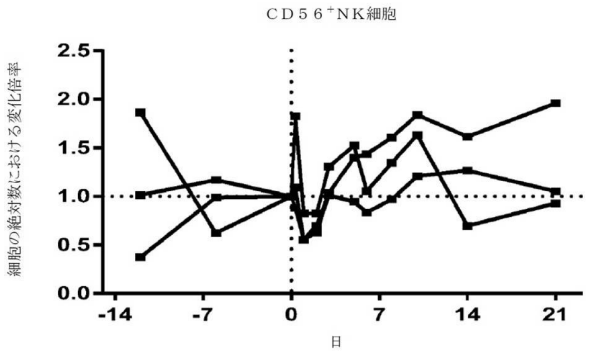
【図８９Ｄ】



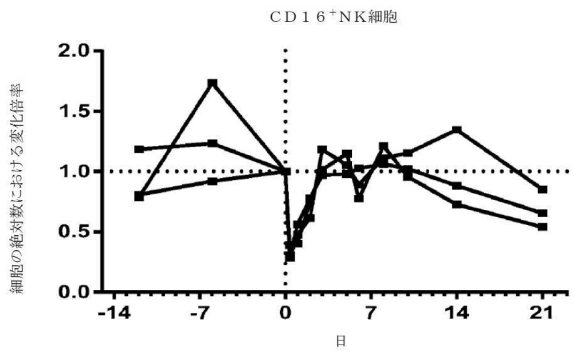
【図８９Ｅ】



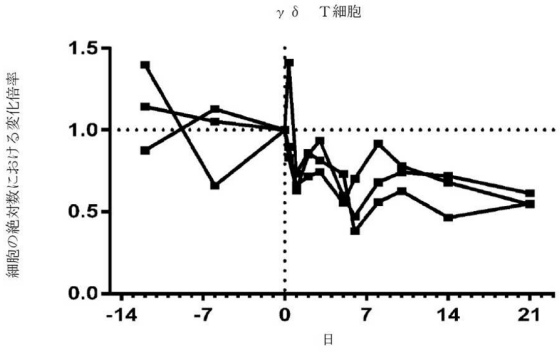
【図９０Ａ】



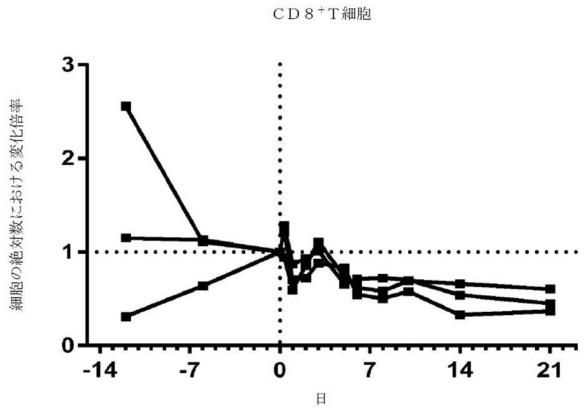
【図９０Ｂ】



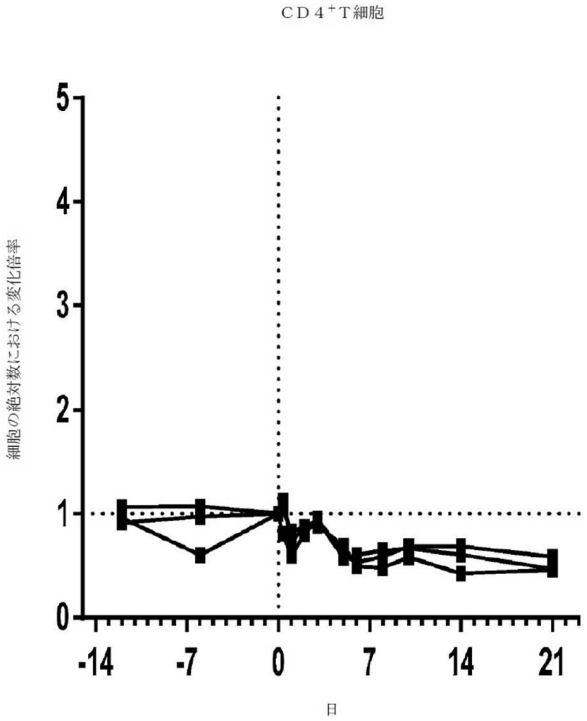
【図９０Ｃ】



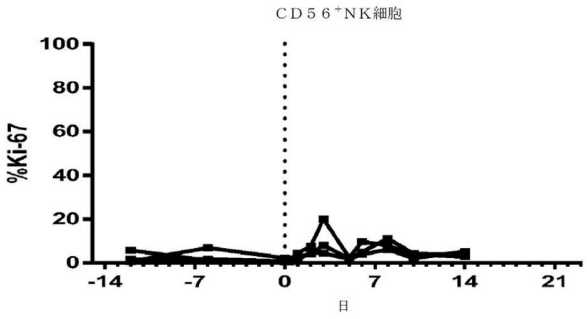
【図９０Ｄ】



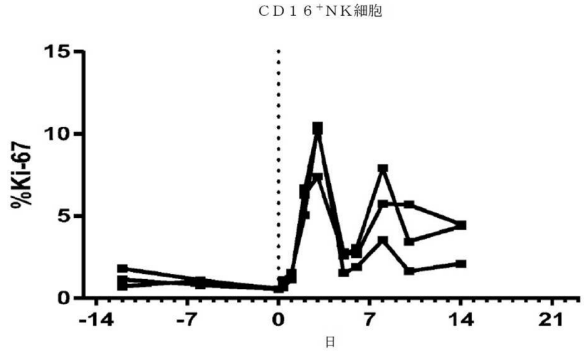
【図９０Ｅ】



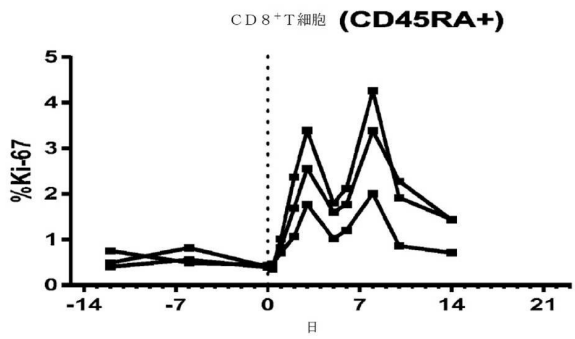
【図９１Ａ】



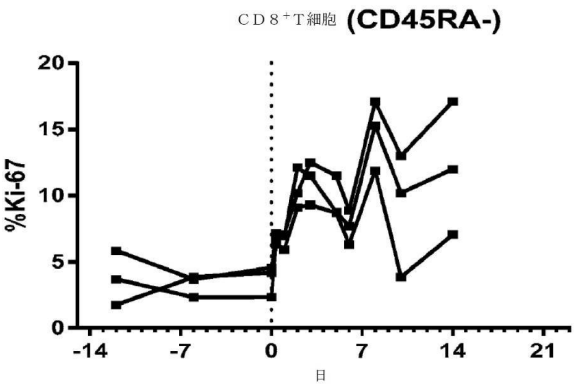
【図９１Ｂ】



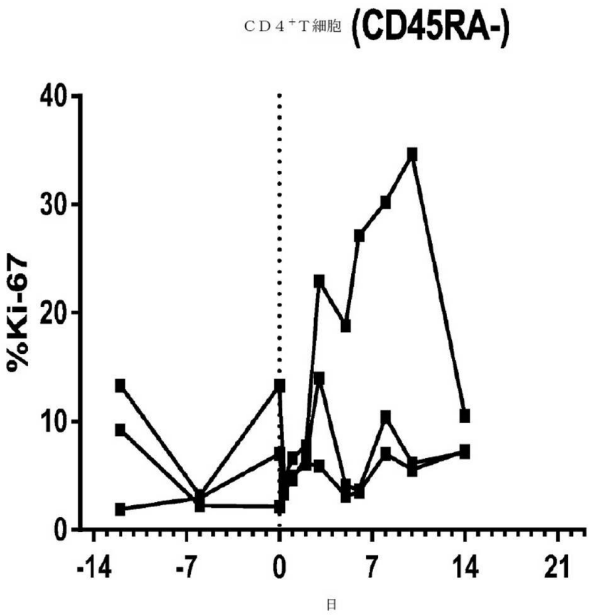
【図９１Ｃ】



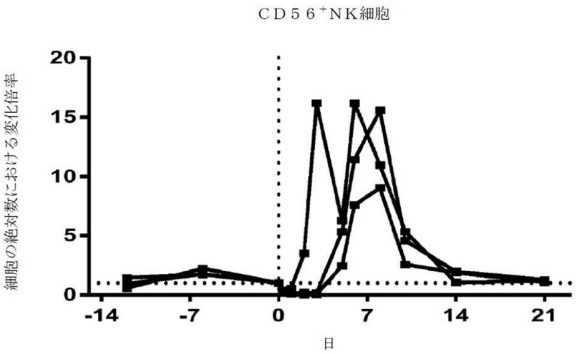
【図９１Ｄ】



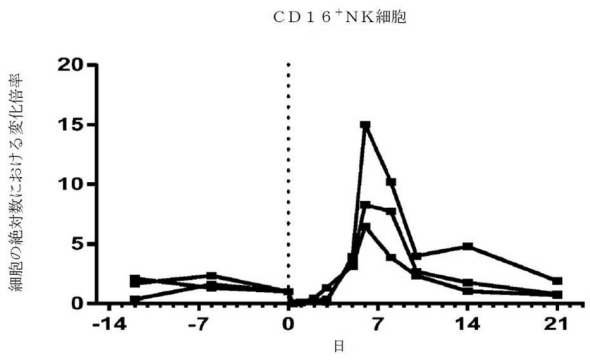
【図９１Ｅ】



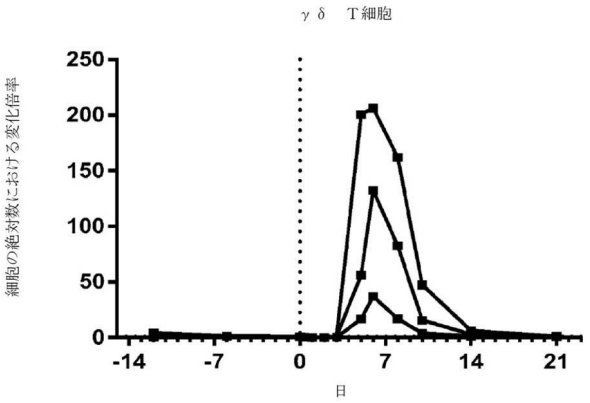
【図９２Ａ】



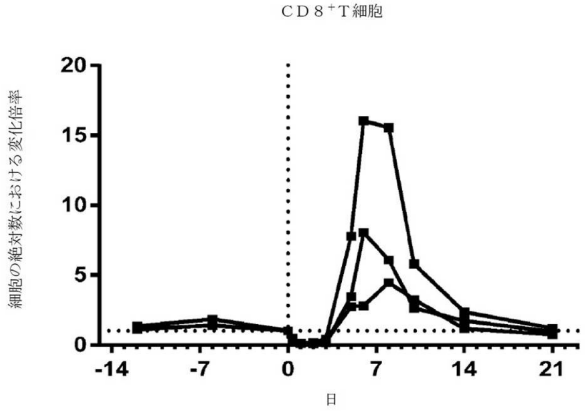
【図９２Ｂ】



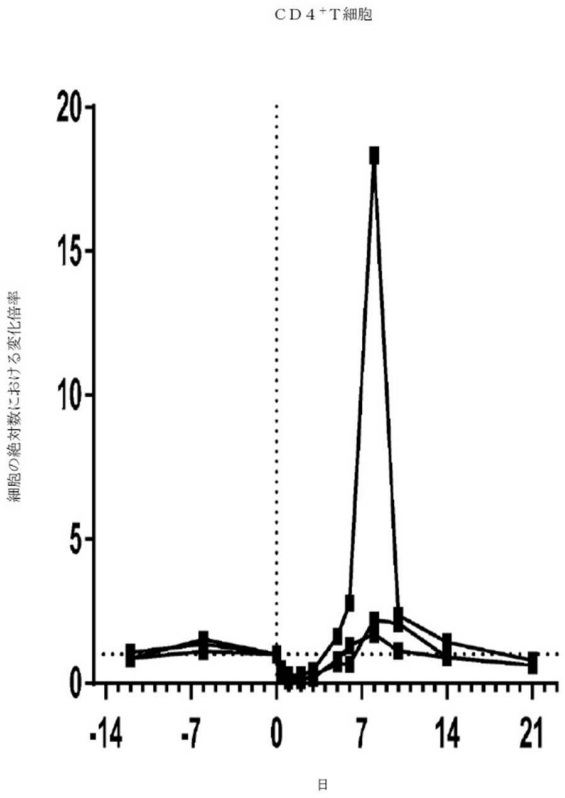
【図９２Ｃ】



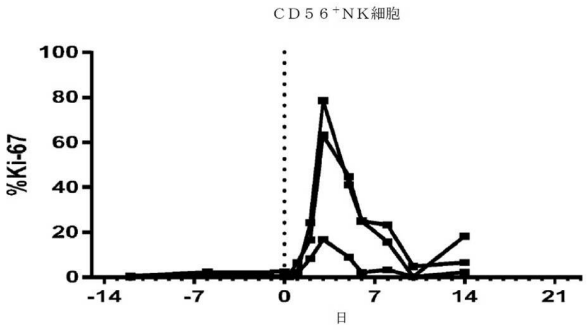
【図９２Ｄ】



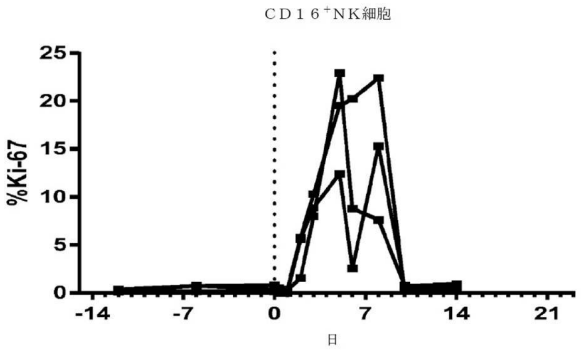
【図９２Ｅ】



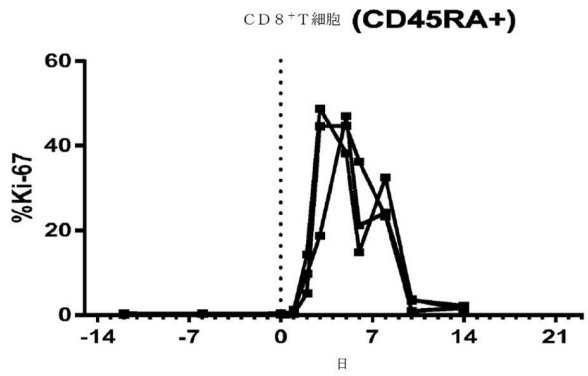
【図９３Ａ】



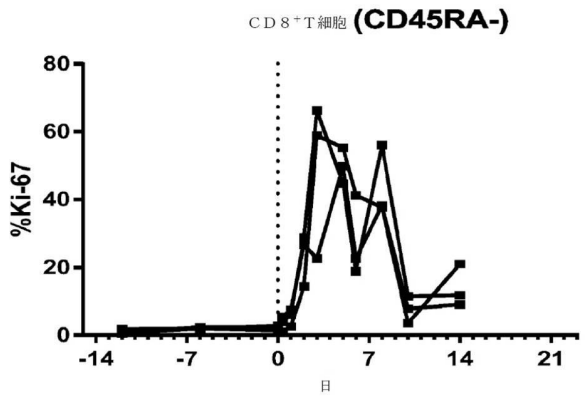
【図９３Ｂ】



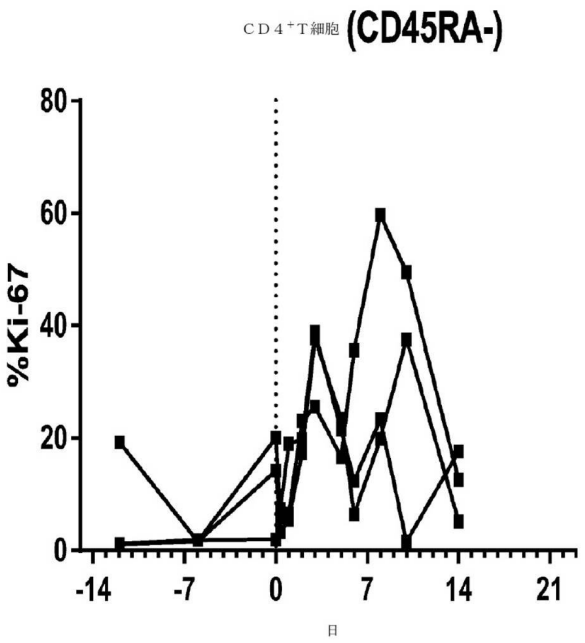
【図９３Ｃ】



【図９３Ｄ】



【図９３Ｅ】



【図９４Ａ】

>XENP023343−ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(18295)(配列番号358～360)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(17761)(配列番号361～363)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

>XENP023504 ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)1−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(配列番号364～366)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号367～369)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

【図９４Ｂ】

>XENP024113ヒト_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(配列番号370～372)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号373～375)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

>XENP024301 ヒト_IL15_N4D/N65D−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_N4D/N65D_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(配列番号376～378)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号379～381)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【図９４Ｃ】

>XENP024306ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(配列番号382～384)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号385～387)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

>XENP024341ヒト_IL15_N1D/N65D−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_N1D/N65D−ヒト_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(配列番号388～390)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号391～393)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【図９４Ｄ】

>XENP025938ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）－空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）－_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S（配列番号394～397）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2－空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S（配列番号398）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【図９５】

>XENP024383 IL15_Q108E_（非共有結合）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1－IL15_Q108E（配列番号399）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S（配列番号400～402）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖3－空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S（配列番号403）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【図９６】

>XENP024346ヒト_IL15（非共有結合、Q108E）－ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S

鎖1－ヒト_IL15Rα（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S（配列番号404～406）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15（非共有結合、Q108E）（配列番号407）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>XENP024351ヒト_IL15（非共有結合、N4D/N65D）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S

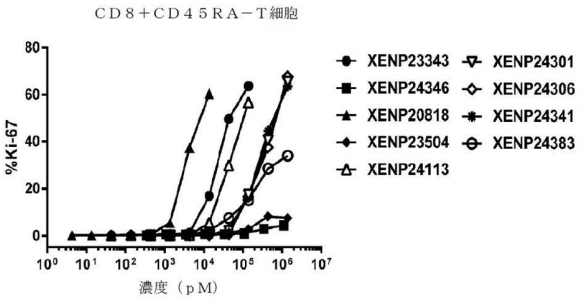
鎖1－IL15（N4D/N65D）（配列番号408）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

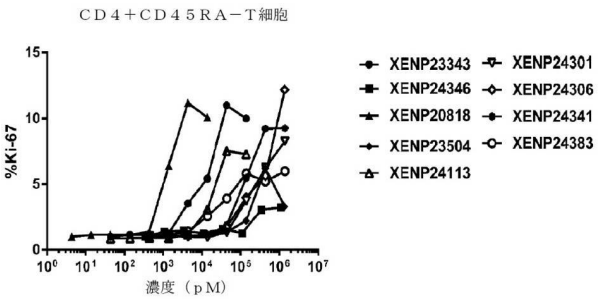
鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S（配列番号409～411）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

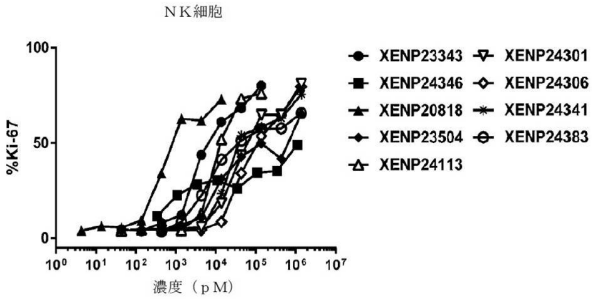
【図９７Ａ】



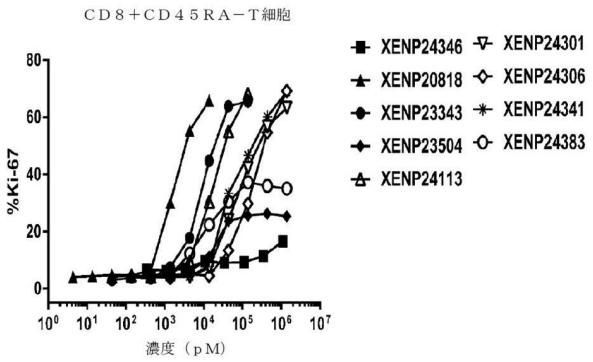
【図９７Ｂ】



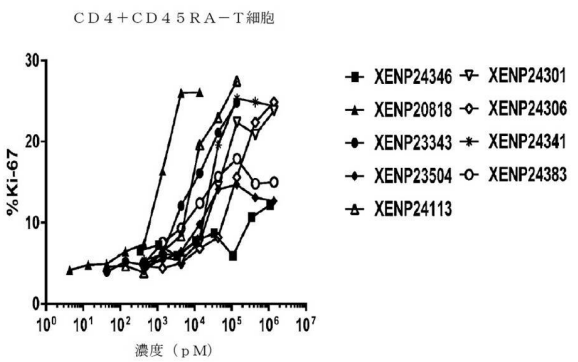
【図９７Ｃ】



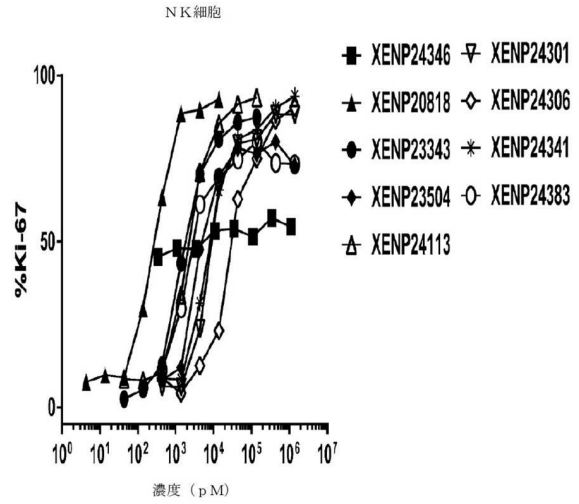
【図９８Ａ】



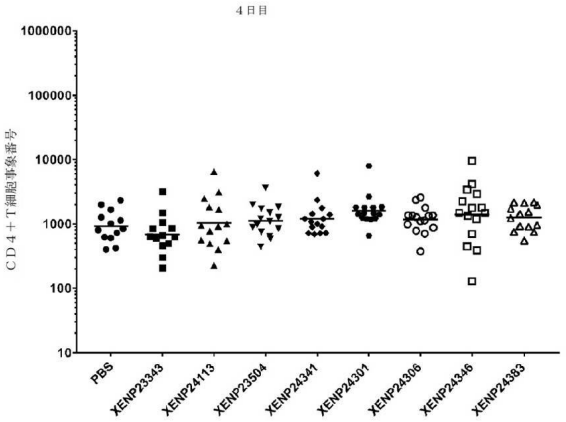
【図９８Ｂ】



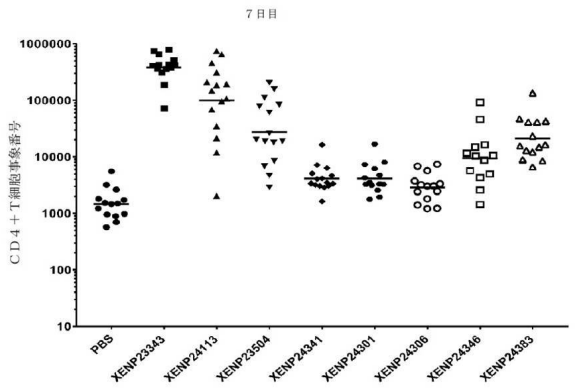
【図９８Ｃ】



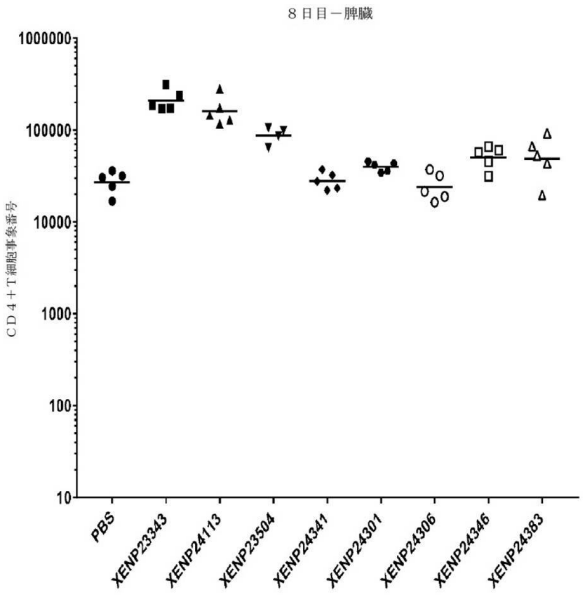
【図９９Ａ】



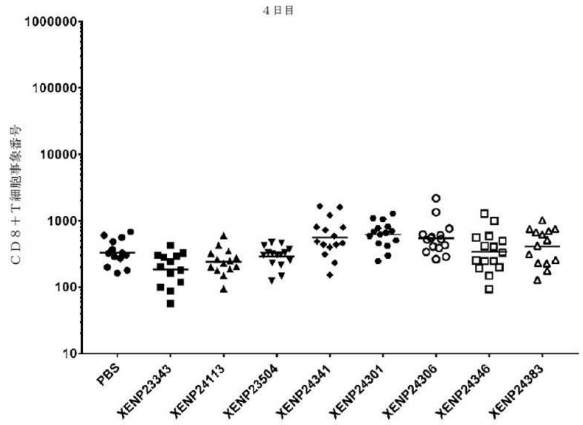
【図９９Ｂ】



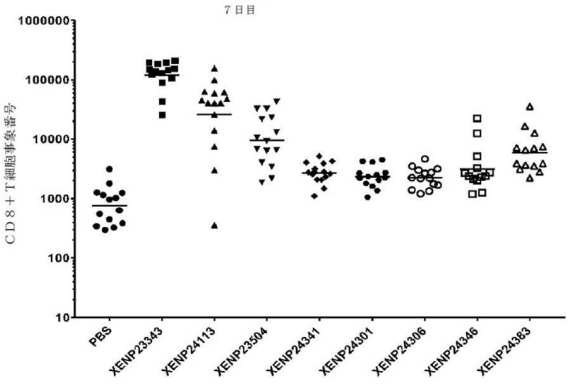
【図９９Ｃ】



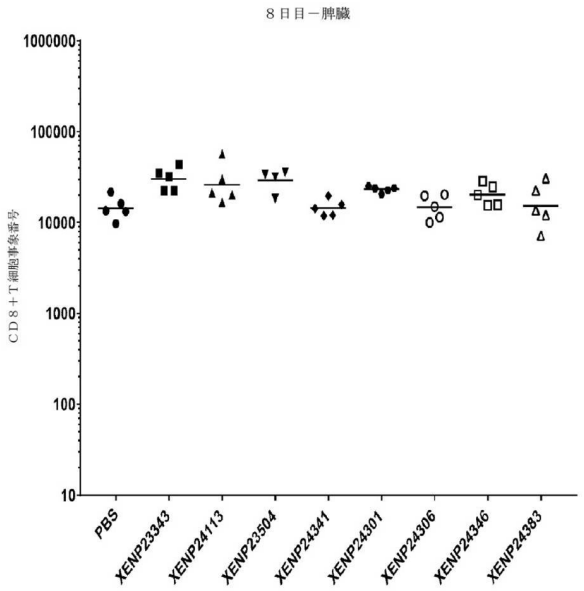
【図１００Ａ】



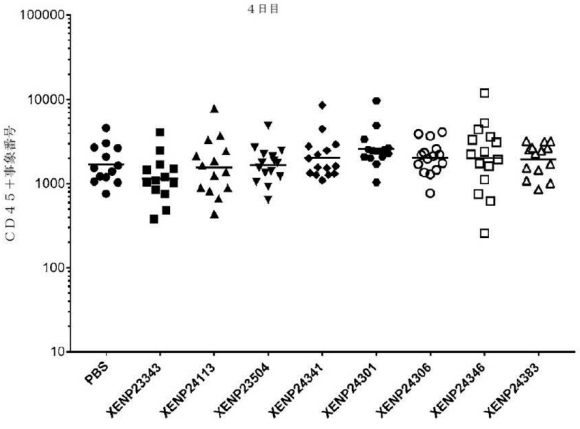
【図１００Ｂ】



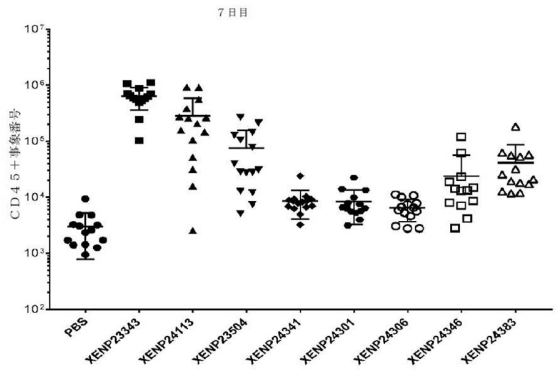
【図１００Ｃ】



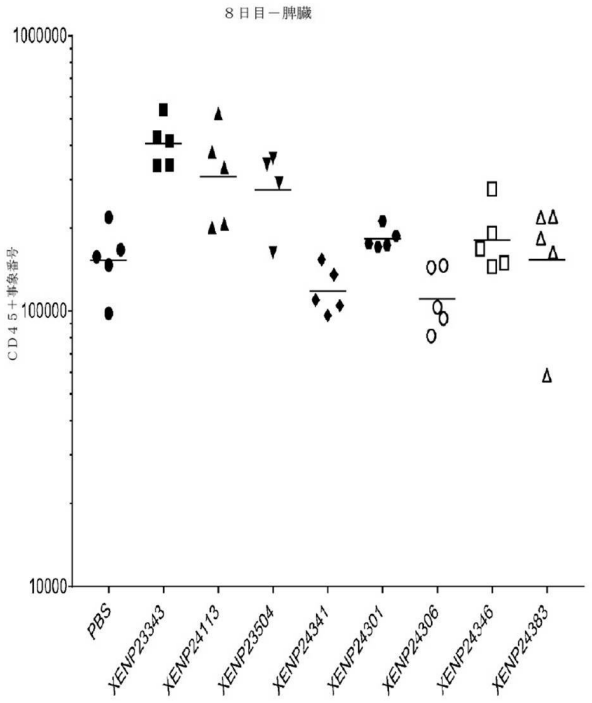
【図１０１Ａ】



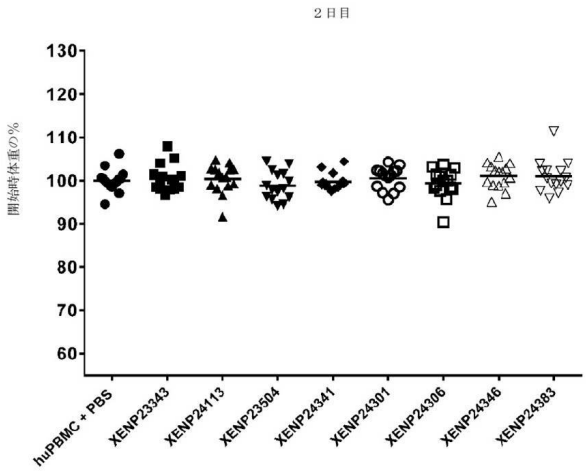
【図１０１Ｂ】



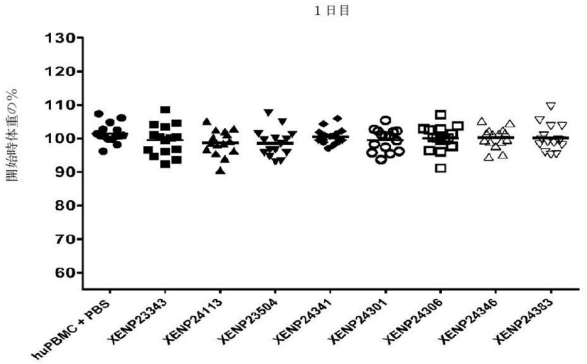
【図１０１Ｃ】



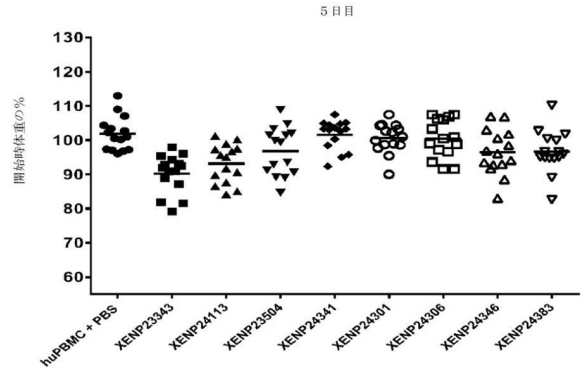
【図１０２Ａ】



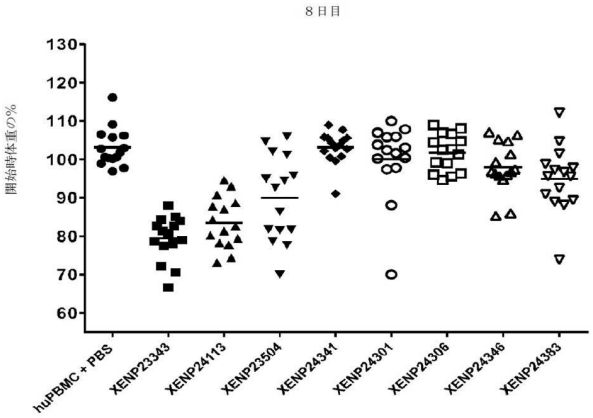
【図１０２Ｂ】



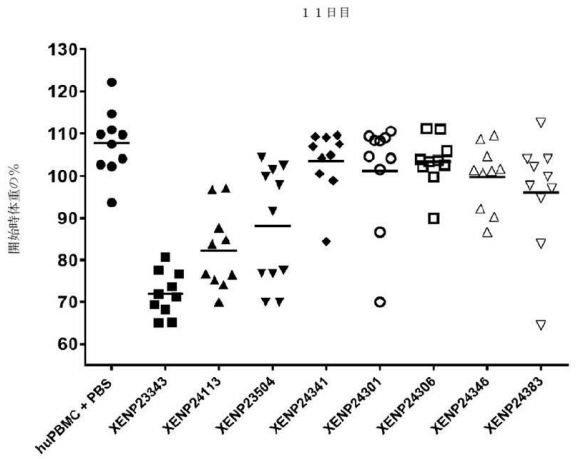
【図１０２Ｃ】



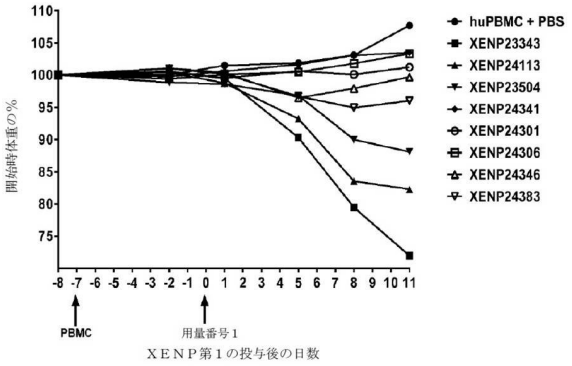
【図１０２Ｄ】



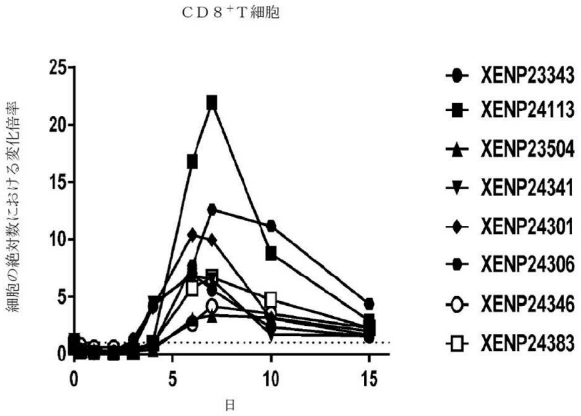
【図１０２Ｅ】



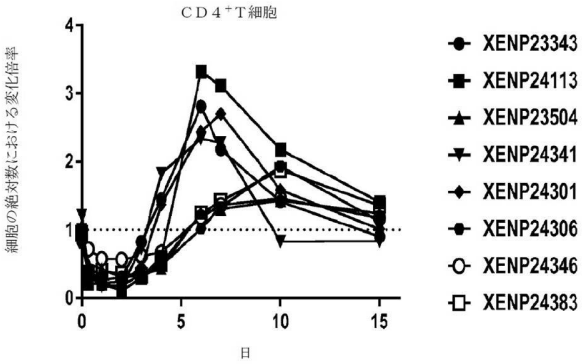
【図１０２Ｆ】



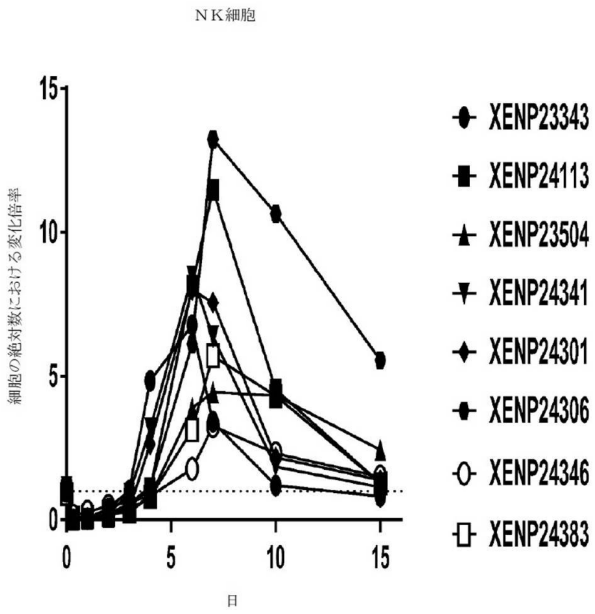
【図１０３Ａ】



【図１０３Ｂ】



【図１０３Ｃ】



【図１０４Ａ】

>XENP20818－ヒトIL15－(GGGGS)$_1$×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_1$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(15902)(配列番号412～414)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号415～417)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP20819－ヒトIL15－(GGGGS)$_1$×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_4$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(15902)(配列番号418～420)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_4$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15909)(配列番号421～423)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｂ】

>XENP21471－ヒトIL15×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_3$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15－Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16479)(配列番号424～426)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号427～429)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21472－ヒトIL15－(GGGGS)$_3$×ヒトIL15Rα(Sushi)Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(15902)(配列番号430～432)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)－Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(16481)(配列番号433～435)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21473－ヒトIL15－(GGGGS)$_3$×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_3$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(15902)(配列番号436～438)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_3$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(16483)(配列番号439～441)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｃ】

>XENP21474－ヒトIL15×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_4$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15－Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16479)(配列番号442～444)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_4$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15909)(配列番号445～447)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21475－ヒトIL15×ヒトIL15Rα(Sushi)Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15－Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16479)(配列番号448～450)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)－Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16480)(配列番号451～453)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21476－ヒトIL15－(GGGGS)$_2$×ヒトIL15Rα(Sushi)－(GGGGS)$_2$Fcヘテロ二量体

鎖1－ヒト_IL15_(GGGGS)$_2$_Fc(216)_IgG1_pI(－)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16480)(配列番号454～456)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGSGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_2$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(16482)(配列番号457～459)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｄ】

>XENP21477−ヒトIL15−(GGGGS)$_6$×ヒトIL15Rα(Sushi)−(GGGGS)$_4$Fcヘテロ二量体

鎖1−ヒト_IL15_(GGGGS)$_6$_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16480)(配列番号460〜462)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGSGGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15909)(配列番号463〜465)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP21478−ヒトIL15Rα(Sushi)−(GGGGS)$_6$−ヒトIL15(単鎖)Fcヘテロ二量体

鎖1−ヒト_IL15Rα(sushi)_(GGGGS)$_6$−ヒト_IL15−Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(16478)(配列番号466〜469)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(8924)(配列番号470)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｅ】

>XENP21479−空−Fc−IL15(非共有結合)−ヒト_IL15Rα(Sushi)Fcヘテロ二量体

鎖1−ヒト_IL15_タグなし(16484)(配列番号471)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号472)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Rα(Sushi)−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(16481)(配列番号473〜475)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021978−ヒト_IL15(非共有結合)−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鎖1−ヒト_IL15Rα(Sushi)−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K(17023)(配列番号476〜478)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_タグなし(16484)(配列番号479)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP021979−ヒト_IL15_N72D_(非共有結合)−ヒト_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鎖1−ヒト_IL15Rα(Sushi)−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K(17023)(配列番号480〜482)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_N72D_タグなし(17076)(配列番号483)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１０４Ｆ】

>XENP021988ヒト_IL15_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号484〜486)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96)_(GGGGS)1_c(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号487〜489)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021989ヒト_IL15_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_(GGGGS)1_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号490〜492)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号493〜495)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021990ヒト_IL15_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号496〜498)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号499〜501)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｇ】

>XENP021991ヒト_IL15_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号502〜504)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/E357Q(配列番号505〜507)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021992ヒト_IL15−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号508〜510)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/P97/A98)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号511〜513)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021993ヒト_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5−ヒト_IL15(単鎖)−空−Fc_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒトIL15Rα(sushi)_(GGGGS)5−ヒト_IL15(単鎖)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号514〜517)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号518)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｈ】

>XENP021994ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）4−ヒト_IL15（単鎖）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）4−ヒト_IL15（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号519〜522）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号523）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021995ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）3−ヒト_IL15（単鎖）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）3−ヒト_IL15（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号524〜527）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号528）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP021996−ヒト_IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号529）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）−6×−His（17033）（配列番号530）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022001−ヒト_IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号531）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96）−6×−His（17048）（配列番号532）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

【図１０４Ｉ】

>XENP022002−ヒト_IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号533）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97）−6×−His（17049）（配列番号534）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP

>XENP022003−ヒト_IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/A98）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号535）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/A98）−6×−His（17050）（配列番号536）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA

>XENP022004−ヒト_IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号537）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）−6×−His（17051）（配列番号538）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

>XENP022005−ヒト_IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/C98）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号539）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/C98）−6×−His（17052）（配列番号540）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC

>XENP022006−ヒト_IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号541）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）−6×−His（17053）（配列番号542）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA

【図１０４Ｊ】

>XENP022007−ヒト_IL15_V49C−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_V49C_タグなし（17071）（配列番号543）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−6×−His（17057）（配列番号544）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022008−ヒト_IL15_L52C−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_L52C_タグなし（17072）（配列番号545）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−6×−His（17057）（配列番号546）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022009−ヒト_IL15_E89C−ヒト_IL15Ra（Sushi−K34C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_E89C_タグなし（17075）（配列番号547）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECCELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−K34C）−6×−His（17054）（配列番号548）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFCRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022010−ヒト_IL15_Q48C−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_Q48C_タグなし（17070）（配列番号549）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELCVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）−6×−His（17056）（配列番号550）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022011−ヒト_IL15_E53C−ヒト_IL15Ra（Sushi−L42C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_E53C_タグなし（17073）（配列番号551）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLCSGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−L42C）−6×−His（17058）（配列番号552）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｋ−１】

>XENP022012−ヒト_IL15_C42S−ヒト_IL15Ra（Sushi−A27C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_C42S_タグなし（17083）（配列番号553）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKSFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−L42C）−6×−His（17055）（配列番号554）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022013ヒト_IL15_E87C_（GGGGS）1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_E87C_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号555〜557）¶

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号558〜560）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022014ヒト_IL15_E87C_（GGGGS）1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/C98）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_E87C_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号561〜563）¶

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/P97/C98）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号564〜566）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｋ－２】

>XENP022015ヒト_IL15_E87C_(GGGGS)1-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_E87C_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号567～569)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号570～572)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｌ】

>XENP022017ヒト_IL15_L52C_(GGGGS)1-ヒト_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_L52C_(GGGGS)1-_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号573～575)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号576～578)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022049-ヒト_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-ヒト_IL15-sc-6×-His

鎖1-ヒト_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-ヒト_IL15-sc-6×-His(17032)(配列番号579-581)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022354-空-Fc-IL15(非共有結合)-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_タグなし(16484)(配列番号582)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号583)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(17034)(配列番号584～586)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｍ】

>XENP022355-空-Fc-IL15(非共有結合)-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_タグなし(16484)(配列番号587)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号588)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号589～591)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022356-空-Fc-IL15(非共有結合)-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_タグなし(16484)(配列番号592)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号593)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(17036)(配列番号594-596)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｎ】

>XENP022357-空-Fc-IL15_E87C-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_E87C_タグなし(17074)(配列番号597)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号598)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(17038)(配列番号599～601)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022358-空-Fc-IL15_E87C-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鎖1-ヒト_IL15_E87C_タグなし(17074)(配列番号602)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(8793)(配列番号603)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3-ヒト_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(17039)(配列番号604～606)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｏ】

>XENP022359−空−Fc−IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/E364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号607）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号608）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17040）（配列番号609〜611）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP022360−空−Fc−IL15_V49C−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_V49C_タグなし（17071）（配列番号612）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号613）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17044）（配列番号614〜616）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４Ｐ】

>XENP022361−空−Fc−IL15_L52C−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_L52C_タグなし（17072）（配列番号617）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号618）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17044）（配列番号619〜621）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP022362−空−Fc−IL15_E89C−ヒト_IL15Ra（Sushi−K34C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_E89C_タグなし（17075）（配列番号622）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号623）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−K34C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17041）（配列番号624〜626）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFCRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４Ｑ】

>XENP022363−空−Fc−IL15_Q48C−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_Q48C_タグなし（17070）（配列番号627）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号628）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17043）（配列番号629〜631）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022364−空−Fc−IL15_E53C−ヒト_IL15Ra（Sushi−L42C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_E53C_タグなし（17073）（配列番号632）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLCSGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号633）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−L42C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17045）（配列番号634〜636）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４Ｒ】

>XENP022365−空−Fc−IL15_C42S−ヒト_IL15Ra（Sushi−A37C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_C42S_タグなし（17083）（配列番号637）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKSFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号638）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi−A37C）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（17042）（配列番号639〜641）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022366−空−Fc−IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号642）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（8793）（配列番号643）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号644〜646）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022493−ヒト_IL15_L45C−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_L45C_タグなし（17069）（配列番号647）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−G38C）−6×−His（17056）（配列番号648）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｓ】

>XENP022494−ヒト_IL15_L45C−ヒト_IL15Ra（Sushi−A37C）−6×
鎖1−ヒト_IL15_L45C_タグなし（17069）（配列番号649）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi−A37C）−6×−His（17055）（配列番号650）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022634−ヒト_IL15（E87C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K
鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97）−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K（17581）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/EPKSSDK
THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
（配列番号651−653）

鎖2−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号654）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022635−ヒト_IL15（E87C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K（17582）（配列番号655〜657）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/EPKSSD
KTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号658）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022636−ヒト_IL15（L52C）−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K
鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi−S40C）−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K（17583）（配列番号659〜661）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15_L52C_タグなし（17072）（配列番号662）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１０４Ｔ】

>XENP022637−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（非共有結合）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）（17603）（配列番号663〜665）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIR

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（8927）（配列番号666）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15_タグなし（16484）（配列番号667）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022638 空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（非共有結合）

鎖1−IL15（配列番号668）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
鎖2−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号669）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3−Fc（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）（配列番号670〜672）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK/GGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｕ】

>XENP022639−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96/C97）_IL15（E87C）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96/C97）（17605）（配列番号673〜675）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIRDC

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（8927）（配列番号676）
EPKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−ヒト_IL15_E87C_タグなし（17074）（配列番号677）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022640 空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi−D96/C97）_IL15（E87C）

鎖1−IL15（配列番号678）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
鎖2−空_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号679）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022684 空−Fc−IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K

鎖1−IL15_E87C（配列番号680）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号681〜683）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
鎖3−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号684）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４Ｖ】

>XENP022687ヒト_IL15_E87C−ヒト_IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K
鎖1−IL15_E87C（配列番号685）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
鎖2−IL15Ra（Sushi−D96/C97/A98）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K（配列番号686〜688）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022791−ヒト_IL15_N1D（非共有結合）−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His
鎖1−ヒト_IL15_N1D（非共有結合）（17666）（配列番号689）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His（17033）（配列番号690）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022792−ヒト_IL15_N4D（非共有結合）−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_N4D（非共有結合）（17667）（配列番号691）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His（17033）（配列番号692）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022793−ヒト_IL15_D8N（非共有結合）−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_D8N（非共有結合）（17668）（配列番号693）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His（17033）（配列番号694）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022794−ヒト_IL15_D30N（非共有結合）−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His

鎖1−ヒト_IL15_D30N（非共有結合）（17669）（配列番号695）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Rα（Sushi）−6×−His（17033）（配列番号696）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｗ】

>XENP022795-ヒト_IL15_D61N（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_D61N（非共有結合）（17670）（配列番号697）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号698）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022796-ヒト_IL15_E64Q（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_E64Q（非共有結合）（17671）（配列番号699）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号700）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022801-ヒト_IL15_N65D（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N65D（非共有結合）（17672）（配列番号701）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号702）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022802-ヒト_IL15_Q108E（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_Q108E（非共有結合）（17673）（配列番号703）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号704）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022803-ヒト_IL15_N1D/D61N（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N1D/D61N（非共有結合）（17674）（配列番号705）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号706）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｘ】

>XENP022804-ヒト_IL15_N1D/E64Q（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N1D/E64Q（非共有結合）（17675）（配列番号707）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号708）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022805-ヒト_IL15_N4D/D61N（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N4D/D61N（非共有結合）（17676）（配列番号709）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号710）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022806-ヒト_IL15_N4D/E64Q（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N4D/E64Q（非共有結合）（17677）（配列番号711）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号712）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022807-ヒト_IL15_D8N/D61N（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_D8N/D61N（非共有結合）（17678）（配列番号713）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号714）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022808-ヒト_IL15_D8N/E64Q（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_D8N/E64Q（非共有結合）（17679）（配列番号715）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号716）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｙ】

>XENP022809-ヒト_IL15_D61N/E64Q（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_D61N/E64Q（非共有結合）（17680）（配列番号717）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号718）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022810-ヒト_IL15_E64Q/Q108E（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_E64Q/Q108E（非共有結合）（17681）（配列番号719）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号720）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022811-ヒト_IL15_N1D/N4D/D8N（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N1D/N4D/D8N（非共有結合）（17682）（配列番号721）
DWVDVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号722）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022812-ヒト_IL15_D61N/E64Q/N65D（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_D61N/E64Q/N65D（非共有結合）（17683）（配列番号723）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号724）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022813-ヒト_IL15_N1D/D61N/E64Q/Q108E（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N1D/D61N/E64Q/Q108E（非共有結合）（17684）（配列番号725）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号726）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４Ｚ】

>XENP022814-ヒト_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E（非共有結合）-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His

鎖1-ヒト_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E（非共有結合）（17685）（配列番号727）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）-6×-His（17033）（配列番号728）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022815-ヒト_IL15_N1D_（GGGGS）$_1$-ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）$_1$_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N1D_（GGGGS）$_1$（17686）（配列番号729-731）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）$_1$_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号732～734）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022816-ヒト_IL15_N4D_（GGGGS）$_1$-ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）$_1$_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N4D_（GGGGS）$_1$（17687）（配列番号735～737）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）$_1$_Fc（216）_IgG1_pI（-）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（15908）（配列番号738～740）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＡ】

>XENP022817-ヒト_IL15_D8N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_D8N_(GGGGS)；(17688)(配列番号741～743)
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号744～746)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022818-ヒト_IL15_D30N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_D30N_(GGGGS)；(17689)(配列番号747～749)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号750～752)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＢ】

>XENP022819-ヒト_IL15_D61N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_D61N_(GGGGS)；(17690)(配列番号753～755)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号753～755)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022820-ヒト_IL15_E64Q_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_E64Q_(GGGGS)；(17691)(配列番号759～761)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号762～764)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022821-ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)；(17692)(配列番号765～767)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号768～770)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＣ】

>XENP022822-ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)；(17693)(配列番号771～773)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号774～776)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022823-ヒト_IL15_N1D/D61N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N1D/D61N_(GGGGS)；(17694)(配列番号777～779)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号780～782)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022824-ヒト_IL15_N1D/E64Q_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N1D/E64Q_(GGGGS)；(17695)(配列番号783～785)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号786～788)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＤ】

>XENP022825-ヒト_IL15_N4D/D61N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N4D/D61N_(GGGGS)；(17696)(配列番号789～791)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号792～794)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022826-ヒト_IL15_N4D/E64Q_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N4D/E64Q_(GGGGS)；(17697)(配列番号795～797)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号798～800)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022827-ヒト_IL15_D8N/D61N_(GGGGS)-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_D8N/D61N_(GGGGS)；(17698)(配列番号801～803)
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号804～806)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＥ】

>XENP022828-ヒト_IL15_D8N/E64Q_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_D8N/E64Q_(GGGGS)1(17699)(配列番号807～809)

NWVNVISLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号810～812)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022829-ヒト_IL15_D61N/E64Q_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_D61N/E64Q_(GGGGS)1(17700)(配列番号813～815)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号816～818)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP022830-ヒト_IL15_E64Q/Q108E_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_E64Q/Q108E_(GGGGS)1(17701)(配列番号819～821)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号822～824)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＦ－１】

>XENP022831-ヒト_IL15_N1D/N4D/D8N_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N1D/N4D/D8N_(GGGGS)1(17702)(配列番号825～827)

DWVDVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
DVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号828～830)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GG
GGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

>XENP022832-ヒト_IL15_D61N/E64Q/N65D_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_D61N/E64Q/N65D_(GGGGS)1(17703)(配列番号831～833)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQDLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
DVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号834～836)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GG
GGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

【図１０４ＡＦ－２】

>XENP022833-ヒト_IL15_N1D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N1D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)1(17704)(配列番号837～839)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
DVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号840～842)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＧ】

>XENP022834-ヒト_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)3-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)1(17705)(配列番号843～845)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDV
SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

鎖2-ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号846～848)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

>XENP023174ヒト_IL15Rα(sushi)_(GKPGS)6-ヒト_IL15(単鎖)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Rα(sushi)_(GKPGS)6-ヒト_IL15(単鎖)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号849～852)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
GKPGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES
GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号853)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023175 ヒト_IL15Rα(sushi)_(GKPGS)5-ヒト_IL15(単鎖)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1-ヒト_IL15Rα(sushi)_(GKPGS)5-ヒト_IL15(単鎖)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号854～857)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GKPGSGKPGSGKPGSGKPG
S/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC
EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDV
SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2-空_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号858)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

50

【図１０４ＡＨ】

>XENP023343−ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S(18295)(配列番号859〜861)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(17761)(配列番号862〜864)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>XENP023472空−Fc−IL15_N65D/E87C−ヒト_IL15Ra(Sushi−D96/C97)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−空_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号865)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−IL15_N65D/E87C(配列番号866)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖3−IL15Ra(Sushi−D96/C97)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号867〜869)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＩ】

>XENP023473空−Fc−IL15_N65D/L52C−ヒト_IL15Ra(Sushi−S40C)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−空_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号870)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−IL15_N65D/L52C(配列番号871)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖3−IL15Ra(Sushi−S40C)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号872〜874)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023504ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)1−ヒト_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15_Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号875〜877)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S(配列番号878〜880)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>XENP023554−ヒト_IL15_N1D/N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N1D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(18783)(配列番号881〜883)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号884〜886)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＪ】

>XENP023555−ヒト_IL15_N1D/Q108E_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N1D/Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(18784)(配列番号887〜889)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号890〜892)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023557−ヒト_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(18786)(配列番号893〜895)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号896〜898)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023559−ヒト_IL15_D30N/N65D_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_D30N/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(18788)(配列番号899〜901)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(15908)(配列番号902〜904)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＫ】

>XENP023560ヒト_IL15_D30N/Q108E_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_D30N/Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号905〜907)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号908〜910)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023561ヒト_IL15_N65D/Q108E_(GGGGS)1−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15_N65D/Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号911〜913)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号914〜916)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024013ヒト_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5−ヒト_IL15(D61N,単鎖)−空−Fc−Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5−ヒト_IL15(D61N,単鎖)_Fc(216)_IgG1_pI(−)_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(配列番号917〜920)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(配列番号921)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

50

【図１０４ＡＬ】

>XENP024014ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（N65D、単鎖）－空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（N65D、単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号922～925）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGGGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号926）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024015ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（Q108E、単鎖）－空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（Q108E、単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号927～930）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGGGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号931）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024016 ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（N1D/D61N、単鎖）－空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15（N1D/D61N、単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号932～935）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号936）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＭ】

>XENP024017ヒト_IL15（D61N）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15（D61N）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号937～939）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号940～942）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024018ヒト_IL15（N65D）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15（N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号943～945）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号946～948）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024019－ヒト_IL15（Q108E）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15（Q108E）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（19242）（配列番号949～951）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（16481）（配列番号952～954）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＮ】

>XENP024020－ヒト_IL15（N1D/D61N）－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15（N1D/D61N）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（19243）（配列番号955～957）

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖1－ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（19243）（配列番号958～960）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024043ヒト_IL15_E64Q/N65D_（GGGGS）1－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_E64Q/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号961～963）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号964～966）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024044ヒト_IL15_N1D/N4D/N65D_（GGGGS）1－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q¶

鎖1－ヒト_IL15_N1D/N4D/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号967～969）

DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号970～972）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＯ－１】

>XENP024045ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_（GGGGS）1－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_D30N/E64Q/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号973～975）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号976～978）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024048ヒト_IL15_N4D/D61N/N65D_（GGGGS）1－ヒト_IL15Ra（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15_N4D/D61N/N65D_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号979～981）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2－ヒト_IL15Rα（Sushi）_（GGGGS）1_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号982～984）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024050ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）－空－Fc_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S－Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1－ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5－ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（－）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号985～988）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＯ－２】

鎖２－空_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（配列番号９８９）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＰ】

>ＸＥＮＰ０２４０５１ヒト_ＩＬ１５_Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ（配列番号９９０～９９２）

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（配列番号９９３～９９５）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>ＸＥＮＰ０２４０５２ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ（配列番号９９６～９９８）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ（配列番号９９９～１００１）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>ＸＥＮＰ０２４１１３ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ_（ＧＧＧＧＳ）１－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１００２～１００４）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１００５～１００７）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＱ】

>ＸＥＮＰ０２４３０１ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１００８～１０１０）

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０１１～１０１３）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>ＸＥＮＰ０２４３０６ヒト_ＩＬ１５_Ｄ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ_（ＧＧＧＧＳ）１－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｄ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０１４～１０１６）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_（ＧＧＧＧＳ）１_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０１７～１０１９）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPK
SSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PGK

【図１０４ＡＲ】

>ＸＥＮＰ０２４３４１ヒト_ＩＬ１５_Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ－Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５_Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ－ヒト_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_ｐＩ（－）_等価_Ａ_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０２０～１０２２）

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０２３～１０２５）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>ＸＥＮＰ０２４３４２ヒト_ＩＬ１５（非共有結合、Ｑ１０８Ｅ）－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ（配列番号１０２６～１０２８）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５（非共有結合、Ｑ１０８Ｅ）（配列番号１０２９）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>ＸＥＮＰ０２４３４６ヒト_ＩＬ１５（非共有結合、Ｑ１０８Ｅ）－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ

鎖１－ヒト_ＩＬ１５Ｒα（Ｓｕｓｈｉ）_Ｆｃ（２１６）_ＩｇＧ１_Ｃ２２０Ｓ／ＰＶＡ_／Ｓ２６７Ｋ／Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（配列番号１０３０～１０３２）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鎖２－ヒト_ＩＬ１５（非共有結合、Ｑ１０８Ｅ）（配列番号１０３３）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【図１０４ＡＳ】

>XENP024348IL15（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi）_空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−IL15WT（配列番号1034）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PV
A_/S267K/L368D/K370S（配列番号1035〜1037）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED?EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1038）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024349IL15_Q108E_（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi）_空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q
鎖1−ヒト_IL15Ra（Sushi）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1039〜1041）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED?EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1042）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

鎖3−IL15_Q108E_（非共有結合）（配列番号1043）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>XENP024351 ヒト_IL15（非共有結合、N4D/N65D）−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S

鎖1−IL15（N4D/N65D）（配列番号1044）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M4
28L/N434S（配列番号1045〜1047）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＴ】

>XENP024383IL15_Q108E_（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi）_空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−IL15_Q108E（配列番号1048）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PV
A_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S（配列番号1049〜1051）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHED?EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
鎖3−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L
/N434S（配列番号1052）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024475ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q
鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1053〜1056）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV
EWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1057）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＵ】

>XENP024476ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6−ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）6−ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1058〜1061）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE
SGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV
EWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1062）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024477ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1063〜1066）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQ
VISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKT
HTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYP
SDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1067）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024478ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1068〜1071）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQ
VISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKT
HTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYP
SDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1072）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＶ】

>XENP024479ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q
鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）7−ヒト_IL15（単鎖、N4D/N65D）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1073〜1076）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQ
VISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKT
HTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYP
SDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q
（配列番号1077）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024480ヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）−ヒト_IL15（単鎖）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q
鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）−ヒト_IL15（単鎖）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1078〜1081）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/DPALVHQRP
APPGGGGSGGGGSGGGGSGGG/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV
EWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1082）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＷ】

>XENP024481ヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（30AA_リンカー_変異）−ヒト_IL15（単鎖、Q108E）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1083〜1086）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/DPALVHQRP
APPGGGGSGGGGSGGGGSGGGG/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLE
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV
EWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1087）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP024890IL15_N4D/N65D_（非共有結合）−ヒト_IL15Ra（Sushi）−空−Fc_IgG1_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−IL−15_N4D/N65D（配列番号1088〜1090）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1093）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3−空_Fc（216）_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1094）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＸ】

>XENP25138IL15_D30N/E64Q/N65D_（非共有結合）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S−IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鎖1−IL15_D30N/E64Q/N65D（配列番号1095）

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−ヒト_IL15Ra（Sushi）_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S（配列番号1096〜1098）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPS
DIAVEWESDGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖3−空_Fc（216）_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q（配列番号1099）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

>XENP025938ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5−ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）−空−Fc_Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S−Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鎖1−ヒト_IL15Ra（sushi）_（GGGGS）5−ヒト_IL15_N4D/N65D_（単鎖）−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S（配列番号1100〜1103）

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC
EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDV
SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鎖2−空_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S（配列番号1104〜1108）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ヒト_IL15Ra（sushi）（単鎖）−ヒト_IL15_Fc（216）_IgG1_C220S/PVA_/S267K、図14に対応する

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/NWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG
NVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＡＹ】

空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（単鎖）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q、図16に対応する

鎖1−空−Fc（216）_IgG1_pI（−）_等価_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_（GGGGS）2_IL15Ra（Sushi）_IL15（単鎖）（配列番号1109〜1112）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPSLKCIR/GGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鎖2−空−Fc（216）_IgG1_ISO（+RR）_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q（8927）（配列番号1113）

ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

【図１０４ＡＺ】

ＩＬ−１５およびＩＬ−１５受容体配列−図２に対応する

ヒトＩＬ−１５前駆体配列（配列番号１１１４）

>sp|P40933

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT
ESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS
FVHIVQMFINTS

ヒトＩＬ−１５成熟型配列（配列番号１１１５）

>sp|P40933|49-162

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

ヒトＩＬ−１５Ｒα配列（配列番号１１１６）

>sp|Q13261

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGS
QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLA
CYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL

ヒトＩＬ−１５Ｒα、細胞外ドメイン（配列番号１１１７）

>sp|Q13261|31-205

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
PPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTA
KNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

ヒトＩＬ−１５Ｒα、ｓｕｓｈｉドメイン（配列番号１１１８）

>sp|Q13261|31-95

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

ヒトＩＬ−１５Ｒβ配列（配列番号１１１９）

>sp|P14784

MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE
LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI
SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQ
PLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDV
QKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEI
EACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGA
GEEPRMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRAL
NARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV

ヒトＩＬ−１５Ｒβ、細胞外ドメイン（配列番号１１２０）

>sp|P14784|27-240

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTV
DIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGH
TWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT

【図１０４ＢＡ】

ヒト共通γ鎖（配列番号１１２１）

>sp|P31785

MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWN
SSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQN
LVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRS
RFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLV
TEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

ヒト共通γ鎖、細胞外ドメイン（配列番号１１２２）

>sp|P31785|23-262

LNTTILTPNGNEITTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDND
KVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLEL
NWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWG
SNTSKENPFLFALEA

【図１０４ＢＢ】

リンカー配列－図７に対応する

	配列番号
GGGGS	14
GGGGSGGGGS	15
GGGGSGGGGSGGGGS	16
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	17
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	18
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	19
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20
DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG	21
GKPGS	22
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	23
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	24
GGGES	25

【図１０４ＢＣ】

骨格配列－図９に対応する

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１２３）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１２４）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格２
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１２５）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１２６）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格３
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１２７）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１２８）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCEVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＢＤ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格４
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１２９）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSKGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１３０）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTENEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLEVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格５
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１３１）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDQLTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１３２）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格６
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１３３）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１３４）

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＢＥ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格７
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１３５）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１３６）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格８
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１３７）
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１３８）
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格９
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１３９）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１４０）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＢＦ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１０
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１４１）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１４２）
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１１
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１４３）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１４４）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１２
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１４５）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１４６）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＢＧ】

ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ骨格１３
＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体１（配列番号１１４７）
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG
DVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

＞ＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ単量体２（配列番号１１４８）
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１０４ＢＨ】

実施例２Ａ配列

図２７のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６）（配列番号１１４９）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

図２７のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｐ９７）（配列番号１１５０）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP

図２７のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｐ９７／Ａ９８）（配列番号１１５１）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA

図２８のＩＬ－１５（Ｅ８７Ｃ）（配列番号１１５２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｖ４９Ｃ）（配列番号１１５３）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｌ５２Ｃ）（配列番号１１５４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｅ８９Ｃ）（配列番号１１５５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECCELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｑ４８Ｃ）（配列番号１１５６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELCVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｅ５３Ｃ）（配列番号１１５７）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLCSGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８の
ＩＬ－１５（Ｃ４２Ｓ）（配列番号１１５８）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKSFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

図２８のＩＬ－１５（Ｌ４５Ｃ）（配列番号１１５９）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENLII
LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１０４ＢＩ】

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｃ９７）（配列番号１１６０）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｐ９７／Ｃ９８）（配列番号１１６１）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPC

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｄ９６／Ｃ９７／Ａ９８）（配列番号１１６２）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｓ４０Ｃ）（配列番号１１６３）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｋ３４Ｃ）（配列番号１１６４）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFCRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｇ３８Ｃ）（配列番号１１６５）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ｌ４２Ｃ）（配列番号１１６６）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

図２９のＩＬ－１５Ｒα（ｓｕｓｈｉ－Ａ３７Ｃ）（配列番号１１６７）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【図１０４ＢＪ】

ＩＬ－１５変異配列－図４７に対応する

Ｎ１Ｄ（配列番号１１６８）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ４Ｄ（配列番号１１６９）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ８Ｎ（配列番号１１７０）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ３０Ｎ（配列番号１１７１）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ６１Ｎ（配列番号１１７２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｅ６４Ｑ（配列番号１１７３）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ６５Ｄ（配列番号１１７４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１７５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｎ１Ｄ／Ｄ６１Ｎ（配列番号１１７６）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１０４ＢＫ】

Ｎ１Ｄ／Ｅ６４Ｑ（配列番号１１７７）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ４Ｄ／Ｄ６１Ｎ（配列番号１１７８）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ４Ｄ／Ｅ６４Ｑ（配列番号１１７９）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ８Ｎ／Ｄ６１Ｎ（配列番号１１８０）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ８Ｎ／Ｅ６４Ｑ（配列番号１１８１）
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ（配列番号１１８２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１８３）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｎ１Ｄ／Ｎ４Ｄ／Ｄ８Ｎ（配列番号１１８４）
DWVDVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１８５）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ１Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１８６）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｎ４Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１８７）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【図１０４ＢＬ】

Ｎ１Ｄ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１８８）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ１Ｄ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１８９）
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９０）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ３０Ｎ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９１）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ３０Ｎ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１９２）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｎ６５Ｄ／Ｑ１０８Ｅ（配列番号１１９３）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９４）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ１Ｄ／Ｎ４Ｄ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９５）
DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｄ３０Ｎ／Ｅ６４Ｑ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９６）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Ｎ４Ｄ／Ｄ６１Ｎ／Ｎ６５Ｄ（配列番号１１９７）
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【図１０５】

5201

非Ｘｔｅｎｄ	Xtend	フォーマット	置換
22822	**23504**	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	Q108E
24045	**24306**	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	D30N/E64Q/N65D
22821	23343	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	N65D
23557	24113	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	N4D/N65D
24051	24341	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	N1D/N65D
24052	24301	ＩＬ－１５／Ｒα－ヘテロＦｃ	N1D/N65D
24342	24346	二価ｎｃＩＬ－１５／Ｒα－Ｆｃ	Q108E
24349	24383	ncIL-15/Rα-Fc	Q108E

【図１０６】

XENP	ヘテロ二量体－スキュー変異、鎖１	ヘテロ二量体－スキュー変異、鎖２	ヘテロ二量体収率（%）	CH3 Tm (°C)
12757	なし	なし	52.7	83.1
12758	L368D/K370S	S364K	94.4	76.6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90.2	77.2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95.2	77.5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85.6	80.6
12496	L368E/K370S	S364K	91.5	n.d.
12511	K370S	S364K	59.9	n.d.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59.5	n.d.
12841	K370S	S364K/E357Q	90.4	n.d.
12894	L368E/K370S	S364K	41.0	n.d.
12895	K370S	S364K	49.3	n.d.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73.9	n.d.
12901	K370S	S364K/E357Q	87.9	n.d.

【配列表】

0007142630000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
A61K 38/19 (2006.01)		A61K	38/19	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/416,087
(32)優先日 平成28年11月1日(2016.11.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/443,465
(32)優先日 平成29年1月6日(2017.1.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内
(72)発明者 ラシッド，ルマナ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内
(72)発明者 デスジャルレイス，ジョン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内
(72)発明者 ヴァルマ，ラジャット
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内
(72)発明者 ボンゾン，クリスティーン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１０１６，モンロビア，ウエスト レモン アベニュー １１１，ゼンコア インコーポレイテッド内

審査官 大久保 智之

(56)参考文献 カナダ国特許出願公開第０２９３５５９９（ＣＡ，Ａ１）
国際公開第２０１６／０８６１８９（WO，Ａ２）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １５／００－９０
Ｃ０７Ｋ ４／００－１９／００
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ