(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7075134号
(P7075134)

(45)発行日　令和4年5月25日(2022.5.25)

(24)登録日　令和4年5月17日(2022.5.17)

(51)国際特許分類			FI		
C12N	*15/31*	*(2006.01)*	C12N	15/31	ZNA
C07K	*14/25*	*(2006.01)*	C07K	14/25	
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00	
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z

請求項の数　32　（全303頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-528111(P2019-528111)
(86)(22)出願日　平成29年12月7日(2017.12.7)
(65)公表番号　特表2020-511935(P2020-511935A)
(43)公表日　令和2年4月23日(2020.4.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/065074
(87)国際公開番号　WO2018/106895
(87)国際公開日　平成30年6月14日(2018.6.14)
審査請求日　令和2年12月2日(2020.12.2)
(31)優先権主張番号　62/431,036
(32)優先日　平成28年12月7日(2016.12.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　515238389
モレキュラー テンプレーツ，インク．
ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＴＥＭＰＬＡＴＥＳ，ＩＮＣ．
アメリカ国 テキサス７８７２９ オースティン アンバーグレンブルバード９３０１ スイート１００
(74)代理人　100107984
弁理士　廣田 雅紀
(74)代理人　100102255
弁理士　小澤 誠次
(74)代理人　100096482
弁理士　東海 裕作
(74)代理人　100188352
弁理士　松田 一弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　部位特異的コンジュゲーションのための志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクター足場、及び細胞標的化分子

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）志賀毒素エフェクターポリペプチド；
（ｂ）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる結合領域；及び
（ｃ）前記志賀毒素エフェクターポリペプチドと、前記結合領域との間のリンカーペプチド；
を含む細胞標的化分子であって、
前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸１～２５１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、
前記志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１においてアミノ酸置換Ｓ４５Ｉ、Ｖ５４Ｉ、Ｒ５５Ｌ、Ｉ５７Ｆ、Ｐ５９Ｆ、Ｅ６０Ｔ、Ｅ６１Ｌ、Ｇ１１０Ａ、及びＲ１８８Ａを含み、
前記細胞標的化分子が、異種分子とのコンジュゲーションに適切な官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基を含み、かつ
前記官能基を有する前記アミノ酸残基が、システイン、リジン、ヒスチジン、又は非天然アミノ酸残基である、前記細胞標的化分子。
【請求項２】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１の７５位に対応するアミノ酸残基におけるアスパラギン、配列番号１の１１４位に対応するアミノ酸残基におけるチロシン、配

列番号１の１７０位に対応するアミノ酸残基におけるアルギニン、配列番号１の１７６位に対応するアミノ酸残基におけるアルギニン、及び配列番号１の２０３位に対応するアミノ酸残基におけるトリプトファンを含む、請求項１に記載の細胞標的化分子。
【請求項３】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１においてアミノ酸置換Ｒ２４８Ａ及びＲ２５１Ａを含む、請求項１又は２に記載の細胞標的化分子。
【請求項４】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１においてアミノ酸置換Ｃ２４２Ｓを含む、請求項１～３のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項５】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１において以下のアミノ酸置換のうち少なくとも１つを含む、請求項１～４のいずれかに記載の細胞標的化分子。
Ｙ７７Ｓ及びＥ１６７Ｄ；
【請求項６】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基を含む、請求項１～５のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項７】
リンカーペプチドが、官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基を含む、請求項１～５のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項８】
リンカーペプチド内の異種分子とのコンジュゲーションに適切な官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基をさらに含む、請求項６に記載の細胞標的化分子。
【請求項９】
結合領域が、官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基を含む、請求項１～５のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項１０】
結合領域が、重鎖可変領域（V_H）と軽鎖可変領域（V_L）を含む一本鎖可変断片を含み、かつ前記V_Hと前記V_Lとの間のリンカーが、官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基を含む、請求項９に記載の細胞標的化分子。
【請求項１１】
結合領域が、志賀毒素エフェクターポリペプチドのＣ末端側に位置し、かつ官能基を有する１又は２以上のアミノ酸残基が前記結合領域のＣ末端側に位置する、請求項１～５のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項１２】
官能基を有するアミノ酸残基が、システインである、請求項１～１１のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項１３】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１において以下のアミノ酸置換のうち少なくとも１つを含む、請求項１～６及び８のいずれかに記載の細胞標的化分子。
Ｋ１Ｃ、Ｓ８Ｃ、Ｓ１６Ｃ、Ｓ２２Ｃ、Ｓ３３Ｃ、Ｓ４３Ｃ、Ｓ１４６Ｃ、及びＳ１８６Ｃ；
【請求項１４】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号１においてアミノ酸置換Ｓ８Ｃを含む、請求項１３に記載の細胞標的化分子。
【請求項１５】
官能基を有するアミノ酸残基が、リジン、セレノシステイン、又はピロリン－カルボキシ－リジンである、請求項１～１１のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項１６】
官能基を有するアミノ酸残基が化学反応性基を含む、請求項１～１５のいずれかに記載の細胞標的化分子。

【請求項１７】
志賀毒素エフェクターポリペプチドが、配列番号８６又は１０６を含む、請求項１に記載の細胞標的化分子。
【請求項１８】
リンカーペプチドが、配列番号７５７～７６１及び７６９～７７２のいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の細胞標的化分子。
【請求項１９】
結合領域が、
シングルドメイン抗体断片、一本鎖可変断片、抗体可変断片、相補性決定領域３断片、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド、Ｆｄ断片、抗原結合断片、アルマジロ反復ポリペプチド、フィブロネクチン由来の第１０フィブロネクチンIII型ドメイン、テネイシンIII型ドメイン、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン、リポカリン、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、又はＣ型レクチン様ドメイン足場を含む、請求項１～１８のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項２０】
結合領域が、一本鎖可変断片又はシングルドメイン抗体断片を含む、請求項１９に記載の細胞標的化分子。
【請求項２１】
細胞外標的生体分子が、
Ｂ７－Ｈ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン／ＣＤ１０５、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＣＤ７４、ＥｐＣＡＭ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＬＭＰ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５、Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４／ＴＬＲ４、ＣＤ１０７／Ｍａｃ３、ＣＤ１９５／ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、又はＣＤ２８２／ＴＬＲ２である、請求項１～２０のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項２２】
細胞標的化分子が、官能基を介して異種分子に共有結合で結合している、請求項１～２１のいずれかに記載の細胞標的化分子。
【請求項２３】

異種分子が、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、薬力学的変化をもたらす薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、又はタンパク質－核酸複合体である、請求項２２に記載の細胞標的化分子。

【請求項２４】

異種分子が、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、又はピロロベンゾジアゼピンニ量体である、請求項２２に記載の細胞標的化分子。

【請求項２５】

請求項１～２４のいずれかに記載の細胞標的化分子と、薬学的に許容される賦形剤又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項２６】

請求項１～２４のいずれかに記載の細胞標的化分子をコードするポリヌクレオチド。

【請求項２７】

請求項２６に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項２８】

請求項２６に記載のポリヌクレオチドを含む宿主細胞。

【請求項２９】

治療有効量の請求項１～２４のいずれかに記載の細胞標的化分子又はその医薬組成物を含む、患者における疾患、障害、又は状態の治療剤であって、

前記疾患、障害、又は状態の治療が、前記疾患、障害、又は状態に寄与する標的細胞を選択的に殺滅することを含み、

前記標的細胞が、細胞外標的生体分子を発現する、前記治療剤。

【請求項３０】

疾患、障害、又は状態が、がん、腫瘍、免疫障害、又は微生物感染である、請求項２９に記載の治療剤。

【請求項３１】

患者における疾患、障害又は状態の治療のための医薬品の製造における、請求項１～２４のいずれかに記載の細胞標的化分子又はその医薬組成物の使用であって、

前記疾患、障害、又は状態の治療が、前記疾患、障害、又は状態に寄与する標的細胞を選択的に殺滅することを含み、

前記標的細胞が、細胞外標的生体分子を発現する、前記使用。

【請求項３２】

疾患、障害、又は状態が、がん、腫瘍、免疫障害、又は微生物感染である、請求項３１に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、例えば、細胞標的化分子による送達のためにカーゴ分子を共有結合で連結するためのものなどの、他の分子を連結するための部位特異的アミノ酸残基を含む細胞標的化分子及び／又は細胞標的化分子の成分に関する。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、例えば、細胞標的化分子及び／又は送達用カーゴの特性を変化させる薬剤などの、別の分子とコンジュゲートされていてもよい、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、リンカー及び／又は免疫グロブリン型ポリペプチドを含む。本発明の細胞標的化分子、及びそれらの組成物は、例えば、標的発現細胞へのカーゴの選択的送達のために使用され、並びに遺伝性障害、遺伝的素因、感染症、がん、腫瘍、増殖異常及び／又は免疫障害を含む、様々な疾患、障害及び状態の治療のための診断用及び／又は治療用分子として使用される。

【背景技術】

【０００２】
下記は、本書に記載される本発明の理解に有用でありうる情報を含む。これは、本書で提供される情報のいずれかが、今般記載される若しくは請求される発明に対する先行技術であるか若しくは当該発明に関連すること、又は本書において明示的若しくは暗示的に参照されるいずれかの刊行物若しくは文献が、先行技術であることを認めるものではない。
【０００３】
志賀毒素エフェクターポリペプチドを免疫グロブリンドメイン、リガンド、及び他の標的化部分構造と化合させて、細胞標的化分子を生成することができる（例えば、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドは、１つ又は２つ以上の志賀毒素機能を示すことができる志賀毒素ファミリーの志賀毒素Ａサブユニットメンバーに由来するポリペプチドである（例えば、Cheung M et al., Mol Cancer 9: 28 (2010)、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。志賀毒素Ａサブユニットは、安定しており、変異させても、トランケーションしても、及び／又は他の分子に融合させても、毒素機能を保持することができる（例えば、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。志賀毒素機能は、例えば、細胞内在化を増加させること、定義された一連の十分に特徴付けられている細胞内の区画を経由するエンドソーム区画からサイトゾルへの細胞内経路決定を指示すること、細胞内分解を回避すること、リボソームを触媒的に不活性化すること、並びに細胞静止及び／又は細胞毒性作用を生じさせることを含む。加えて、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、標的療法のための細胞内在化分子における使用に好適なユニークな特性を有することが高く評価されるようになってきた（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。
【０００４】
生物学的コンジュゲートは、例えば、標的化剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び薬力学的変化をもたらす薬剤に生物活性剤を連結することなどによる、治療用又は診断用生物学的分子の開発に有用な形式である。生物学的コンジュゲートには、コンジュゲートの非コンジュゲート成分と比較して、例えば、抗体－薬物コンジュゲートによる薬物の細胞型特異的標的化、又は免疫毒素及びリガンド－毒素融合体による毒素の細胞型特異的標的化などの、新規有用性があることが証明されている。加えて、新規有用性がある及び／又は特性を望ましく向上させる生物学的コンジュゲートを、合理的に設計することができる。コンジュゲートの非コンジュゲート成分と比較して、例えば、薬物動態、薬力学、安全性、耐容性、治療濃度域、溶解度、及び免疫原性の向上などの、特性向上を有するように、生物学的コンジュゲートを設計することができる。
【０００５】
別の薬剤若しくはカーゴとのコンジュゲーション用に最適化された志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む志賀毒素エフェクターポリペプチドコンジュゲート及び細胞標的化分子を有することは、治療用及び／又は診断用生物学的分子を開発するために望ましい。例

えば、分子カーゴとコンジュゲートされている志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子を有することは、それらのカーゴを細胞に標的送達することができる分子を形成するために望ましい。さらに、分子カーゴとコンジュゲートされている志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子を有することは、志賀毒素エフェクターポリペプチドにより指示される明確に定義された細胞内経路を辿ってそれらのカーゴを正確に細胞内に送達することができる分子を形成するために望ましい（例えば、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、及び国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットを参照されたい）。加えて、例えば、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び／又は薬力学的変化をもたらす薬剤などの、薬剤とコンジュゲートされた志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子を有することが望ましい。

【０００６】

通常、生物学的分子は、生物学的分子の官能基及び薬剤若しくはカーゴの官能基、又は代替的に、生物学的分子と薬剤若しくはカーゴとを架橋するように設計されたリンカーの官能基が関与する化学反応を使用して、他の薬剤又はカーゴとコンジュゲートされる。しかし、例えば、コンジュゲーション部位特異性の制御、コンジュゲートの化学量論組成の管理、所望の均一性の獲得、低収率、バッチ間の一貫性、及び対費用効果などの、その有用性を制限する旧来のコンジュゲーション化学反応に関わる複数の問題がある（例えば、Panowski S et al., MAbs 6: 34-45 (2014)を参照されたい）。特に、均一性は、コンジュゲート薬製造の鍵でありうる。なぜなら、均一な産物は、より良好な薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルを一般に有するため、診療所でより良好に機能する可能性が高いからである。例えば、旧来の方法を使用して溶媒露出アミノ酸残基から生成されたタンパク質コンジュゲートは、様々なコンジュゲート化学量論比及び異なる残基位置結合部位を有するコンジュゲートの不均一な混合物をもたらしうる。さらに、生物学的薬物コンジュゲートの重要な品質基準は、販売のための政府の承認に必要とされうる均一性である（例えば、Kim E, Kim K, Biomol Ther 23: 493-509 (2015)；Zhou Q, Kim J, Anticancer Agents Med Chem 15: 828-36 (2015)を参照されたい）。したがって、例えば、限定数の既知残基部位との所望のコンジュゲート化学量論組成でのコンジュゲーションを強いる方法を使用することなどにより、タンパク質性生物学的分子へのコンジュゲーションを制御することが、望ましい。しかし、コンジュゲーションが単一の産物に限定される場合でも、コンジュゲートしていない物質からコンジュゲートを分離する精製は、非効率的であり且つ費用がかかりうる。

【０００７】

当技術分野では、分子全体の特性（例えば、治療有効性、薬物動態、免疫原性、又は脊椎動物への分子の投与後の治療指数）を向上させるために、例えば、標的送達用カーゴ、又は分子を変化させる薬剤などの、様々な分子の簡便な、制御された、且つ対費用効果が高い、部位特異的コンジュゲーションのための上述のものを含む、志賀毒素Ａサブユニット足場及び細胞標的化分子を開発することが必要とされている。例えば、診断及び／又は治療のための細胞標的化分子などの、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを含む生物学的分子の非常に均一な生物学的コンジュゲートを獲得するための簡便で、より低費用の方法を有することは、望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【文献】国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット
国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット
国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット
国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット
国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット
国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット

米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４号明細書
国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレット
国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット
米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書
【非特許文献】
【０００９】
【文献】Cheung M et al., Mol Cancer 9: 28 (2010)
Panowski S et al., MAbs 6: 34-45 (2014)
Kim E, Kim K, Biomol Ther 23: 493-509 (2015)
Zhou Q, Kim J, Anticancer Agents Med Chem 15: 828-36 (2015)
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明は、例えばカーゴ分子などの他の分子を連結するための部位特異的アミノ酸残基を各々が含む、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクター足場（scaffold）、及び細胞標的化分子についての様々な実施形態を提供する。本発明は、例えば特異的システイン又はリジン残基などの部位特異的アミノ酸残基と、直接的に又は間接的にどちらかで、連結されている薬剤又はカーゴを各々が含む、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクター足場、及び細胞標的化分子についての様々な実施形態も提供する。加えて、本発明は、例えば、細胞標的化分子による送達用のカーゴ分子、又は哺乳動物への投与後に細胞標的化分子に所望の特性を付与する、細胞標的化分子を変化させる薬剤などの、他の分子を連結するための、部位特異的結合アミノ酸残基を含む細胞標的化分子の成分を提供する。
【００１１】
本発明は、ユニークな残基及び／又は１つ若しくは２つ以上の異所的なアミノ酸残基を有する志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドであって、各ポリペプチドが、例えば、細胞内在化を促進すること、効率的な細胞内経路決定、触媒活性、及び細胞毒性などの、１つ又は２つ以上の志賀毒素Ａサブユニットエフェクター機能を示すことができる、志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドについての様々な実施形態を提供する。本発明は、ユニークな及び／又は異所的なアミノ酸残基を生じさせる、天然に存在する志賀毒素に対する１つ又は２つ以上の変異を有する志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドであって、各ポリペプチドが１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドについての様々な実施形態を提供する。
【００１２】
細胞標的化結合領域の志賀毒素Ａサブユニット由来ポリペプチドへの連結は、ユニークな及び／又は異所的なアミノ酸残基を、例えば、送達用の分子カーゴ、及び／又は細胞標的化分子の特性を変化させる薬剤などの、他の分子を連結するための結合点として利用することができる、細胞標的化分子の改変を可能にする。したがって、本発明のある特定の細胞標的化分子、及びそれらの組成物を使用して、１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下でカーゴを標的発現細胞型に選択的に送達することができる。加えて、本発明のある特定の細胞標的化分子、及びそれらの組成物を使用して、１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下で標的発現細胞を選択的に殺滅することができる。例えば、本発明のある特定の細胞標的化分子は、サイトゾルに有効に経路決定することができる触媒活性、志賀毒素エフェクターポリペプチドを標的発現細胞の内部に効率的に送達するそれらの能力によって、標的発現細胞に対して強力に細胞毒性でありうる。
【００１３】
本発明のある特定の実施形態は、ユニークな部位及び／又は位置異所的なアミノ酸残基を生じさせる、野生型志賀毒素に対する１つ又は２つ以上の変異を含む、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドである。本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドのユニークな部位及び／又は異所的なアミノ酸残基は、例えば、リンカー、

細胞標的化部分構造、ペプチド、核酸、タンパク質、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び薬力学的変化をもたらす薬剤などの、他の分子の、直接的に又は間接的にどちらかでの、制御された部位特異的結合に使用される。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドは、例えば、細胞内在化を促進すること、効率的な細胞内経路決定、触媒活性、及び細胞毒性などの、１つ又は２つ以上の志賀毒素Ａサブユニットエフェクター機能を示すことができる。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクターポリペプチドのユニークな部位及び／又は異所的なアミノ酸残基を介して別の分子とコンジュゲートされている。本発明は、志賀毒素エフェクターポリペプチドのユニークな部位及び／又は異所的なアミノ酸残基を介して別の分子とコンジュゲートされていてもよい本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子も提供する。加えて、本発明は、そのような志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドを含む様々な細胞標的化分子、及びそれらを含む組成物であって、各分子が志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを標的細胞に送達することができ、志賀毒素Ａサブユニットが標的細胞に侵入することができる、細胞標的化分子、及びそれらを含む組成物を提供する。

【００１４】

本発明のある特定の実施形態は、少なくとも１つの志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド及びリンカーを各々が含む、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場であって、１つのユニークなアミノ酸残基を含む足場である。本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場のユニークなアミノ酸残基は、例えば、細胞標的化部分構造、ペプチド、核酸、タンパク質、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び薬力学的変化をもたらす薬剤などの、他の分子の、直接的に又は間接的にどちらかでの、制御された部位特異的結合に使用される。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場は、例えば、細胞内在化を促進すること、効率的な細胞内経路決定、触媒活性、及び細胞毒性などの、１つ又は２つ以上の志賀毒素Ａサブユニットエフェクター機能を示すことができる。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場は、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場のユニークなアミノ酸残基を介して別の分子とコンジュゲートされる。本発明は、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場のユニークなアミノ酸残基の部位において別の分子とコンジュゲートされていてもよい本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場を含む細胞標的化分子も提供する。加えて、本発明は、そのような志賀毒素エフェクターポリペプチド足場を含む様々な細胞標的化分子であって、各分子が志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを標的細胞に送達することができ、志賀毒素Ａサブユニットが標的細胞に侵入することができる、細胞標的化分子、及びそれらを含む組成物を提供する。

【００１５】

本発明のある特定の実施形態は、例えばリンカー又は細胞標的化結合領域などの、細胞標的化分子の成分であって、各々が、他の分子の、直接的に又は間接的にどちらかでの、制御された部位特異的結合のための、ユニークな部位及び／又は異所的に位置するアミノ酸残基を含む、成分である。ある特定のさらなる実施形態は、細胞標的化結合領域（例えば、免疫グロブリン由来ポリペプチド）であって、各々が、リンカー、細胞標的化部分構造、ペプチド、核酸、タンパク質、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び薬力学的変化をもたらす薬剤などの、他の分子の、直接的に又は間接的にどちらかでの、部位特異的結合のための官能基を有するアミノ酸残基を含む、細胞標的化結合領域である。本発明のある特定の他の実施形態は、他の分子の部位特異的結合のための部位改変型官能基を含むリンカーである。本発明は、そのような成分、例えば、別の分子に連結されていてもよい本発明の細胞標的化結合領域及び／又はリンカーを含む細胞標的化分子も提供する。

【００１６】
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、例えば、細胞標的化分子及び／又は送達用カーゴの特性を変化させる薬剤などの別の分子とコンジュゲートされていてもよい、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクター足場、リンカー及び／又は免疫グロブリン型ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子の志賀毒素Ａサブユニット成分は、例えば、細胞内在化を促進すること、効率的な細胞内経路決定、触媒活性、及び細胞毒性などの、１つ又は２つ以上の志賀毒素Ａサブユニットエフェクター機能を示すことができる。本発明の細胞標的化分子、及びそれらの組成物は、例えば、標的発現細胞へのカーゴの選択的送達のために使用され、並びに遺伝性障害、遺伝的素因、感染症、がん、腫瘍、増殖異常及び／又は免疫障害を含む、様々な疾患、障害及び状態の治療のための診断用及び／又は治療用分子として使用される。
【００１７】
実施形態セット＃１－志賀毒素エフェクターポリペプチド
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーの少なくとも１つのメンバーのＡサブユニットに由来し、ポリペプチド中の他の全てのアミノ酸残基と比べてユニークなアミノ酸残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞内在化を促進すること、細胞侵入後にサイトゾルへの細胞内経路決定を指示すること、リボソームの触媒不活性化、及び細胞毒性から選択される、有意なレベルの１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、異所的である。ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、又は非天然アミノ酸残基である。ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、核酸翻訳過程によって志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ユニークなアミノ酸残基の官能基を介して、例えば、細胞標的化結合領域、リンカー、追加の外在性物質、カーゴ、細胞標的化を変化させる薬剤などの、異種分子と、共有結合で連結される。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、細胞標的化分子を変化させる薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン（zymoxin）、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、及びタンパク質－核酸複合体からなる群から選択される。
【００１８】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、実質的な配列同一性を有する野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸置換を含み、ここで、アミノ酸置換全体の結果として志賀毒素エフェクターポリペプチド中に、志賀毒素エフェクターポリペプチド中の他の全ての残基と比べてユニークなアミノ酸残基が存在することになり、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。用語「実質的な配列同一性」は、同じサイズのアラインされたポリペプチド配列に対して、又はアラインメントが当技術分野において公知のコンピューター相同性プログラムにより行われる場合にはアラインされた配列と比較されたとき、少なくとも約８５％、９０％、９５％、９８％、９９％又はそれを超える同一性を有すること（通常、９２～９９％の同一性を有すること）を意味する。ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、１つ又は２つ以上の置換アミノ酸の１つであり、位置異所的と見なすことができる。位置異所的（Position ectopic）は、ユニークなアミノ酸の位置が、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの全長とアラインメントされたとき、厳密にアラインされた野生型志賀毒素Ａサブユニット又はその断片中のその位置に本来見られるアミノ酸のタイプでないことを意味する。ある特性の他

の実施形態では、ユニークなアミノ酸は、志賀毒素エフェクターポリペプチドと実質的な配列同一性を有する野生型志賀毒素Ａサブユニットに関する本来の位置にあるアミノ酸である。そのユニークさは、同じタイプの１つ又は２つ以上の他のアミノ酸を除去する１つ又は２つ以上のアミノ酸置換に起因する。

【００１９】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ポリペプチドが存在する細胞のゴルジ体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドが存在する細胞の小胞体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドが存在する細胞のサイトゾルへの細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドと直接的に又は間接的に連結されているカーゴで細胞内の経路決定を指示すること、リボソーム機能を阻害すること、リボソームを酵素的に不活性化すること、及び細胞毒性からなる群から選択される、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を示すことができる。

【００２０】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、非天然アミノ酸残基である。

【００２１】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、ポリヌクレオチド翻訳によって、例えば、インビトロでのリボソームの作用によって、又は生細胞、例えば、タンパク質産生に使用される宿主細胞におけるリボソームの作用によって、志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。

【００２２】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの内部に位置する（例えば、内部に位置するアミノ残基は、遊離型の第１級アミン基又はカルボキシル基を有するポリペプチド末端のアミノ酸残基などの、ポリペプチドの末端残基でありえない）。その代わりに、ポリペプチドの内部のアミノ酸残基は、他のアミノ酸残基とのペプチド結合に関与するアミノ基とカルボキシ基の両方を有する。

【００２３】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、及びピロリン－カルボキシ－リジンからなる群から選択される。

【００２４】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～２３２のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。

【００２５】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、その官能基を介して、例えば、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、細胞標的化分子を変化させる薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、及び／又はタンパク質－核酸複合体などの、異種分子と共有結合で連結される。

【００２６】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクターポリペプチドと実質的な配列同一性を有する野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸置換を含み、その結果として、化学反応性基を介した化学的コンジュゲーションに適している位置異所性アミノ酸残基が得られ、この志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。

【００２７】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、実質的な配列同一性を有する野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸置換を含み、１つ又は２つ以上のアミノ酸置換の結果として、コンジュゲーションに利用可能な位置異所性アミノ酸残基が得られ、この志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ポリペプチドが存在する細胞のゴルジ体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドが存在する細胞の小胞体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドが存在する細胞のサイトゾルへの細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチドと直接的に又は間接的に連結されているカーゴで細胞内の経路決定を指示すること、リボソーム機能を阻害すること、リボソームを酵素的に不活性化すること、及び細胞毒性からなる群から選択される、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を示すことができる。

【００２８】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、非天然アミノ酸残基である。

【００２９】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、ポリヌクレオチド翻訳によって、例えば、インビトロでのリボソームの作用によって、又は生細胞におけるリボソームの作用によって、志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。

【００３０】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの内部に位置する。

【００３１】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、及びピロリン－カルボキシ－リジンからなる群から選択される。

【００３２】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～１２４のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。

【００３３】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、その官能基を介して、例えば、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、細胞標的化分子を変化させる薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、及び／又はタンパク質－核酸複合体などの、異種分子と共有結合で連結されている。

【００３４】

ある特定のさらなる実施形態では、位置異所性アミノ酸残基は、その官能基を介して、例えば、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、細胞標的化分子を変化させる薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、及び／又はタンパク質－核酸複合体などの、異種分子と共有結合で連結されている。

【００３５】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～８４、８３０、８３２、及び１１０９～１１４０のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。

【００３６】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（１）志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットに由来するポリペプチドであり、及び（２）官能基を有するアミノ酸残基を含み、該アミノ酸残基は、官能基を介して、志賀毒素に対して異種である異種分子と共有結合で連結されている。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、アミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、及びピロリン－カルボキシ－リジンである。ある特定のさらなる実施形態では、アミノ酸残基は、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対して異所性であり、これは、アミノ酸残基が、野生型志賀毒素中のその位置で天然に見出されないことを意味する。ある特定のさらなる実施形態では、アミノ酸残基は、非天然であり、これは、アミノ酸が２０種の通常のアミノ酸の１つでないことを意味する。ある特定のさらなる実施形態では、アミノ酸残基は、核酸翻訳によって志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～８４、８３０、８３２、及び１１０９～１１４０のいずれか１つで示されるポリペプチドを含むか、又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、エンドソーム区画からゴルジ、小胞体、及び／又はサイトゾル区画への、有意な細胞内の経路決定を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１０，０００ピコモル濃度若しくはそれ未満のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を、及び／又は有意なレベルの志賀毒素触媒活性を、示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、細胞の表面と物理的にカップリングされている少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、細胞標的化ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化ポリペプチドは、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体（ｓｄＡｂ，single-domain antibody）断片、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ，immunoglobulin new antigen receptor）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ，single-chain variable fragment）、抗体可変断片（Ｆｖ，variable fragment）、相補性決定領域３（ＣＤＲ３，complementary determining region 3）断片、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ，small modular immunopharmaceutical）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ，antigen-binding fragment）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ，Armadillo repeat polypeptide）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３，fibronectin-derived 10thfibronectin type III domain）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３，tenascin type III domain）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ，low-density-lipoprotein-receptor-derived A-domain）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－

７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフ（配列番号１１４２として開示される「ＫＤＥＬ」）を含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。生体分子標的発現細胞への本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与である、ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリ

ペプチドは、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するＡサブユニットに対する、志賀毒素エフェクターポリペプチドの酵素活性を変化させる変異を含み、変異は、例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３又は配列番号４におけるＡ２３１Ｅ、Ｎ７５Ａ、Ｙ７７Ｓ、Ｙ１１４Ｓ、Ｅ１６７Ｄ、Ｒ１７０Ａ、Ｒ１７６Ｋ及び／又はＷ２０３Ａなどの、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、触媒活性を低下させるか又は除去するが、例えば細胞内在化を誘導すること及び／又は細胞内経路決定を指示することなどの、少なくとも１つの他の志賀毒素エフェクター機能を保持する、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性を低下させるか又は除去する。

【００３７】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（１）志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットに由来するポリペプチドであり、及び（２）官能基を有する異所性アミノ酸残基を含み、該アミノ酸残基は、志賀毒素に対して異種である異種分子への官能基を介した化学的コンジュゲーションに適したものであり、この志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、塩基性及び／又は強求核性アミノ酸残基であり、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、又はピロリン－カルボキシ－リジンであってもよい。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、非天然であり、これは、アミノ酸が２０種の通常のアミノ酸の１つでないことを意味する。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、核酸翻訳によって志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～８４、８３０、８３２、及び１１０９～１１４０のいずれか１つで示されるポリペプチドを含むか、又はそのようなポリペプチドから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、エンドソーム区画からゴルジ、小胞体、及び／又はサイトゾル区画への、有意な細胞内の経路決定を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を、及び／又は有意なレベルの志賀毒素触媒活性を、示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、異所性アミノ酸残基を介して異種分子と連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、細胞の表面と物理的にカップリングされている少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、細胞標的化ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化ポリペプチドは、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチ

ン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファーフェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（

配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。標的発現細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与である、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの、ある特定の実施形態については、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するＡサブユニットに対する、志賀毒素エフェクターポリペプチドの酵素活性を変化させる変異を含み、変異は、例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３又は配列番号４におけるＡ２３１Ｅ、Ｎ７５Ａ、Ｙ７７Ｓ、Ｙ１１４Ｓ、Ｅ１６７Ｄ、Ｒ１７０Ａ、Ｒ１７６Ｋ及び／又はＷ２０３Ａなどの、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、触媒活性を低下させるか又は除去するが、例えば細胞内在化を誘導すること及び／又は細胞内経路決定を指示することなどの、少なくとも１つの他の志賀毒素エフェクター機能を保持する、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性を低下させるか又は除去する。

【００３８】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットに由来するポリペプチドであり、及び官能基を有する内部の異所性アミノ酸残基を含み、該アミノ酸残基は、志賀毒素に対して異種である異種分子への官能基を介した化学的コンジュゲーションに適したものであり、この志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。内部のとは、単一の連続したポリペプチド内のアミノ末端残基もカルボキシ末端残基も表さない位置に組み込まれている異所性アミノ酸残基を指す。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、塩基性及び／又は強求核性アミノ酸残基であり、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、又はピロリン－カルボキシ－リジンであってもよい。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、非天然であり、これは、アミノ酸が２０種の通常のアミノ酸の１つでないことを意味する。ある特定のさらなる実施形態では、異所性アミノ酸残基は、核酸翻訳によって志賀毒素エフェクターポリペプチドに組み込まれうる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号５～８４、８３０、８３２、及び１１０９～１１４０のいずれか１つで示されるポリペプチドを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、エンドソーム区画からゴルジ、小胞体、及び／又はサイトゾル区画への、有意な細胞内の経路決定を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を、及び／又は有意なレベルの志賀毒素触媒活性を、示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、異所性アミノ酸残基を介して異種分子と連結される。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、細胞の表面と物理的にカップリングされた少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、細胞標的化ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化ポリペプチドは、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイ

ン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、ＶＮＡＲ断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１

１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。標的発現細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチドの投与である、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの、ある特定の実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するＡサブユニットに対する、志賀毒素エフェクターポリペプチドの酵素活性を変化させる変異を含み、変異は、例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３又は配列番号４におけるＡ２３１Ｅ、Ｎ７５Ａ、Ｙ７７Ｓ、Ｙ１１４Ｓ、Ｅ１６７Ｄ、Ｒ１７０Ａ、Ｒ１７６Ｋ及び／又はＷ２０３Ａなどの、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、触媒活性を低下させるか又は除去するが、例えば細胞内在化を誘導すること及び／又は細胞内経路決定を指示することなどの、少なくとも１つの他の志賀毒素エフェクター機能を保持する、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性を低下させるか又は除去する。

【００３９】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、当業者に公知のリンカーと融合される。

【００４０】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる結合領域と、直接的に又は間接的にどちらかで、融合される。

【００４１】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、カルボキシ末端を有する志賀毒素Ａ１断片由来領域をさらに含み、Ａ１断片領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフをさらに含む（例えば国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素Ａ１断片領域のカルボキシ末端のカルボキシ末端側に位置する分子部分構造をさらに含む（例えば、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【００４２】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つの挿入された又は埋め込まれた異種Ｔ細胞エピトープをさらに含む（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフ

レットを参照されたい）。
【００４３】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、脱免疫化される。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、脊索動物への投与後、例えば野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、配列番号１～３を参照されたい）などの、参照分子と比較して、抗原性及び／又は免疫原性の可能性の低下を示す。
【００４４】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つ、２つ又は３つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域をさらに含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つの挿入された又は埋め込まれた異種エピトープと重複しない、少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域をさらに含む（例えば、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号１又は配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１又は配列番号２の２７～３７、配列番号１又は配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５３～６６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８、配列番号３の２４０～２６０、配列番号１又は配列番号２の２４３～２５７、配列番号１又は配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、配列番号１又は配列番号２の２８５～２９３、配列番号１又は配列番号２の４～３３、配列番号１又は配列番号２の３４～７８、配列番号１又は配列番号２の７７～１０３、配列番号１又は配列番号２の１２８～１６８、配列番号１又は配列番号２の１６０～１８３、配列番号１又は配列番号２の２３６～２５８、及び配列番号１又は配列番号２の２７４～２９３、並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊を含む。ある特定のさらなる実施形態では、少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ及び／又はエピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のカルボキシ末端トランケーションである破壊はない。
【００４５】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する変異であって、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットアミノ酸残基：Ｌ４９、Ｄ１９７、Ｄ１９８、Ｒ２０４及びＲ２０５の群から選択される、Ｂ細胞免疫原性アミノ酸残基の変異をさらに含む。
【００４６】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（ｉ）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ii）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１

若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される、内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域を破壊する、埋め込まれた又は挿入された異種Ｔ細胞エピトープをさらに含む。

【００４７】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する変異であって、（ｉ）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ii）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域における変異をさらに含む。

【００４８】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットの群から選択される、少なくとも１つの内在性エピトープ領域の破壊をさらに含む。

【００４９】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、又は９つ以上の内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊をさらに含む（例えば、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【００５０】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する複数のアミノ酸残基置換を含む、１つ又は２つ以上の内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域をさらに含む（例えば、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【００５１】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する、内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域における複数のアミノ酸残基置換を含む、少なくとも１つ、２つ、３つ、又は４つの破壊をさらに含む（例えば、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【００５２】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒

素Ａサブユニットに対する少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、又は９つ以上のアミノ酸残基置換を含む少なくとも１つの破壊をさらに含み、ここで、少なくとも１つの置換は、配列番号１又は配列番号２の１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１２、配列番号１又は配列番号２の３３、配列番号１又は配列番号２の４３、配列番号１又は配列番号２の４４、配列番号１又は配列番号２の４５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４６、配列番号１又は配列番号２の４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４９、配列番号１又は配列番号２の５０、配列番号１又は配列番号２の５１、配列番号１又は配列番号２の５３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５４、配列番号１又は配列番号２の５５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５９、配列番号１又は配列番号２の６０、配列番号１又は配列番号２の６１、配列番号１又は配列番号２の６２、配列番号１又は配列番号２の８４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９６、配列番号１又は配列番号２の１０４、配列番号１又は配列番号２の１０５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１０７、配列番号１又は配列番号２の１０８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１０９、配列番号１又は配列番号２の１１０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４７、配列番号１又は配列番号２の１５４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１７９、配列番号１又は配列番号２の１８０、配列番号１又は配列番号２の１８１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８４、配列番号１又は配列番号２の１８５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８６、配列番号１又は配列番号２の１８７、配列番号１又は配列番号２の１８８、配列番号１又は配列番号２の１８９、配列番号３の１９７、配列番号１又は配列番号２の１９８、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、配列番号１又は配列番号２の２４７、配列番号３の２４７、配列番号１又は配列番号２の２４８、配列番号３の２５０、配列番号１又は配列番号２の２５１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の２６４、配列番号１又は配列番号２の２６５、及び配列番号１又は配列番号２の２８６、並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等のアミノ酸残基からなる群から選択される本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットアミノ酸残基に存在してもよい。ある特定のさらなる実施形態では、少なくとも２つの破壊各々は、配列番号１又は配列番号２の１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１、配列番号１又は配列番号２の３３、配列番号１又は配列番号２の４３、配列番号１又は配列番号２の４５、配列番号１又は配列番号２の４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４８、配列番号１又は配列番号２の４９、配列番号１又は配列番号２の５３、配列番号１又は配列番号２の５５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５９、配列番号１又は配列番号２の６０、配列番号１又は配列番号２の６１、配列番号１又は配列番号２の６２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１０９、配列番号１又は配列番号２の１１０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１７９、配列番号１又は配列番号２の１８０、配列番号１又は配列番号２の１８１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８４、配列番号１又は配列番号２の１８５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８６、配列番号１又は

配列番号２の１８７、配列番号１又は配列番号２の１８８、配列番号１又は配列番号２の１８９、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、配列番号１又は配列番号２の２４７、配列番号３の２４７、配列番号３の２５０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の２６４、配列番号１又は配列番号２の２６５、及び配列番号１又は配列番号２の２８６、並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等のアミノ酸残基からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する、少なくとも１つのアミノ酸残基置換を含む。

【００５３】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（ｉ）少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ii）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ及び／又はエピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のカルボキシ末端トランケーションである破壊がない、配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる群から選択される、少なくとも３つの、内在性の、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊をさらに含む。

【００５４】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも２つの、内在性の、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊をさらに含み、ここで、各破壊は、１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含み、内在性の、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域は、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１又は配列番号２の２７～３７、配列番号１又は配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５３～６６、及び志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される。

【００５５】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＤからＡへの、ＤからＧへの、ＤからＶへの、ＤからＬへの、ＤからＩへの、ＤからＦへの、ＤからＳへの、ＤからＱへの、ＤからＭへの、ＤからＲへの、ＥからＡへの、ＥからＧへの、ＥからＶへの、ＥからＬへの、ＥからＩへの、ＥからＦへの、ＥからＳへの、ＥからＱへの、ＥからＮへの、ＥからＤへの、ＥからＭへの、ＥからＲへの、ＦからＡへの、ＦからＧへの、ＦからＶへの、ＦからＬへの、ＦからＩへの、ＧからＡへの、ＧからＰへの、ＨからＡへの、ＨからＧへの、ＨからＶへの、ＨからＬへの、ＨからＩへの、ＨからＦへの、ＨからＭへの、ＩからＡへの、ＩからＶへの、ＩからＧへの、ＩからＣへの、ＫからＡへの、ＫからＧへの、ＫからＶへの、ＫからＬへの、ＫからＩへの、ＫからＭへの、ＫからＨへの、ＬからＡへの、ＬからＶへの、ＬからＧへの、ＬからＣへの、ＮからＡへの、ＮからＧへの、ＮからＶへの、ＮからＬへの、ＮからＩへの、ＮからＦへの、ＰからＡへの、ＰからＧへの、ＰからＦへの、ＲからＡへの、ＲからＧへの、ＲからＶへの、ＲからＬへの、ＲからＩへの、ＲからＦへの、ＲからＭへの、ＲからＱへの、ＲからＳへの、ＲからＫへの、ＲからＨへの、ＳからＡへの、ＳからＧへの、ＳからＶへの、ＳからＬへの、Ｓ

からＩへの、ＳからＦへの、ＳからＭへの、ＴからＡへの、ＴからＧへの、ＴからＶへの、ＴからＬへの、ＴからＩへの、ＴからＦへの、ＴからＭへの、ＴからＳへの、ＶからＡへの、ＶからＧへの、ＹからＡへの、ＹからＧへの、ＹからＶへの、ＹからＬへの、ＹからＩへの、ＹからＦへの、ＹからＭへの、及びＹからＴへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含む、少なくとも１つの破壊をさらに含む。ある特定のさらなる実施形態では、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換は、ＤからＡへの、ＤからＧへの、ＤからＶへの、ＤからＬへの、ＤからＩへの、ＤからＦへの、ＤからＳへの、ＤからＱへの、ＥからＡへの、ＥからＧへの、ＥからＶへの、ＥからＬへの、ＥからＩへの、ＥからＦへの、ＥからＳへの、ＥからＱへの、ＥからＮへの、ＥからＤへの、ＥからＭへの、ＥからＲへの、ＧからＡへの、ＨからＡへの、ＨからＧへの、ＨからＶへの、ＨからＬへの、ＨからＩへの、ＨからＦへの、ＨからＭへの、ＫからＡへの、ＫからＧへの、ＫからＶへの、ＫからＬへの、ＫからＩへの、ＫからＭへの、ＫからＨへの、ＬからＡへの、ＬからＧへの、ＮからＡへの、ＮからＧへの、ＮからＶへの、ＮからＬへの、ＮからＩへの、ＮからＦへの、ＰからＡへの、ＰからＧへの、ＰからＦへの、ＲからＡへの、ＲからＧへの、ＲからＶへの、ＲからＬへの、ＲからＩへの、ＲからＦへの、ＲからＭへの、ＲからＱへの、ＲからＳへの、ＲからＫへの、ＲからＨへの、ＳからＡへの、ＳからＧへの、ＳからＶへの、ＳからＬへの、ＳからＩへの、ＳからＦへの、ＳからＭへの、ＴからＡへの、ＴからＧへの、ＴからＶへの、ＴからＬへの、ＴからＩへの、ＴからＦへの、ＴからＭへの、ＴからＳへの、ＹからＡへの、ＹからＧへの、ＹからＶへの、ＹからＬへの、ＹからＩへの、ＹからＦへの、及びＹからＭへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される。

【００５６】

ある特定の実施形態では、少なくとも１つの破壊は、Ｋ１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＨへの、Ｔ４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｄ６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ及びＲへの、Ｓ８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｓ９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｋ１１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＨへの、Ｔ１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ、Ｓ及びＫへの、Ｓ１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｓ３３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＣへの、Ｓ４３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｇ４４のＡ又はＬへの、Ｓ４５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｔ４５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｇ４６のＡ及びＰへの、Ｄ４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｍ及びＱへの、Ｎ４８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｍ及びＦへの、Ｌ４９のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｙ４９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＴへの、Ｆ５０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ及びＴへの、Ａ５１の、Ｄ５３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｖ５４のＡ、Ｇ、Ｉ及びＬへの、Ｒ５５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｇ５６のＡ及びＰへの、Ｉ５７のＡ、Ｇ、Ｖ及びＭへの、Ｌ５７のＡ、Ｖ、Ｃ、Ｇ、Ｍ及びＦへの、Ｄ５８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｐ５９のＡ、Ｇ及びＦへの、Ｅ６０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ、Ｎ、Ｄ、Ｍ、Ｔ及びＲへの、Ｅ６１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ、Ｎ、Ｄ、Ｍ及びＲへの、Ｇ６２のＡへの、Ｒ８４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｖ８８のＡ及びＧへの、Ｉ８８のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｄ９４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｓ９６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ１０４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＮへの、Ａ１０５のＬへの、Ｔ１０７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＰへの、Ｓ１０７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＰへの、Ｌ１０８のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｓ１０９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ１０９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｇ１１０のＡへの、Ｓ１１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１１１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ及びＴへの、Ｓ１１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１４１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｇ１４７のＡへの、Ｖ１５４のＡ及びＧへの、Ｒ１７９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｔ１８０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｔ１８

１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｄ１８３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｄ１８４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｌ１８５のＡ、Ｇ、Ｖ及びＣへの、Ｓ１８６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｇ１８７のＡへの、Ｒ１８８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｓ１８９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１９７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｄ１９８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｒ２０４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２０５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｓ２４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｙ２４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｒ２４８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２５０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２５１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｄ２６４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｇ２６４のＡへの、並びにＴ２８６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含む。

【００５７】

ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子を発現する標的発現細胞に細胞標的化分子の成分としての本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを投与すると、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞死を引き起こすことができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的生体分子陽性細胞である。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子の成分としての本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞に導入されたときに３００ｎＭ以下の半最大阻害濃度（ＣＤ５０）値で細胞毒性を示すことができ、及び／又は有意なレベルの志賀毒素細胞毒性を示すことができる。

【００５８】

実施形態セット＃２－志賀毒素エフェクターポリペプチド足場

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、ｉ）志賀毒素エフェクターポリペプチド及びii）追加のタンパク質性構造を含み、追加のタンパク質性（proteinacoues）構造は、志賀毒素エフェクターポリペプチド中に存在しないアミノ酸残基、例えば、ユニークなアミノ酸残基、及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分（本書では志賀毒素エフェクターポリペプチド領域若しくは志賀毒素エフェクター領域とも称される）にとってユニークな官能基を有するアミノ酸残基を含む。志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーの少なくとも１つのメンバーのＡサブユニットに由来し、志賀ホロトキシンのいかなる細胞標的化ドメインも、志賀毒素Ｂサブユニットいかなる部分も含む必要がない。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、細胞内在化を促進すること、細胞侵入後にサイトゾルへの細胞内経路決定を指示すること、リボソームを触媒不活性化、及び細胞毒性から選択される、有意なレベルの１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。

【００５９】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、（ｉ）ユニークなアミノ酸を有し、志賀毒素エフェクターポリペプチドを含まないタンパク質性構造と、（ii）ユニークなアミノ酸を含まず、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる志賀毒素エフェクターポリペプチドとを含み、タンパク質性構造と志賀毒素エフェクターポリペプチドは、共有結合で互いに連結されている。

【００６０】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、ポリペプチド足場が存在する細胞のゴルジ体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリ

ペプチド足場が存在する細胞の小胞体への細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチド足場が存在する細胞のサイトゾルへの細胞内の経路決定を指示すること、ポリペプチド足場と直接的に又は間接的に連結されているカーゴで細胞内の経路決定を指示すること、リボソーム機能を阻害すること、リボソームを酵素的に不活性化すること、及び細胞毒性からなる群から選択される、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクター機能を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を示すことができる。

【００６１】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、非天然アミノ酸残基である。

【００６２】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、ポリヌクレオチド翻訳によって、例えば、インビトロでのリボソームの作用によって、又は生細胞におけるリボソームの作用によって、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場に組み込まれうる。

【００６３】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の内部に位置する。

【００６４】

ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、セレノシステイン、及びピロリン－カルボキシ－リジンからなる群から選択される。

【００６５】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７６２～７６７のいずれか１つを含むか、又はそれから本質的になる。

【００６６】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定の実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、システイン、ヒスチジン、リジン、又は通常でない／非天然アミノ酸残基である。ある特定のさらなる実施形態では、ユニークなアミノ酸残基は、核酸翻訳過程によって志賀毒素エフェクターポリペプチド足場に組み込まれうる。

【００６７】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定の実施形態では、追加のタンパク質性構造は、志賀毒素エフェクターポリペプチドと融合される。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、核酸翻訳によって産生されうる。

【００６８】

ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、ユニークなアミノ酸残基の官能基を介して、例えば、細胞標的化結合領域、リンカー、追加の外在性物質、カーゴ、細胞標的化を変化させる薬剤などの、異種分子と、共有結合で連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、抗生物質、抗原、抗原性物質、細胞毒性薬剤、放射性核種、細胞標的化分子を変化させる薬剤、検出促進剤、色素、Ｔ細胞エピトープ、フルオロフォア、免疫原、免疫原性物質、酵素、ジモキシン、脂質、ポリマー、ポリエチレングリコール、血清アルブミン結合剤、小分子化学療法剤、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、核酸、及びタンパク質－核酸複合体からなる群から選択される。

【００６９】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択される。

【００７０】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、ｉ）本発

明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及びii）リンカーを含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、リンカーをさらに含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７５７～７６１のいずれか１つから選択されるリンカーをさらに含む。

【００７１】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定の実施形態では、リンカーは、志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端と融合しているペプチド又はポリペプチドを含む。

【００７２】

ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、１つだけのシステイン、リジン、セレノシステイン、及び／又はピロリン－カルボキシ－リジンを含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場内の志賀毒素エフェクターポリペプチドの外部に存在する単一の、ユニークなシステイン又はリジン残基があることを条件に、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７５７～７６１のいずれか１つから選択されるリンカーをさらに含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７６２～７６７のいずれか１つを含むか、又はそれから本質的になる。

【００７３】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、当業者に公知のリンカーと融合される。

【００７４】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる結合領域と、直接的に又は間接的にどちらかで、融合される。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場のカルボキシ末端と融合される。

【００７５】

ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、エンドソーム区画からゴルジ、小胞体、及び／又はサイトゾル区画への、有意な細胞内の経路決定を示すことができる。

【００７６】

ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、１０，０００ピコモル濃度以下のＩＣ５０値でリボソーム阻害活性を、及び／又は有意なレベルの志賀毒素触媒活性を、示すことができる。

【００７７】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定の実施形態については、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、細胞の表面と物理的にカップリングされている少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、細胞標的化ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化ポリペプチドは、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロ

ブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、ＶＮＡＲ断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態については、異種分子は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。生体分子標的発現細胞への本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の投与である、ある特定のさらなる実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００７８】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するＡサブユニットに対する、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の酵素活性を変化させる変異

を含み、変異は、例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３又は配列番号４における
Ａ２３１Ｅ、Ｎ７５Ａ、Ｙ７７Ｓ、Ｙ１１４Ｓ、Ｅ１６７Ｄ、Ｒ１７０Ａ、Ｒ１７６Ｋ及び／又はＷ２０３Ａなどの、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、触媒活性を低下させるか又は除去するが、例えば細胞内在化を誘導すること及び／又は細胞内経路決定を指示することなどの、少なくとも１つの他の志賀毒素エフェクター機能を保持する、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の細胞毒性を低下させるか又は除去する。

【００７９】

実施形態セット＃３－細胞標的化分子

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）本発明の及び／又は上記の志賀毒素エフェクターポリペプチドと、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化剤又は細胞標的化結合領域とを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、コンジュゲートされている部分構造を含む。ある特定のさらなる実施形態では、コンジュゲートされている部分構造は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン

抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定の実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、配列番号７７３～８１７、８３５～８３７、及び１１０５～１１０８のいずれか１つで示されるポリペプチドを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８０】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）毒素エフェクタータンパク質と、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化剤又は細胞標的化結合領域とを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、配列番号７５７～７６１及び７６８～７７２のいずれか１つのリンカーを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択

される部分構造を含む、コンジュゲートされている分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベータ－カテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、配列番号７３～８１７、８３５～８３７、及び８４４～１１０８のいずれか１つで示されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、

ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８１】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）配列番号１～９２、８３０、８３２、及び１１０９～１１４０のいずれか１つで示されるポリペプチドを含むタンパク質性成分と、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化剤又は細胞標的化結合領域とを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、コンジュゲートされている部分構造を含む。ある特定のさらなる実施形態では、コンジュゲートされている部分構造は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、$V_{NA}R$断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作され

たあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、配列番号７７３～８１７、８３５～８３７、及び１１０５～１１０８のいずれか１つで示されるポリペプチドから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（

配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８２】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）いかなるシステイン残基も含まない志賀毒素エフェクターポリペプチドと、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化結合領域と、（３）連続したポリペプチドを形成するために志賀毒素エフェクターポリペプチドと細胞標的化結合領域の間に融合されているタンパク質性リンカーとを含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、１つ又は２つ以上のシステイン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、配列番号７５７～７６０のいずれか１つからなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、１つ又は２つ以上のシステイン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、配列番号８０７～８０８及び８１２～８１３のいずれか１つのアミノ酸２６９～４９９、配列番号８１４～８１５及び８１８～８２９のいずれか１つのアミノ酸２６９～５１９、並びに配列番号８１６～８１７のいずれか１つのアミノ酸２６８～３８６からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号７２１～７５６のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、１つだけの遊離システイン残基（すなわち、異種分子とのコンジュゲーションに利用可能なユニークなシステイン残基）を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、システイン残基と、直接的に又は間接的にどちらかで、共有結合で連結されている異種分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ

２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定の実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化

分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８３】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）いかなるシステイン及び／又はセレノシステイン残基も含まない志賀毒素エフェクターポリペプチドと、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化結合領域と、（３）連続したポリペプチドを形成するために志賀毒素エフェクターポリペプチドと細胞標的化結合領域の間に融合されているタンパク質性リンカーとを含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、１つ又は２つ以上のセレノシステイン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、１つ又は２つ以上のセレノシステイン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号７２１～７５６のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、１つだけのセレノシステイン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、セレノシステイン残基と、直接的に又は間接的にどちらかで、共有結合で連結されている異種分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、$V_{NA}R$断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰ

ＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファーフェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定の実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８４】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）いかなるリジン残基も含まない志賀毒素エフェクターポリペプチドと、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化結合領域と、（３）連続したポリペプチドを形成するために志賀毒素エフェクターポリペプチドと細胞標的化結合領域の間に融合され

ているタンパク質性リンカーとを含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、１つ又は２つ以上のリジン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、配列番号７５７～７６１及び７７１～７７２のいずれか１つからなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、１つ又は２つ以上のリジン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、配列番号８０７～８０８及び８１２～８１３のいずれか１つのアミノ酸２６９～４９９、配列番号８１４～８１５及び８１８～８２９のいずれか１つのアミノ酸２６９～５１９、並びに配列番号８１６～８１７のいずれか１つのアミノ酸２６８～３８６からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号２３３～７２０のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、１つだけのリジン残基（すなわち、異種分子とのコンジュゲーションに利用可能なユニークなリジン残基）を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、リジン残基と、直接的に又は間接的にどちらかで、共有結合で連結されている異種分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、Ｃ

Ｄ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、ＣＤ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定の実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８５】

ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、（１）いかなるリジン及び／又はピロリン－カルボキシ－リジン残基も含まない志賀毒素エフェクターポリペプチドと、（２）少なくとも１つの細胞外標的生体分子に特異的に結合することができる細胞標的化結合領域と、（３）連続したポリペプチドを形成するために志賀毒素エフェクターポリペプチドと細胞標的化結合領域の間に融合されているタンパク質性リンカーとを含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、１つ又は２つ以上のピロリン－カルボキシ－リジン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、リンカーは、配列番号７５７～７６１及び７７１～７７２のいずれか１つからなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、１つ又は２つ以上のピロリン－カルボキシ

－リジン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、配列番号８０７～８０８及び８１２～８１３のいずれか１つのアミノ酸２６９～４９９、配列番号８１４～８１５及び８１８～８２９のいずれか１つのアミノ酸２６９～５１９、並びに配列番号８１６～８１７のいずれか１つのアミノ酸２６８～３８６からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号２３３～７２０のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、１つだけのピロリン－カルボキシ－リジン残基（すなわち、異種分子とのコンジュゲーションに利用可能なユニークなピロリン－カルボキシ－リジン残基）を含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ピロリン－カルボキシ－リジン残基と、直接的に又は間接的にどちらかで、共有結合で連結されている異種分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、異種分子は、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質、及び検出促進剤からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、相補性決定領域３断片（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ＣＤ２０、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ７９、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＨＥＲ２／ｎｅｕ／ＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＢ２、前立腺特異的膜抗原、Ｃｒｉｐｔｏ、エンドグリン、線維芽細胞活性化タンパク質、Ｌｅｗｉｓ－Ｙ、ＣＤ１９、ＣＤ２１、ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素IX、葉酸結合タンパク質、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ガングリオシドＧＭ２、ガングリオシドＬｅｗｉｓ－Ｙ２、ＶＥＧＦＲ、アルファＶベータ３、アルファ５ベータ１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、Ｅｒｂ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＣＤ６４、メソセリン、ＢＲＣＡ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－１、ＭＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－１／２、ＢＡＧＥ、ＲＡＧＥ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤＫ－４、ベーターカテニン、ＭＵＭ－１、カスパーゼ－８、ＫＩＡＡ０２０５、ＨＰＶＥ６、ＳＡＲＴ－１、ＰＲＡＭＥ、癌胎児抗原、前立腺特異的抗原、前立腺幹細胞抗原、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ、ＥｐｈＡ２、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、ＭＵＣ１、ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ｇｐ１００、チロシナーゼ関連抗原、ヒトチロシナーゼ関連タンパク質１、ＨＰＶ－Ｅ７、エプスタイン・バーウイルス抗原、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、アルファ－フェトプロテイン抗原、１７－Ａ１、膀胱腫瘍抗原、ＳＡＩＬ、ＣＤ３８、ＣＤ１５、ＣＤ２３、ＣＤ５３、ＣＤ８８、ＣＤ１２９、ＣＤ１８３、ＣＤ１９１、ＣＤ１９３、ＣＤ２４４、ＣＤ２９４、ＣＤ３０５；Ｃ３ＡＲ、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、ｍｒｐ－１４、シグレック－８、シグレック－１０、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ１３、ＣＤ４４、Ｃ

Ｄ５４、ＣＤ６３、ＣＤ６９、ＣＤ１２３、ＴＬＲ４、ＦｃｅＲＩａ、ＩｇＥ、ＣＤ１０７ａ、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ１４、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１０５、ＣＤ１１５、Ｆ４／８０、ＩＬＴ－３、ガレクチン－３、ＣＤ１１ａ－ｃ、ＧＩＴＲＬ、ＭＨＣクラスII、ＣＤ２８４－ＴＬＲ４、ＣＤ１０７－Ｍａｃ３、ＣＤ１９５－ＣＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＤ１６／３２、ＣＤ２８２－ＴＬＲ２、及び前述のもののいずれかのあらゆる免疫原性断片からなる群から選択される、細胞外標的生体分子と結合することができる。ある特定の実施形態では、結合領域は、配列番号８４４～１１００のいずれか１つで示されるペプチド又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態では、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞を殺滅することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。

【００８６】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、カルボキシ末端を有する志賀毒素Ａ１断片由来領域を有し、Ａ１断片領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフをさらに含む。

【００８７】

実施形態セット＃１及び＃３の、ある特定の実施形態では、分子は、志賀毒素Ａ１断片領域のカルボキシ末端のカルボキシ末端側に位置する分子部分構造を含む。

【００８８】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子、又はそのポリペプチド成分は、ＫＤＥＬファミリーのメンバーのカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフを含む。ある特定のさらなる実施形態については、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフは、ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）、ＨＤＥＦ（配列番号１１４３）、ＨＤＥＬ（配列番号１１４４）、ＲＤＥＦ（配列番号１１４５）、ＲＤ

ＥＬ（配列番号１１４６）、ＷＤＥＬ（配列番号１１４７）、ＹＤＥＬ（配列番号１１４８）、ＨＥＥＦ（配列番号１１４９）、ＨＥＥＬ（配列番号１１５０）、ＫＥＥＬ（配列番号１１５１）、ＲＥＥＬ（配列番号１１５２）、ＫＡＥＬ（配列番号１１５３）、ＫＣＥＬ（配列番号１１５４）、ＫＦＥＬ（配列番号１１５５）、ＫＧＥＬ（配列番号１１５６）、ＫＨＥＬ（配列番号１１５７）、ＫＬＥＬ（配列番号１１５８）、ＫＮＥＬ（配列番号１１５９）、ＫＱＥＬ（配列番号１１６０）、ＫＲＥＬ（配列番号１１６１）、ＫＳＥＬ（配列番号１１６２）、ＫＶＥＬ（配列番号１１６３）、ＫＷＥＬ（配列番号１１６４）、ＫＹＥＬ（配列番号１１６５）、ＫＥＤＬ（配列番号１１６６）、ＫＩＥＬ（配列番号１１６７）、ＤＫＥＬ（配列番号１１６８）、ＦＤＥＬ（配列番号１１６９）、ＫＤＥＦ（配列番号１１７０）、ＫＫＥＬ（配列番号１１７１）、ＨＡＤＬ（配列番号１１７２）、ＨＡＥＬ（配列番号１１７３）、ＨＩＥＬ（配列番号１１７４）、ＨＮＥＬ（配列番号１１７５）、ＨＴＥＬ（配列番号１１７６）、ＫＴＥＬ（配列番号１１７７）、ＨＶＥＬ（配列番号１１７８）、ＮＤＥＬ（配列番号１１７９）、ＱＤＥＬ（配列番号１１８０）、ＲＥＤＬ（配列番号１１８１）、ＲＮＥＬ（配列番号１１８２）、ＲＴＤＬ（配列番号１１８３）、ＲＴＥＬ（配列番号１１８４）、ＳＤＥＬ（配列番号１１８５）、ＴＤＥＬ（配列番号１１８６）、ＳＫＥＬ（配列番号１１８７）、ＳＴＥＬ（配列番号１１８８）、及びＥＤＥＬ（配列番号１１８９）からなる群から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞に導入されたとき、例えば、ＫＤＥＬファミリーのいかなるカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフも含まないことを除いて細胞標的化分子からなる参照細胞標的化分子などの、参照分子の細胞毒性より強い細胞毒性を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、例えば参照細胞標的化分子などの、参照分子と比較して、例えば、４倍、５倍、６倍、９倍、又はそれより強い細胞毒性などの、よりよく最適化された細胞毒性強度で、細胞毒性を示す。ある特定のさらなる実施形態では、標的陽性細胞集団に対する本発明の細胞標的化分子の細胞毒性は、ＣＤ５０値によりアッセイして、第二の標的陽性細胞集団に対する参照細胞標的化分子の細胞毒性より３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍又はそれより強い。

【００８９】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つの挿入された又は埋め込まれた異種エピトープをさらに含む。

【００９０】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つ、２つ又は３つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域をさらに含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つ、２つ又は３つの内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ及び／又はエピトープ領域を含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域であって、少なくとも１つの挿入された又は埋め込まれた異種エピトープと重複しないエピトープ領域をさらに含む。

【００９１】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号１又は配列番号２の１～１５；配列番号３の３～１４；配列番号３の２６～３７；配列番号１又は配列番号２の２７～３７；配列番号１又は配列番号２の３９～４８；配列番号３の４２～４８；配列番号１，配列番号２又は配列番号３の５３～６６；配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５；配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３；配列番号３の１４０～１５６；配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０；配列番号３の１７９～１９１；配列番号３の２０４；配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；配列番号３の２４０～２６０；配列番号１又は配列番号２の２４３～２５７；配列番号１又は配列番号２の２５４～２６８；配列番号３の２６２～２７８；配列番号３の２８１～２９７；配列番号１又は配列番号２の２８５～

２９３；配列番号１又は配列番号２の４～３３；配列番号１又は配列番号２の３４～７８；配列番号１又は配列番号２の７７～１０３；配列番号１又は配列番号２の１２８～１６８；配列番号１又は配列番号２の１６０～１８３；配列番号１又は配列番号２の２３６～２５８；及び配列番号１又は配列番号２の２７４～２９３；並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊をさらに含む。ある特定のさらなる実施形態では、少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ及び／又はエピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のカルボキシ末端トランケーションである破壊はない。

【００９２】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する変異であって、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットアミノ酸残基：Ｌ４９、Ｄ１９７、Ｄ１９８、Ｒ２０４及びＲ２０５の群から選択される、Ｂ細胞免疫原性アミノ酸残基の変異をさらに含む。

【００９３】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、埋め込まれた又は挿入された、異種Ｔ細胞エピトープは、（ｉ）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ii）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される内在性Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域を破壊する。

【００９４】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する変異であって、（ｉ）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ii）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）少なくとも１つの破壊されるエピトープ領域の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択されるＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域における変異を含む。

【００９５】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、及び配列番号３の２１０～２１８からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットの群から選択される、少なくとも１つの内在性エピトープ領域の破壊を含む。
【００９６】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、異種、ＭＨＣクラスＩ限定、Ｔ細胞エピトープを含まない。ＭＨＣクラスＩ限定、Ｔ細胞エピトープは当技術分野において公知であり、当業者はそのようなＴ細胞エピトープを予測することができる。異種という用語は、例えば、所望の志賀毒素エフェクターポリペプチドに最も密接に関連している野生型志賀毒素Ａサブユニットなどの、野生型志賀毒素Ａサブユニット中に本来存在しない、ＭＨＣクラスＩ限定、Ｔ細胞エピトープを指す。
【００９７】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、又は９つ以上の、内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域を含む。
【００９８】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、１つ又は２つ以上の破壊は、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対するアミノ酸残基置換を含む。
【００９９】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、１つ又は２つ以上の、内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域は、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する複数のアミノ酸残基置換を含む。
【０１００】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、少なくとも１つ、２つ、３つ、又は４つの破壊は、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する、内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域における複数のアミノ酸残基置換を含む。
【０１０１】
実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、少なくとも１つの破壊は、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、又は９つ以上のアミノ酸残基置換を含み、並びにここでの少なくとも１つの置換は、配列番号１又は配列番号２の１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１２、配列番号１又は配列番号２の３３、配列番号１又は配列番号２の４３、配列番号１又は配列番号２の４４、配列番号１又は配列番号２の４５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４６、配列番号１又は配列番号２の４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４９、配列番号１又は配列番号２の５０、配列番号１又は配列番号２の５１、配列番号１又は配列番号２の５３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５４、配列番号１又は配列番号２の５５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５９、配列番号１又は配列番号２の６０、配列番号１又は配列番号２の６１、配列番号１又は配列番号２の６２、配列番号１又は配列番号２の８４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９６、配列番号１又は配列番号２の１０４、配列番号１又は配列番号２の１０５、配列番号１、配列番号

２又は配列番号３の１０７、配列番号１又は配列番号２の１０８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１０９、配列番号１又は配列番号２の１１０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４７、配列番号１又は配列番号２の１５４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１７９、配列番号１又は配列番号２の１８０、配列番号１又は配列番号２の１８１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８４、配列番号１又は配列番号２の１８５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８６、配列番号１又は配列番号２の１８７、配列番号１又は配列番号２の１８８、配列番号１又は配列番号２の１８９、配列番号３の１９７、配列番号１又は配列番号２の１９８、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、配列番号１又は配列番号２の２４７、配列番号３の２４７、配列番号１又は配列番号２の２４８、配列番号３の２５０、配列番号１又は配列番号２の２５１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の２６４、配列番号１又は配列番号２の２６５、及び配列番号１又は配列番号２の２８６、並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等のアミノ酸残基からなる群から選択される、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニットアミノ酸残基に存在してもよい。ある特定のさらなる実施形態では、少なくとも２つの破壊各々は、配列番号１又は配列番号２の１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１、配列番号１又は配列番号２の３３、配列番号１又は配列番号２の４３、配列番号１又は配列番号２の４５、配列番号１又は配列番号２の４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の４８、配列番号１又は配列番号２の４９、配列番号１又は配列番号２の５３、配列番号１又は配列番号２の５５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５９、配列番号１又は配列番号２の６０、配列番号１又は配列番号２の６１、配列番号１又は配列番号２の６２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９６、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１０９、配列番号１又は配列番号２の１１０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１１２、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１４７、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１７９、配列番号１又は配列番号２の１８０、配列番号１又は配列番号２の１８１、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８３、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８４、配列番号１又は配列番号２の１８５、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の１８６、配列番号１又は配列番号２の１８７、配列番号１又は配列番号２の１８８、配列番号１又は配列番号２の１８９、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の２０５、配列番号１又は配列番号２の２４７、配列番号３の２４７、配列番号３の２５０、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の２６４、配列番号１又は配列番号２の２６５、及び配列番号１又は配列番号２の２８６、並びに志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等のアミノ酸残基からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する、少なくとも１つのアミノ酸残基置換を含む。

【０１０２】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（ｉ）少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のアミノ末端トランケーションである破壊がない、配列番号１若しくは配列番号２の１～１５、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１若しくは配列番号２の２７～３７、配列番号１若しくは配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、及び配列番号１、配列番号２若しくは配列番号３の５３～６６、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域；（ｉｉ）配列番号１、配列番号２又は配列番号３の９４～１１５、配列番号１又は配列番号２の１４１～１５３、配列番号３の１４０～１５６、配列番号１又は配列番号２の１７９～１９０、配列番号３の１７９～１９１、配列番号３の２０４、配列番号１又は配列番号２の

２０５、及び配列番号３の２１０～２１８；並びに（iii）少なくとも１つの破壊された内在性のＢ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ及び／又はエピトープ領域の一部又は全てと重複するアミノ酸残基のカルボキシ末端トランケーションである破壊がない、配列番号３の２４０～２６０、配列番号１若しくは配列番号２の２４３～２５７、配列番号１若しくは配列番号２の２５４～２６８、配列番号３の２６２～２７８、配列番号３の２８１～２９７、及び配列番号１若しくは配列番号２の２８５～２９３、又は志賀毒素Ａサブユニット若しくはその誘導体中の同等の領域からなる群から選択される、少なくとも３つの内在性Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊を含む。

【０１０３】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも２つの、内在性の、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域の破壊を含み、ここで、各破壊は、１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含み、並びに内在性の、Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域は、配列番号３の３～１４、配列番号３の２６～３７、配列番号１又は配列番号２の２７～３７、配列番号１又は配列番号２の３９～４８、配列番号３の４２～４８、配列番号１、配列番号２又は配列番号３の５３～６６、及び志賀毒素Ａサブユニット又はその誘導体中の同等の領域からなる、本来の位置にある志賀毒素Ａサブユニット領域の群から選択される。

【０１０４】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、埋め込まれた又は挿入された、異種のＴ細胞エピトープ領域は、本書に記載されるいかなる内在性Ｂ細胞及び／又はＴ細胞エピトープ領域も破壊しない。

【０１０５】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、少なくとも１つの破壊は、ＤからＡへの、ＤからＧへの、ＤからＶへの、ＤからＬへの、ＤからＩへの、ＤからＦへの、ＤからＳへの、ＤからＱへの、ＤからＭへの、ＤからＲへの、ＥからＡへの、ＥからＧへの、ＥからＶへの、ＥからＬへの、ＥからＩへの、ＥからＦへの、ＥからＳへの、ＥからＱへの、ＥからＮへの、ＥからＤへの、ＥからＭへの、ＥからＲへの、ＦからＡへの、ＦからＧへの、ＦからＶへの、ＦからＬへの、ＦからＩへの、ＧからＡへの、ＧからＰへの、ＨからＡへの、ＨからＧへの、ＨからＶへの、ＨからＬへの、ＨからＩへの、ＨからＦへの、ＨからＭへの、ＩからＡへの、ＩからＶへの、ＩからＧへの、ＩからＣへの、ＫからＡへの、ＫからＧへの、ＫからＶへの、ＫからＬへの、ＫからＩへの、ＫからＭへの、ＫからＨへの、ＬからＡへの、ＬからＶへの、ＬからＧへの、ＬからＣへの、ＮからＡへの、ＮからＧへの、ＮからＶへの、ＮからＬへの、ＮからＩへの、ＮからＦへの、ＰからＡへの、ＰからＧへの、ＰからＦへの、ＲからＡへの、ＲからＧへの、ＲからＶへの、ＲからＬへの、ＲからＩへの、ＲからＦへの、ＲからＭへの、ＲからＱへの、ＲからＳへの、ＲからＫへの、ＲからＨへの、ＳからＡへの、ＳからＧへの、ＳからＶへの、ＳからＬへの、ＳからＩへの、ＳからＦへの、ＳからＭへの、ＴからＡへの、ＴからＧへの、ＴからＶへの、ＴからＬへの、ＴからＩへの、ＴからＦへの、ＴからＭへの、ＴからＳへの、ＶからＡへの、ＶからＧへの、ＹからＡへの、ＹからＧへの、ＹからＶへの、ＹからＬへの、ＹからＩへの、ＹからＦへの、ＹからＭへの、及びＹからＴへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含む。ある特定のさらなる実施形態では、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換は、ＤからＡへの、ＤからＧへの、ＤからＶへの、ＤからＬへの、ＤからＩへの、ＤからＦへの、ＤからＳへの、ＤからＱへの、ＥからＡへの、ＥからＧへの、ＥからＶへの、ＥからＬへの、ＥからＩへの、ＥからＦへの、ＥからＳへの、ＥからＱへの、ＥからＮへの、ＥからＤへの、ＥからＭへの、ＥからＲへの、ＧからＡへの、ＨからＡへの、ＨからＧへの、ＨからＶへの、ＨからＬへの、ＨからＩへの、ＨからＦへの、ＨからＭへの、ＫからＡへの、ＫからＧへの、ＫからＶへの、ＫからＬへの、ＫからＩへの、ＫからＭへの、ＫからＨへの、ＬからＡへの、ＬからＧへの、ＮからＡへの、ＮからＧへの、ＮからＶへの、ＮからＬへの、ＮからＩへの、Ｎか

らＦへの、ＰからＡへの、ＰからＧへの、ＰからＦへの、ＲからＡへの、ＲからＧへの、ＲからＶへの、ＲからＬへの、ＲからＩへの、ＲからＦへの、ＲからＭへの、ＲからＱへの、ＲからＳへの、ＲからＫへの、ＲからＨへの、ＳからＡへの、ＳからＧへの、ＳからＶへの、ＳからＬへの、ＳからＩへの、ＳからＦへの、ＳからＭへの、ＴからＡへの、ＴからＧへの、ＴからＶへの、ＴからＬへの、ＴからＩへの、ＴからＦへの、ＴからＭへの、ＴからＳへの、ＹからＡへの、ＹからＧへの、ＹからＶへの、ＹからＬへの、ＹからＩへの、ＹからＦへの、及びＹからＭへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される。

【０１０６】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、少なくとも１つの破壊は、Ｋ１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＨへの、Ｔ４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｄ６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ及びＲへの、Ｓ８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｓ９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｋ１１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＨへの、Ｔ１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ、Ｓ及びＫへの、Ｓ１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｓ３３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＣへの、Ｓ４３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｇ４４のＡ又はＬへの、Ｓ４５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｔ４５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｇ４６のＡ及びＰへの、Ｄ４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｍ及びＱへの、Ｎ４８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｍ及びＦへの、Ｌ４９のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｙ４９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＴへの、Ｆ５０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ及びＴへの、Ａ５１への、Ｄ５３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｖ５４のＡ、Ｇ、Ｉ及びＬへの、Ｒ５５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｇ５６のＡ及びＰへの、Ｉ５７のＡ、Ｇ、Ｖ及びＭへの、Ｌ５７のＡ、Ｖ、Ｃ、Ｇ、Ｍ及びＦへの、Ｄ５８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｐ５９のＡ、Ｇ及びＦへの、Ｅ６０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ、Ｎ、Ｄ、Ｍ、Ｔ及びＲへの、Ｅ６１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ、Ｎ、Ｄ、Ｍ及びＲへの、Ｇ６２のＡへの、Ｒ８４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｖ８８のＡ及びＧへの、Ｉ８８のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｄ９４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｓ９６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ１０４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＮへの、Ａ１０５のＬへの、Ｔ１０７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＰへの、Ｓ１０７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＰへの、Ｌ１０８のＡ、Ｖ、Ｃ及びＧへの、Ｓ１０９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｔ１０９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｇ１１０のＡへの、Ｓ１１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１１１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ、Ｑ及びＴへの、Ｓ１１２のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１４１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｇ１４７のＡへの、Ｖ１５４のＡ及びＧへの、Ｒ１７９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｔ１８０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｔ１８１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへの、Ｄ１８３のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｄ１８４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｌ１８５のＡ、Ｇ、Ｖ及びＣへの、Ｓ１８６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｇ１８７のＡへの、Ｒ１８８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｓ１８９のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｄ１９７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｄ１９８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｒ２０４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２０５のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｓ２４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ及びＭへの、Ｙ２４７のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ及びＭへの、Ｒ２４８のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２５０のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｒ２５１のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ、Ｑ、Ｓ、Ｋ及びＨへの、Ｄ２６４のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｓ及びＱへの、Ｇ２６４のＡへの、並びにＴ２８６のＡ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｆ、Ｍ及びＳへのアミノ酸残基置換からなる群から選択される、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を含む。

【０１０７】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域及び志賀毒素エフェクターポリペプチドは、直接的に又は間接的にどちらかで、互いに連結される。

【０１０８】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態については、本発明の分子及び／又はその志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａ１断片若しくは野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む参照細胞標的化分子に匹敵する細胞内経路決定効率を示すことができ、並びに／又は細胞のエンドソーム開始位置から小胞体及び／若しくはサイトゾルへの、有意なレベルの、細胞内の経路決定活性を示すことができる。

【０１０９】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態については、本発明の分子は、（ｉ）野生型志賀毒素Ａ１断片若しくは野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドに匹敵する触媒活性レベルを示すことができ、（ii）１０，０００ピコモル濃度以下の半最大阻害濃度（ＩＣ５０）値でリボソーム阻害活性を示すことができ、及び／又は（iii）有意なレベルの志賀毒素触媒活性を示すことができる。

【０１１０】

実施形態セット＃１及び＃３の、ある特定の実施形態では、分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端と会合している分子部分構造を含む。ある特定の実施形態では、分子部分構造は、結合領域を含むか又はそれからなる。ある特定の実施形態では、分子部分構造は、少なくとも１つのアミノ酸を含み、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、分子部分構造の少なくとも１つのアミノ酸残基に連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、分子部分構造及び志賀毒素エフェクターポリペプチドは、融合され、その結果、連続したポリペプチドを形成する。

【０１１１】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、破壊されたフーリン切断モチーフは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する、最小フーリン切断部位における１つ又は２つ以上の変異を含む。ある特定の実施形態では、破壊されたフーリン切断モチーフは、最小フーリン切断部位の少なくとも１つのアミノ酸残基の一部又は全てと重複する配列のアミノ末端トランケーションではない。ある特定の実施形態では、最小フーリン切断部位における変異は、Ｒ／Ｙ－ｘ－ｘ－Ｒフーリン切断モチーフにおける少なくとも１つのアミノ酸残基のアミノ酸欠失、挿入及び／又は置換である。ある特定のさらなる実施形態では、破壊されたフーリン切断モチーフは、野生型志賀毒素Ａサブユニットに対する少なくとも１つの変異を含み、変異は、１）志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）若しくは志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）の２４８～２５１に又は２）志賀様毒素２のＡサブユニット（配列番号３）の２４７～２５０に本来位置する領域、又は任意の志賀毒素Ａサブユニット内の同等のアミノ酸配列位置における、少なくとも１つのアミノ酸残基を変化させるものである。ある特定のさらなる実施形態では、変異は、正電荷を有さないアミノ酸残基でのアルギニン残基のアミノ酸残基置換である。

【０１１２】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、分子部分構造は、天然に存在する志賀毒素の志賀毒素Ａ２断片に由来するペプチド及び／又はポリペプチドを含む。

【０１１３】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーのメンバーの天然に存在するＡサブユニットに対する１つ又は２つ以上の変異であって、志賀毒素エフェクターポリペプチドの酵素活性を変化させる変異を含み、変異は、少なくとも１つのアミノ酸残基欠失、挿入又は置換から選択される。ある特定のさらなる実施形態では、天然に存在するＡサブユニットに対する変異は、志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性活性を低下させるか又は除去するが、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、例えば、細胞内在化を促進すること及び／又はある特定の細胞内区画への細胞内の経路決定を指示することなどの、少なくとも１つの他の志賀毒素エフェクター機能を保持する。ある特定のさらなる実施形態では、天然に存在するＡサ

ブユニットに対する変異は、例えば、配列番号１、配列番号２又は配列番号３におけるＡ２３１Ｅ、Ｒ７５Ａ、Ｙ７７Ｓ、Ｙ１１４Ｓ、Ｅ１６７Ｄ、Ｒ１７０Ａ、Ｒ１７６Ｋ、及び／又はＷ２０３Ａなどの、少なくとも１つのアミノ酸残基置換から選択される。

【０１１４】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態については、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（ｉ）サイトゾル、小胞体及びリソソームから選択される、志賀毒素エフェクターポリペプチドが存在する細胞の細胞内区画に、経路決定することができ、（ii）初期エンドソーム区画から、志賀毒素エフェクターポリペプチドが存在する細胞のプロテアソームに、エピトープを細胞内送達することができ、及び／又は（iii）志賀毒素エフェクターポリペプチドが存在する細胞の初期エンドソーム区画から、ＭＨＣクラスＩ分子に、エピトープを細胞内送達することができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクターポリペプチドが存在する細胞の表面へのＭＨＣクラスＩ分子による提示のためにＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープを細胞内送達することができる。

【０１１５】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、免疫グロブリン型結合領域を含む結合領域を含み、免疫グロブリン型結合領域は、（ａ）配列番号８４４、８５０、８５７、８６３、８６９、８７５、８８１、８８５、８９１、８９７、９０３、９０９、９１５、９２１、９２７、９３３、９３９、９４８、９５４、９６０、９６６、９７２、９７８、９８４、９９０、９９６、１００２、１００８、１０１４、１０２０、１０２６、１０３２、１０３５、１０４１、１０４４、１０５０、１０５６、１０６２、１０６５、１０７１、１０７７、１０８３、１０８９及び１０９５のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＨＣＤＲ１、配列番号８４５、８５１、８５６、８５８、８６４、８７６、８８６、８９２、８９８、９０４、９１０、９１６、９２２、９２８、９３４、９４０、９４９、９５５、９６１、９６７、９７３、９７９、９８５、９９１、９９７、１００３、１００９、１０１５、１０２１、１０２７、１０３６、１０４２、１０４５、１０５１、１０５７、１０６３、１０６６、１０７２、１０７８、１０８４、１０９０及び１０９６で示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＨＣＤＲ２、又は配列番号８４６、８５２、８５９、８６５、８７０、８７２、８７７、８８２、８８７、８９３、８９９、９０５、９１１、９１７、９２３、９２９、９３５、９４１、９５０、９５６、９６２、９６８、９７４、９８０、９８２、９８６、９９２、９９８、１００４、１０１０、１０１６、１０２２、１０２８、１０３７、１０４３、１０４６、１０６４、１０５２、１０５８、１０６７、１０７３、１０７９、１０８５、１０９１及び１０９７のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＨＣＤＲ３を含む、重鎖可変（V_H）ドメイン；及び（ｂ）配列番号８４７、８５３、８６０、８６６、８７１、８８８、８９４、９００、９０６、９１２、９１８、９２４、９３０、９３６、９４２、９４７、９５３、９５９、９６５、９７１、９７７、９８３、９８９、９９５、１００１、１００７、１０１３、１０１９、１０２５、１０３２、１０３８、１０４７、１０５３、１０５９、１０６８、１０７４、１０８０、１０８６、１０９２及び１０９８のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＬＣＤＲ１、配列番号８４８、８５４、８６１、８６７、８８３、８８９、８９５、９０１、９０７、９１３、９１９、９２５、９３１、９３７、９４８、９５４、９６０、９６６、９７２、９７８、９８４、９９０、９９６、１００２、１００８、１０１４、１０２０、１０２６、１０３３、１０３９、１０４８、１０５４、１０６０、１０６９、１０７５、１０８１、１０８７、１０９３及び１０９９のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＬＣＤＲ２、又は配列番号８４９、８５５、８６２、８６８、８８４、８９０、８９６、９０２、９０８、９１４、９２０、９２６、９３２、９３８、９４９、９５５、９６１、９６７、９７３、９７９、９８５、９９１、９９７、１００３、１００９、１０１５、１０２１、１０２７、１０３４、１０４０、１０４９、１０５５、１０

６１、１０７０、１０７６、１０８２、１０８８、１０９４及び１１００のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはそれらから本質的になるＬＣＤＲ３を含む、軽鎖可変（V_L）ドメインからなる群から選択される、ポリペプチドを含む。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、配列番号８０７～８０８及び８１２～８１３のいずれか１つのアミノ酸２６９～４９９を含むか若しくはそれらから本質的になる結合領域、配列番号８１４～８１５及び８１８～８２９のいずれか１つのアミノ酸２６９～５１９を含むか若しくはそれらから本質的になる結合領域、又は配列番号８１６～８１７のいずれか１つのアミノ酸２６８～３８６を含むか若しくはそれらから本質的になる結合領域を含む。

【０１１７】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドのアミノ末端は、細胞標的化分子のポリペプチド成分のアミノ末端にある、及び／又はその近位にある。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、志賀毒素エフェクターポリペプチドに対して細胞標的化分子のアミノ末端の近位に位置しない。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域及び志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞標的化分子内で、結合領域が志賀毒素エフェクターポリペプチドのアミノ末端の近位に位置にないように物理的に配置又は配向される。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、細胞標的化分子内の、志賀毒素エフェクターポリペプチドのアミノ末端より志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端の近位に位置する。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞毒性でなく、細胞に導入されたとき、例えば、アミノ末端を有し且つ結合領域を含む参照細胞標的化分子、及び前記参照細胞標的化分子のアミノ末端に又はその近位に位置しない志賀毒素エフェクターポリペプチドなどの、参照分子の細胞毒性と比較して、細胞外空間から小胞体の細胞内区画及び／又はサイトゾルへのより高い細胞内経路決定効率を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、例えば、参照細胞標的化分子の細胞毒性と比較して４倍、５倍、６倍、９倍、又はそれより強い細胞毒性などの、よりよく最適化された細胞毒性強度で細胞毒性を示す。ある特定のさらなる実施形態については、標的陽性細胞集団に対する本発明の細胞標的化分子の細胞毒性は、CD_{50}値によりアッセイして、第二の標的陽性細胞集団に対する参照細胞標的化分子の細胞毒性より３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍又はそれより強い。ある特定のさらなる実施形態では、参照細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのいかなるカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフも含まない。

【０１１８】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、脊索動物に導入されたとき、例えば、その志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の全てについて各々がそのＡ１断片領域のカルボキシ末端に野生型志賀毒素Ａ１断片及び／又は野生型志賀毒素フーリン切断部位を含むことを除いて細胞標的化分子からなる参照細胞標的化分子などの、参照分子と比較して、インビボで耐容性及び安定性の向上を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞毒性でなく、分子部分構造が細胞毒性である。

【０１１９】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、少なくとも１つのペプチド及び／又はポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、免疫グロブリン型結合領域であるか又はそれを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH又はV_Hドメイン断片）、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗体可変断片（Ｆｖ）、断片相補性決定領域３（ＣＤＲ３）、拘束ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４ポリペプチド（ＦＲ

３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）、Ｆｄ断片、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、抗原結合性断片（Ｆａｂ）、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、フィブロネクチン由来第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（１０Ｆｎ３）、テネイシンIII型ドメイン（ＴＮｆｎ３）、アンキリン反復モチーフドメイン、低密度リポタンパク質受容体由来Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）、リポカリン（アンチカリン）、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、プロテインＡ由来Ｚドメイン、ガンマ－Ｂクリスタリン由来ドメイン、ユビキチン由来ドメイン、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（アフィチン）、Ｆｙｎ由来ＳＨ２ドメイン、ミニタンパク質、Ｃ型レクチン様ドメイン足場、改変抗体模倣物、及び結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作されたあらゆる対応物からなる群から選択されるポリペプチドを含む。

【０１２０】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態、それによる、細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への本発明の細胞標的化分子の投与については、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすことができる。細胞外標的生体分子の存在又はレベルに関して異なる２つの異なる細胞型集団への本発明の細胞標的化分子の投与である、ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞型を、細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされていない細胞型に対するＣＤ５０の少なくとも１／３又はそれ未満のＣＤ５０で、細胞死させることができる。ある特定のさらなる実施形態、それによる、メンバーが細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている第一の細胞集団、及びメンバーが結合領域のいかなる細胞外標的生体分子にも物理的にカップリングされていない第二の細胞集団への、本発明の細胞標的化分子の投与については、前記第二の細胞集団のメンバーと比べて前記第一の細胞集団のメンバーに対する細胞標的化分子の細胞毒性効果は、少なくとも３倍大きい。ある特定の実施形態、それによる、メンバーが細胞標的化分子の結合領域の有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている第一の細胞集団、及びメンバーが結合領域の有意な量のいかなる細胞外標的生体分子にも物理的にカップリングされていない第二の細胞集団への、細胞標的化分子の投与については、前記第二の細胞集団のメンバーと比べて前記第一の細胞集団のメンバーに対する細胞標的化分子の細胞毒性効果は、少なくとも３倍大きい。ある特定の実施形態、それによる、標的生体分子陽性細胞の第一の集団、及びメンバーが細胞標的化分子の結合領域の有意な量の標的生体分子を細胞表面で発現しない第二の細胞集団への、細胞標的化分子の投与については、第二の細胞集団のメンバーと比べて第一の細胞集団のメンバーに対する細胞標的化分子の細胞毒性効果は、少なくとも３倍大きい。

【０１２１】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、標的生体分子と物理的にカップリングされている第一の細胞集団への、及び第二の細胞集団への、細胞標的化分子の投与時、前記第二の細胞集団のメンバーと比べて前記第一の細胞集団のメンバーに対する細胞標的化分子の細胞毒性効果は、少なくとも３倍大きい。ある特定のさらなる実施形態については、第一の細胞集団のメンバーは、標的生体分子陽性細胞である。ある特定の実施形態については、第一の細胞集団のメンバーは、細胞表面で、細胞外標的生体分子を過剰発現する。ある特定の実施形態については、第二の細胞集団のメンバーは、細胞外生体分子と物理的にカップリングされておらず、及び／又は標的生体分子陰性である。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、メンバーが標的生体分子陽性である第一の細胞集団、及びメンバーが標的生体分子陽性である第二の細胞集団への、細胞標的化分子の投与時、第二の細胞集団のメンバーと比べて第一の細胞集団のメンバーに対する細胞標的化分子の細胞毒性効果は、少なくとも３倍である。

【０１２２】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、いかなる志賀毒素エフェクターポリペプチド成分も有さない細胞標的化分子からなる参照分子より効率的に細胞内在化を誘

導することができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の投与は、次のうちの１つ又は２つ以上をもたらす：（１）細胞内部への細胞標的化分子の内在化、（２）細胞のサイトゾルへの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定、（３）細胞のリボソーム機能の破壊、及び（４）細胞の殺滅。ある特定のさらなる実施形態については、内在化は、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で起こる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子は、標的生体分子と結合している該細胞標的化分子を含む分子複合体の細胞内在化を誘導する。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１２３】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、細胞に導入されたときに３００ｎＭ以下の半最大阻害濃度（ＣＤ５０）値で細胞毒性を示すことができ、及び／又は有意なレベルの志賀毒素細胞毒性を示すことができる。

【０１２４】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、埋め込まれた又は挿入された異種Ｄ８＋Ｔ細胞エピトープを、ＭＨＣクラスＩ分子が結合したエピトープの細胞表面提示のために、細胞のＭＨＣクラスＩ提示経路に送達することができる。

【０１２５】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端のカルボキシ末端と会合している細胞毒性分子部分構造をさらに含む。ある特定の実施形態では、細胞毒性分子部分構造は、例えば、当業者に公知の及び／又は本書に記載される小分子化学療法剤、抗新生物剤、細胞毒性抗生物質、アルキル化剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤及び／又はチューブリン阻害剤などの、細胞毒性薬剤である。ある特定のさらなる実施形態では、細胞毒性分子部分構造は、１０，０００、５，０００、１，０００、５００又は２００ｐＭ未満の濃度で、細胞毒性である。

【０１２６】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ジスルフィド結合でない少なくとも１つの共有結合により志賀毒素エフェクターポリペプチドに、直接的に又は間接的にどちらかで、連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、単一の連続ポリペプチドを形成するように志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端と、直接的に又は間接的にどちらかで、連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、免疫グロブリン型結合領域である。

【０１２７】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞に導入されたとき、その志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の全てについて各々が野生型志賀毒素Ａ１断片を含むことを除いて細胞標的化分子からなる参照細胞標的化分子などの、参照分子の細胞毒性に匹敵する細胞毒性を示すことができる。

【０１２８】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、Ａ１断片領域のカルボキシ末端を立体的にカバーする。

【０１２９】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、分子部分構造は、Ａ１断片領域のカルボキシ末端を立体的にカバーする。ある特定のさらなる実施形態では、分子部分構造は、結合領域を含む。

【０１３０】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、志賀毒素

Ａ１断片領域のカルボキシ末端のカルボキシ末端側に位置する結合領域及び／又は分子部分構造を含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域及び／又は分子部分構造の質量は、少なくとも４．５ｋＤａ、６、ｋＤａ、９ｋＤａ、１２ｋＤａ、１５ｋＤａ、２０ｋＤａ、２５ｋＤａ、２８ｋＤａ、３０ｋＤａ、４１ｋＤａ、５０ｋＤａ、１００ｋＤａ、又はそれより高い。

【０１３１】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、該細胞標的化分子が本書で述べられる適切なレベルの志賀毒素生物活性（例えば、細胞毒性及び／又は細胞内の経路決定）を保持することを条件に、少なくとも４．５ｋＤａ、６ｋＤａ、９ｋＤａ、１２ｋＤａ、１５ｋＤａ、２０ｋＤａ、２５ｋＤａ、２８ｋＤａ、３０ｋＤａ、４１ｋＤａ、５０ｋＤａ、１００ｋＤａ、又はそれより高い質量を有する結合領域を含む。

【０１３２】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、細胞標的化分子が本書で述べられる適切なレベルの志賀毒素生物活性を保持することを条件に、例えば、少なくとも４．５ｋＤａ、６ｋＤａ、９ｋＤａ、１２ｋＤａ、１５ｋＤａ、２０ｋＤａ、２５ｋＤａ、２８ｋＤａ、３０ｋＤａ、４１ｋＤａ、５０ｋＤａ、１００ｋＤａ、又はそれより高い質量を有する分子部分構造などを含む比較的大きい分子部分構造内に含まれる。

【０１３３】

実施形態セット＃３の、ある特定のさらなる実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、例えば、アミノ末端を有し且つ結合領域を含む参照細胞標的化分子、及び参照細胞標的化分子のアミノ末端に又はその近位に位置しない志賀毒素エフェクターポリペプチドなどの、参照分子の細胞毒性と比較して、低い細胞毒性強度を示し（すなわち、ある特定の陽性標的細胞型に導入されたとき、１０００ｎＭ、５００ｎＭ、１００ｎＭ、７５ｎＭ、又は５０ｎＭの細胞標的化分子濃度で細胞集団の１％細胞死を超える細胞毒性を示すことができず）、細胞に導入されたとき、細胞外空間から小胞体の細胞内区画及び／又はサイトゾルへのより高い細胞内経路決定効率を示すことができる。ある特定のさらなる実施形態では、参照細胞標的化分子は、ＫＤＥＬファミリーのいかなるカルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフも含まない。

【０１３４】

本発明のある特定の実施形態の中には、本発明の上記志賀毒素エフェクターポリペプチドのいずれか１つ、本発明の上記志賀毒素エフェクターポリペプチド足場のいずれか１つ、及び／又は本発明の上記細胞標的化分子のいずれか１つ、及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む医薬組成物がある。

【０１３５】

本発明のある特定の実施形態の中には、本発明の上記志賀毒素エフェクターポリペプチドのいずれか１つ、本発明の上記志賀毒素エフェクターポリペプチド足場のいずれか１つ、及び／又は本発明の細胞標的化分子、及び検出促進剤を含む、組成物がある。ある特定のさらなる実施形態は、検出促進剤が異種エピトープであり、細胞標的化分子がその異種エピトープを含む、本発明の細胞標的化分子である。

【０１３６】

ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、１，０００ナノモル濃度以下のＩＣ５０値で細胞毒性活性を、及び／又は有意なレベルの志賀毒素細胞毒性を、示すことができる。

【０１３７】

標的発現細胞への細胞標的化分子の投与である、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすこと、すなわち、細胞を殺滅することができる。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子を発現する標的発現細胞に細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすことができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的生体分子陽性細胞である。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、有意

な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。この細胞殺滅活性は、細胞標的化分子の１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性に依存することもあり、しないこともある。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、遊離システイン残基を欠いている免疫グロブリン領域のみを含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、いかなるシステイン残基も含まない免疫グロブリン領域のみを含む。

【０１３９】

本発明の実施形態は、いかなる天然に存在する志賀ホロトキシン又は志賀毒素Ａサブユニットも包含するようには意図されていない。実施形態セット＃１～３の、ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、天然に存在する志賀毒素Ｂサブユニットを含まない。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、ネイティブ志賀毒素Ｂサブユニットの機能性結合ドメインを含むか又はそれから本質的になる、いかなるポリペプチドも含まない。むしろ、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、志賀毒素Ａサブユニット由来領域は、細胞標的化を果たすために異種結合領域と機能的に会合している。

【０１４０】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、少なくとも２つの埋め込まれた又は挿入された異種エピトープをさらに含む。

【０１４１】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、次のセットから選択される野生型志賀毒素Ａサブユニットに対するアミノ酸残基置換のセットを含まない：（１）Ｒ２４８Ｈ及びＲ２５１Ｈ、（２）Ｒ２４８Ｇ及びＲ２５１Ｇ、（３）Ａ２４６Ｇ、Ｓ２４７Ａ、Ａ２５３Ｇ及びＳ２５４Ａ、並びに（４）Ａ２４６Ｇ、Ｓ２４７Ａ、Ｒ２４８Ｇ、Ｒ２５１Ｇ、Ａ２５３Ｇ及びＳ２５４Ａ。

【０１４２】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットにおける２４７～２５２に本来位置する領域の欠失を含まない。実施形態セット＃２～＃１１の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、野生型志賀毒素Ａサブユニットにおける２４５～２４７及び２５３～２５５に本来位置する領域の欠失を含まない。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、本発明の分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端の位置及び／又は志賀毒素Ａ１断片領域のカルボキシ末端にいかなる追加の外在性物質も含まず、この追加の外在性物質は、抗原及び／又は異種のＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープ－ペプチドを表す。

【０１４４】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、免疫細胞表面受容体の断片を含む、カルボキシ末端の結合領域を含まない。

【０１４５】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、アミノ酸残基１９～１８３に対応するヒトＤ４の断片を含まない。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、Ｉ型膜貫通糖タンパク質である、ヒトＣＤ４の断片を含まない。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、ヒト免疫細胞表面共受容体の断片を含まない。

【０１４６】

実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、リガンドを含まない。実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ケモカイン又はＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ，TNF-related apoptosis-inducing ligand）も、その受容体結合断片も、含まない。実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ヒトケモカイン又はヒトＴＲＡＩＬも、その受容体結合断片も、含まない

。実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、リガンドも、その受容体結合断片も、含まない。実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、ケモカイン又はＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）も、それらの受容体結合断片も、含まない。実施形態セット＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ヒトＣＣケモカインも、その受容体結合断片も、含まない。実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ヒトＣＣケモカインＣＣＬ２（Bose S, Cho J et al., Arch Pharm Res 36: 1039-50 (2013)を参照されたい）を含まない。実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ヒトＣＣケモカインＣＣＬ２も、その受容体結合断片も含まず、ＳｔｘＡのアミノ酸７５～２４７からなるカルボキシ末端志賀毒素エフェクターポリペプチドを含まない。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ＳｔｘＡ（配列番号２）のアミノ酸７５～２４７からなるカルボキシ末端志賀毒素エフェクターポリペプチドと融合している、ヒトＣＣケモカインＣＣＬ２も、その受容体結合断片も含まない。実施形態セット＃３の実施形態では、結合領域は、ヒトＴＲＡＩＬも、その受容体結合断片も、含まない。

【０１４７】

実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）若しくはＳｔｘＡ（配列番号２）の本来の位置２４２、又はＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）及び／若しくはＳｔｘＡ（配列番号２）のどちらかに由来する志賀毒素エフェクターポリペプチドにおける同等の位置に、アミノ酸置換を含まない。実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、Ｃ２４２Ａ、Ｃ２６１Ａ、Ｃ２４２Ｓ及び／又はＣ２６１Ｓの、いかなる組合せも含まない。ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは全て、その内在性のネイティブシステイン残基を、それらの本来の位置、又はＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）、ＳｔｘＡ（配列番号２）又はＳＬＴ－２（配列番号３）に由来する志賀毒素エフェクターポリペプチドにおける同等の位置に含む。

【０１４８】

本発明の分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチド足場が、異種分子（例えば、カーゴ、又は細胞標的化分子を変化させる薬剤）と連結されている、実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、異種分子は、本発明の分子のポリペプチドのアミノ末端の遊離アミン基と連結されていない。

【０１４９】

本発明の分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチド足場が、異種分子（例えば、カーゴ、又は細胞標的化分子を変化させる薬剤）と連結されている、実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、異種分子は、本発明の分子のポリペプチドのカルボキシ末端の遊離カルボキシル基と連結されていない。

【０１５０】

本発明の分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチド足場が、ユニークなアミノ酸残基の官能基を介して異種分子と連結されている、実施形態セット＃１～＃３の、ある特定の実施形態では、官能基は、アミン基又はカルボキシル基でない。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、例えば、免疫系因子、細胞及び／又は組織への細胞外シグナル伝達に関与することなどの、Ｆｃ領域機能を保持する免疫グロブリンＦｃ領域又はＦｃ領域エフェクターを含まない。Ｆｃ領域機能の非限定的な例は、Ｔ細胞を活性化すること、ＴＮＦ－アルファのようなサイトカインなどの炎症性メディエーターの放出を刺激すること、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ，complement dependent cytotoxicity）、抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ，antibody-dependent cytotoxicity）、及びＦｃ領域を含む分子が細胞外結合している細胞の貪食を開始させることを含む。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、いかなる免疫グロブリン重鎖定常領域、免疫グロブリン軽鎖定常領域、免疫グロブリンC_Lドメイン、免疫グロブリンC_H1ドメイン、免疫グロブリンC_H2ドメイン、及び／又は免疫グロブリンC_H3ドメインも、含まない。ある特定のさらなる実施形態では、細胞標的化分子は、（１）ＣＤＲ、（２）ＡＢＲ、並びに／又は（３）自律V_Hドメイン、シングルドメイン抗体（ｓｄＡｂ）ドメイン、重鎖抗体ドメイン断片（V_HH断片若しくはV_Hドメイン断片）及び一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）中に存在するあらゆる免疫グロブリンドメイン、から選択される免疫グロブリンドメイン以外の、いかなる免疫グロブリンドメインも含まない。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、いかなる免疫グロブリンドメインも、又は免疫グロブリンに由来するいかなるポリペプチドも含まない。

【０１５３】

細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化分子は、細胞への追加の外在性物質の送達に利用されうる。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、コンジュゲートされている分子を含み、このコンジュゲートされている分子は、追加の外在性物質を表す。追加の外在性物質を含む、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている１つ又は２つ以上の細胞に細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分、若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で、１つ又は２つ以上の細胞に内在化する。ある特定のさらなる実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１５４】

追加の外在性物質を含む、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている１つ又は２つ以上の細胞に細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、１つ又は２つ以上の細胞に、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分、若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で内在化し、追加の外在性物質を細胞の内部に送達する。ある特定のさらなる実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１５５】

追加の外在性物質を含む、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている複数の細胞に、細胞標的化分子を、細胞表面占有率５又は３８パーセント～５０パーセントに相当する多細胞標的化分子濃度で投与すると、細胞標的化分子の大部分が、複数の細胞に、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で、内在化する。ある特定のさらなる実施形態については、複数の細胞のメンバーは、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、複数の細胞のメンバーは、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１５６】

追加の外在性物質を含む、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている１つ又は２つ以上の細胞に細胞標的化分子を投与すると、細胞標的化分子は、１つ又は２つ以上の細胞に、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分、若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で内在化し、追加の外在性物質を細胞の内部に送達する。ある特定のさらなる実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、１つ又は２つ以上の細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１５７】

追加の外在性物質を含む、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている複数の細胞に、細胞標的化分子の、細胞表面占有率５又は３８パーセント～５０パーセントに相当する多細胞標的化分子濃度で投与すると、細胞標的化分子の大部分が、複数の細胞に、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で内在化し、追加の外在性物質を細胞の内部に送達する。ある特定のさらなる実施形態については、複数の細胞のメンバーは、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、複数の細胞のメンバーは、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、コンジュゲートされている分子を含み、このコンジュゲートされている分子は、抗生物質、細胞毒性薬剤、検出促進剤、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチド、及びタンパク質－核酸複合体からなる群から選択される、追加の外在性物質を表す。ある特定のさらなる実施形態では、追加の外在性物質は、酵素を含むタンパク質である。ある特定の他の実施形態では、追加の外在性物質は、低分子阻害ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ，small inhibiting RNA）又はマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ，microRNA）として機能するポリヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、追加の外在性物質は、例えば病原体からの抗原などの抗原である、ペプチドである。ある特定の実施形態では、抗原は、細菌タンパク質、がんの際に変異されるタンパク質、がんの際に異常に発現されるタンパク質、Ｔ細胞相補性決定領域ポリペプチド、及びウイルスタンパク質からなる群から選択される、分子に由来する。ある特定の実施形態では、細胞毒性薬剤は、化学療法剤、細胞毒性抗生物質、アルキル化剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤、及び／又はチューブリン阻害剤である。

【０１５９】

本発明は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は本発明の細胞標的化分子を含み且つ少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む医薬組成物、並びにそのような医薬組成物の製造における及び本書にさらに記載されるような本発明の方法におけるそのような細胞標的化分子の又はそれを含む組成物の使用も提供する。本発明のある特定の実施形態は、本発明の任意の細胞標的化分子と、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤又は担体とを含む医薬組成物である。

【０１６０】

本発明のある特定の実施形態の中には、細胞、細胞型、組織、器官、疾患、障害、状態、対象及び／又は患者についての情報を収集するための検出促進剤をさらに含む、本発明の細胞標的化分子を含む診断用組成物がある。

【０１６１】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子、並びにそれらの組成物以外に、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子又はそれらのポリペプチド成分をコードすることができるポリヌクレオチドは、本発明の範囲内であり、本発明のポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び本発明の発現ベクターを含む宿主細胞も、本発明の範囲内である。本発明の発現ベクターを含む宿主細胞は、例えば、本発明の細胞標的化分子又はそのポリペプチド成分若しくは断片を組換え発現により産生する方法において、使用されうる。同様に、本発明の発現ベクターを含む宿主細胞は、例えば、本発明の組成物又はそのポリペプチド成分を産生する方法において、使用されうる。

【０１６２】

本発明は、固体支持体上に固定化されている本発明のあらゆる物の組成物も包含する。本発明の物の組成物のそのような配置は、例えば、本書に記載の分子をスクリーニングする方法において、利用されうる。

【０１６３】

加えて、本発明は、細胞を殺滅する方法であって、細胞を本発明の細胞標的化分子及び／

又は本発明の医薬組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビトロで行われる。ある特定の他の実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビボで行われる。本発明の細胞殺滅方法の、ある特定の実施形態については、方法は、細胞標的化分子の結合領域が結合した細胞外標的生体分子の細胞表面存在及び／発現レベルに関して異なる、異なる細胞を含む細胞の混合物を接触させたとき、細胞及び／又は細胞型を他の細胞及び／又は細胞型より優先的に選択的に殺滅することができる。

【０１６４】

加えて、本発明は、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞への細胞標的化分子の細胞内在化を誘導する方法であって、細胞を、本発明の細胞標的化分子、本発明の医薬組成物、及び／又は本発明の診断用組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞内在化誘導方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビトロで行われる。ある特定の他の実施形態については、細胞を接触させるステップは、例えば患者体内などの、インビボで行われる。細胞内在化誘導方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子の細胞内在化は、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で行われる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１６５】

ある特定の実施形態については、本発明は、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている複数の細胞への細胞標的化分子の細胞内在化を誘導する方法であって、複数の細胞を、本発明の細胞標的化分子、本発明の医薬組成物、及び／又は本発明の診断用組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞内在化誘導方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビトロで行われる。ある特定の他の実施形態については、細胞を接触させるステップは、例えば患者体内などの、インビボで行われる。細胞内在化誘導方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子の細胞内在化は、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で行われる。ある特定の実施形態については、複数の細胞のメンバーは、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１６６】

同様に、本発明は、本発明の細胞標的化分子が結合した、細胞表面に局在する標的を内在化する方法であって、標的生体分子が細胞表面に局在している細胞を、本発明の細胞標的化分子、本発明の医薬組成物、及び／又は本発明の診断用組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞表面に局在する標的を内在化する方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビトロで行われる。ある特定の他の実施形態については、細胞を接触させるステップは、例えば患者体内などの、インビボで行われる。細胞表面に局在する標的を内在化する方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞表面に局在する標的生体分子の内在化は、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で行われる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされる。

【０１６７】

ある特定の実施形態については、本発明は、本発明の細胞標的化分子が結合した、細胞表面に局在する標的生体分子を内在化する方法であって、標的生体分子が細胞表面に局在している複数の細胞を、本発明の細胞標的化分子、本発明の医薬組成物、及び／又は本発明の診断用組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞表面に局在する標的生体分子を内在化する方法の、ある特定のさらなる実施形態については、複数の細胞を接触

させるステップは、インビトロで行われる。ある特定の他の実施形態については、複数の細胞を接触させるステップは、例えば患者体内などの、インビボで行われる。細胞表面に局在する標的生体分子を内在化する方法の、ある特定のさらなる実施形態については、細胞表面に局在する標的生体分子の内在化は、複数の細胞の大部分の細胞で、約５時間、４時間、３時間、２時間、１時間、３０分若しくはそれ未満で、細胞に適した生理的温度で、及び／又は約摂氏３７度で行われる。ある特定のさらなる実施形態については、複数の細胞のメンバーは、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、複数の細胞のメンバーは、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１６８】

ある特定の実施形態については、本発明は、対象において、細胞標的化分子が結合した、細胞表面に局在する標的生体分子の内在化を誘導する方法であって、本発明の細胞標的化分子、本発明の医薬組成物、及び／又は本発明の診断用組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【０１６９】

加えて、本発明は、細胞内部に外在性物質を送達するための方法であって、追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子、追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子を含む本発明の医薬組成物、及び／又は追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子を含む本発明の診断用組成物と細胞をインビトロ又はインビボどちらかで接触させるステップを含む方法を提供する。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１７０】

ある特定の実施形態については、本発明は、細胞内部に外在性物質を送達する方法であって、追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子、追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子を含む本発明の医薬組成物、及び／又は追加の外在性物質を含む本発明の細胞標的化分子を含む本発明の診断用組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。ある特定のさらなる実施形態については、細胞は、標的陽性細胞である。ある特定の実施形態については、細胞は、有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている。

【０１７１】

ある特定のさらなる実施形態については、（１）「細胞」、（２）「標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞」、（３）「細胞表面で標的生体分子を発現する細胞」、（４）「標的陽性細胞」、（５）「複数の細胞」、（６）「標的生体分子と物理的にカップリングされている複数の細胞」、（７）「細胞の集団」、（８）「標的陽性細胞の集団」、又は（９）「１つ又は２つ以上の細胞」と称される、細胞（単数）、細胞（複数）、及び細胞の集団は、（ａ）細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている、（ｂ）細胞表面で、（ｉ）細胞外部分に細胞標的化分子の結合領域が結合している、（ii）膜貫通ドメインを有する、及び（iii）依然として細胞と物理的にカップリングされている標的生体分子を発現する、（ｃ）標的陽性である、並びに／又は（ｄ）細胞外部分に細胞標的化分子の結合領域が結合している有意な量の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞（単数）、細胞（複数）、及び細胞の集団である。

【０１７２】

疾患、障害及び／又は状態の診断、予後予測、及び／又は特徴付けのための本発明のいかなる組成物の使用も、本発明の範囲内である。本発明の特定の実施形態の中には、がん、腫瘍、異常増殖状態又は免疫障害の治療又は予防における本発明の１つ又は２つ以上の物の組成物（例えば、本発明の医薬組成物）の使用がある。本発明のある特定の実施形態の中には、がん、腫瘍、異常増殖状態又は免疫障害の治療又は予防のための医薬品の製造における本発明の１つ又は２つ以上の物の組成物（例えば、本発明の医薬組成物）の使用が

ある。

【０１７３】

本発明は、対象における疾患、障害及び／又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の本発明の細胞標的化分子及び／又は本発明の医薬組成物を投与するステップを含む方法をさらに提供する。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、本発明の方法を使用して治療される疾患、障害又は状態は、細胞表面で標的生体分子を発現する、細胞、がん細胞、腫瘍細胞及び／又は免疫細胞に関わる。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、本発明の　方法を使用して治療される疾患、障害又は状態は、がん、腫瘍、異常増殖状態、及び／又は免疫障害である。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、治療される疾患は、骨がん（例えば、多発性骨髄腫又はユーイング肉腫）、乳がん、中枢／末梢神経系がん（例えば、脳がん、神経線維腫症、又は神経膠芽腫）、消化器がん（例えば、胃がん又は結腸直腸がん）、胚細胞がん（例えば、卵巣がん及び精巣がん）、腺がん（例えば、膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、唾液腺がん、又は甲状腺がん）、頭頸部がん（例えば、上咽頭がん、口腔がん、又は咽頭がん）、血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、又は骨髄腫）、腎臓・尿路がん（例えば、腎がん及び膀胱がん）、肝臓がん、肺／胸膜がん（例えば、中皮腫、小細胞肺癌、又は非小細胞肺癌）、前立腺がん、肉腫（例えば、血管肉腫、線維肉腫、カポジ肉腫、又は滑膜肉腫）、皮膚がん（例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、又はメラノーマ）、子宮がん、ＡＩＤＳ、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、自閉症、心臓発生、クローン病、糖尿病、エリテマトーデス、胃炎、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ，graft-versus-host disease）、グレーブス病、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、ＨＩＶ関連疾患、ループスエリテマトーデス、リンパ増殖性障害、多発性硬化症、重症筋無力症、神経炎症、多発動脈炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、全身性ループスエリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、血管炎、細胞増殖、炎症、白血球活性化、白血球接着、白血球走化性、白血球成熟、白血球遊走、ニューロン分化、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ，acute lymphoblastic leukemia）、Ｔ細胞急性リンパ球性白血病／リンパ腫（ＡＬＬ，acute lymphocytic leukemia/lymphoma）、急性骨髄性白血病、急性骨髄系白血病（ＡＭＬ，acute myeloid leukemia）、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ，B-cell chronic lymphocytic leukemia）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、バーキットリンパ腫（ＢＬ，Burkitt’s lymphoma）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ，chronic lymphocytic leukemia）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ－ＢＰ，chronic myelogenous leukemia）、慢性骨髄系白血病（ＣＭＬ，chronic myeloid leukemia）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病（ＨＣＬ，hairy cell leukemia）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ，Hodgkin’s Lymphoma）、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ形質細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（ＭＭ，multiple myeloma）、ナチュラルキラー細胞白血病、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（nodal marginal B-cell lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ，Non-Hodgkin’s lymphoma）、形質細胞白血病、形質細胞腫、原発性滲出性リンパ腫、前リンパ球性白血病、前骨髄球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ，T-cell lymphoma）、重鎖病、単クローン性免疫グロブリン血症、単クローン性免疫グロブリン沈着症、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ，myelodusplastic syndromes）、くすぶり型多発性骨髄腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、治療される疾患は、血液がん、白血病、リンパ腫、メラノーマ及び骨髄腫からなる群から選択される。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、治療される免疫障害は、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、クローン病、糖尿病、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、グレーブス病、グレーブス眼症、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、ＨＩＶ関連疾患、ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ，N-methyl D-aspartate

）受容体脳炎、眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群（ＯＭＳ，opsoclonus myoclonus syndrome）、発作性夜間ヘモグロビン尿症、結節性多発動脈炎、多発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、及び血管炎からなる群から選択される。本発明のこれらの治療方法の、ある特定の実施形態については、治療されるがんは、急性骨髄系白血病（急性骨髄性白血病又はＡＭＬ）、急性非リンパ球性白血病、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ細胞ＣＬＬ，B-cell chronic lymphocytic leukemia）、Ｂ細胞リンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（Ｂ細胞ＮＨＬ，B-cell non-Hodgkin’s lymphoma）、前駆Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＢＣＰ－ＡＬＬ，B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia、又はＢ－ＡＬＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病（Ｂ－ＰＬＬ，B-cell prolymphocytic leukemia）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄系白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ，diffuse large B-cell lymphoma、又はＤＬＢＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ，follicular lymphoma）、ヘアリー細胞白血病（ＨＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ又はＨＤ）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ，mantle cell lymphoma）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（ＮＬＰＨＬ，nodular lymphocyte predominant Hodgkin’s lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、形質芽球性リンパ腫、形質細胞新生物（plasma cell neoplasma）、形質細胞性骨髄腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫（Ｂ－ＬＢＬ，precursor B-lymphoblastic lymphoma）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ，small lymphocytic lymphoma）、Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病（Ｔ－ＬＧＬＬ，T-cell large granular lymphocyte leukemia）、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ，T-cell prolymphocytic leukemia）、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM，Waldenstrom’s macroglobulinemia）からなる群から選択される。

【０１７４】

本発明のある特定の実施形態の中には、本発明の細胞標的化分子、及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチドコンジュゲートを産生する方法であって、本発明の細胞標的化分子又は志賀毒素エフェクターポリペプチドを異種分子及び／又は追加の外在性物質とコンジュゲートさせるステップを含む方法がある。

【０１７５】

本発明のある特定の実施形態の中には、疾患、障害又は状態の診断、予後予測又は特徴付けに有用な情報を収集するための検出促進剤を含む本発明の細胞標的化分子を使用する方法がある。本発明のある特定の実施形態の中には、本発明の細胞標的化分子及び／又は診断用組成物を使用して細胞を検出する方法であって、細胞を本発明の細胞標的化分子及び／又は診断用組成物と接触させるステップと、細胞標的化分子及び／又は診断用組成物の存在を検出するステップとを含む方法がある。ある特定の実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビトロ及び／又はエクスビボで行われる。ある特定の実施形態については、細胞を接触させるステップは、インビボで行われる。ある特定の実施形態については、細胞を検出するステップは、インビトロ及び／又はエクスビボで行われる。ある特定の実施形態については、細胞を検出するステップは、インビボで行われる。ある特定のさらなる実施形態については、情報は、次のうちの１つ又は２つ以上についての診断、予後予測、又は特徴付けに有用である：骨がん（例えば、多発性骨髄腫又はユーイング肉腫）、乳がん、中枢／末梢神経系がん（例えば、脳がん、神経線維腫症、又は神経膠芽腫）、消化器がん（例えば、胃がん又は結腸直腸がん）、胚細胞がん（例えば、卵巣がん及び精巣がん）、腺がん（例えば、膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、唾液腺がん、又は甲状腺がん）、頭頸部がん（例えば、上咽頭がん、口腔がん、又は咽頭がん）、血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、又は骨髄腫）、腎臓・尿路がん（例えば、腎がん及び膀胱がん）、肝臓がん、肺／胸膜がん（例えば、中皮腫、小細胞肺癌、又は非小細胞肺癌）、前立腺がん、肉腫（例えば、血管肉腫、線維肉腫、カポジ肉腫、又は滑膜肉腫）、皮膚がん（例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、又はメラノーマ）、子宮がん、ＡＩＤＳ、ア

ミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、自閉症、心臓発生、クローン病、糖尿病、エリテマトーデス、胃炎、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、ＨＩＶ関連疾患、ループスエリテマトーデス、リンパ増殖性障害、多発性硬化症、重症筋無力症、神経炎症、多発動脈炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、全身性ループスエリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、血管炎、細胞増殖、炎症、白血球活性化、白血球接着、白血球走化性、白血球成熟、白血球遊走、ニューロン分化、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ球性白血病／リンパ腫（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病、急性骨髄系白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ－ＢＰ）、慢性骨髄系白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病（ＨＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ形質細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（ＭＭ）、ナチュラルキラー細胞白血病、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（nodal marginal B-cell lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、形質細胞白血病、形質細胞腫、原発性滲出性リンパ腫、前リンパ球性白血病、前骨髄球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）、重鎖病、単クローン性免疫グロブリン血症、単クローン性免疫グロブリン沈着症、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、くすぶり型多発性骨髄腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症。

【０１７６】

本発明のある特定の実施形態の中には、本発明の物の組成物を含むキットであって、使用説明書、追加の試薬、及び／又は医薬送達デバイスを含んでいてもよいキットがある。キットは、試料又は対象における細胞型（例えば、腫瘍細胞）を検出するための試薬及び他のツールをさらに含むこともある。

【０１７７】

本発明のこれら及び他の特徴、態様及び利点は、以下の説明、添付の特許請求の範囲、及び付属の図に関連してよりよく理解されることになる。本発明の上述の要素を個々に組み合わせて又は自由に除去して、以降にそのような組合せ又は除去に反対するいかなる記述もなければ、本発明の他の実施形態を構成することができる。

【図面の簡単な説明】

【０１７８】

【図１】本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド；それらを含む細胞標的化分子；本発明のリンカー及び／又は細胞標的化結合領域を含む細胞標的化分子；並びに本発明のコンジュゲート連結細胞標的化分子を描示する図である。図１中の例示的分子の描示は、本発明の限られた実施形態セットの構造的特徴についてのある特定の一般的な配置の例証を目的としたものである。これらの例示的分子は、本発明の分子のいずれか構造的特徴及び／又は成分の配置に関しても完全に確定的であるように意図されたものでなく、いずれもそのように見なされるべきでものでないことを、理解されたい。図１の概略図に示されている特徴要素の相対的なサイズ、位置又は数は、単純化されたものである。例えば、特徴要素Ｘ、Ｙ及びＺの相対位置は、固定されない。同様に、特徴要素Ｘ、Ｙ及びＺの総数は、固定されない。図１における概略図は、本発明のいずれかの実施形態における分子構造の相対サイズ、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子に対するＹ若しくはＺの相対サイズ、又は細胞標的化結合ドメインに対する志賀毒素エフェクタードメインに対するリンカーの相対サイズに関するいかなる情報も正確に表現するようには意図されていない。図１－Ａは、例えば、システイン、リジン及び／又はヒスチジン残基などの、部位特異的コンジュゲーションのための１つ又は２つ以上の改変アミノ酸残基を有する志賀毒素Ａサブユニットエフェクタードメインを描示する。図１－Ａ中の「Ｘ」は、野生型志賀毒素に対して位置異所性の及び／又はユニークなアミノ酸残基であって、志賀毒素エフェクタードメインに改変により導入された

ものだが、志賀毒素エフェクタードメインの必要機能を損なわせない、アミノ酸残基を表す。図１－Ａは、例えば、血清アルブミン及び／又はポリエチレングリコール分子のような、薬物又は特性を変化させる薬剤のような、カーゴなどの、１つ又は２つ以上の分子（「Ｙ」又は「Ｚ」と表示されている）とコンジュゲートされている、志賀毒素Ａサブユニットエフェクタードメインも描示する。図１－Ｂは、部位特異的コンジュゲーションのための１つ又は２つ以上のアミノ酸残基を各々が含む、本発明の例示的な細胞標的化分子であって、例えば、残基が、志賀毒素エフェクタードメイン、リンカー、及び／又は細胞標的化結合ドメイン内に位置する、細胞標的化分子を描示する図である。図１－Ａの場合と同様に、図１－Ｂもまた、例えば、血清アルブミン及び／又はポリエチレングリコール分子のような、薬物又は特性を変化させる薬剤のような、カーゴなどの、「Ｙ」又は「Ｚ」と表示されている、１つ又は２つ以上の他の分子とコンジュゲートされている分子を描示する。図１－Ｂ中の「Ｘ」は、部位特異的コンジュゲーションのために分子に改変により導入された、及び／又はそれに対して、ユニークさのために同じ型の他のアミノ酸残基が分子から改変により除去された、例えば部位特異的システイン、リジン、ヒスチジン又はセレノシステイン残基などの、アミノ酸残基だが、細胞標的化分子の必要機能を損なわせないアミノ酸残基を表す。

【図２】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＴＬ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）：：ｓｃＦｖ１が、細胞に標的化された強力且つ特異的な細胞毒性を示したことを図示する図である。各細胞株についての細胞の生存パーセントを、それぞれの細胞に投与した（ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。図２は、本発明の細胞標的化分子ＳＴＬ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）：：ｓｃＦｖ１が、試験された濃度で標的陰性細胞型に対して細胞毒性を示さなかったことを示す。標的化されていない野生型志賀毒素Ａ１断片についてのこのアッセイからの細胞毒性結果も示されている。

【図３】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＴＬ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２が、参照分子ＳＴＬ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）の細胞毒性強度に匹敵する強力な細胞毒性を示したことを図示する図である。細胞の生存パーセントを、細胞に投与した（ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。０個のシステイン残基を有する、標的化されていない、脱免疫化された志賀毒素Ａ１断片についてのこのアッセイからの細胞毒性結果も、示されている。

【図４】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－結合ドメイン－Ｃｙｓ２（配列番号８１２）が、標的陽性細胞型に対して、参照細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）に匹敵する細胞毒性を示したことを図示する図である。細胞の生存パーセントを、細胞に投与した（ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。０個のシステイン残基を有する、標的化されていない、脱免疫化された志賀毒素Ａ１断片についてのこのアッセイからの細胞毒性結果も、示されている。

【図５－６】様々な試料中に存在する共有結合還元性種に対する非共有結合還元性種の存在を分析するための還元試料又は非還元試料のどちらかの電気泳動後の、反復、クマシー染色、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ，sodium dodecyl sulfate）、ポリアクリルアミドゲルの写真を示す図である。図５～６中、左側は、還元及び変性条件下で泳動された、クマシー染色ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示し、右側は、非還元、変性条件下で泳動された、反復クマシー染色ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示す。図の説明文に、反復ゲルレーン各々にロードされて泳動された試料が列挙されている。「ＭＷマーカー」と記されている第一のレーンは、タンパク質分子量ラダーの泳動パターンを示し、各ラダータンパク質バンドの近似サイズが、キロダルトン（ｋＤａ）で表示されている。還元されていないゲルに見られるが還元されたゲルには見られない、より大きい分子を表す分子量バンドは、試料中のタンパク質種間で形成された還元性ジスルフィド結合を示す。これは、ある分子のユニークなシステイン残基が、ホモ二量体及び多量体複合体を形成するための第二の分子の別の

ユニークなシステイン残基との分子間結合に利用可能であることを示す。 図５は、本発明の種々の例示的な組成物中に存在するタンパク質性分子のゲル電気泳動により分析された、本発明の例示的な細胞標的化分子組成物中に存在する種々のタンパク質性種についてのサイズを示す。図５中の、２～６の番号が付けられたレーンにロードされて泳動された試料は、図の説明文に示されている（レーン番号＃ｎ）細胞標的化分子の調製物名－ｘ）：＃２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３９）、＃３）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１－Ｃ２４２：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３７）、＃４）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、＃５）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ３－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７９）、及び＃６）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７８０）。 図６は、本発明の種々の例示的な組成物中に存在するタンパク質性分子のゲル電気泳動により分析された、本発明の例示的な細胞標的化分子組成物中に存在する種々のタンパク質性種についてのサイズを示す。図６中の、２～１０の番号が付けられたレーンにロードされて泳動された試料は、図の説明文に示されている（レーン番号＃ｎ）細胞標的化分子の調製物名－ｘ）：＃２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、＃３）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、＃４）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、＃５）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）、＃６）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、＃７）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、＃８）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２）、＃９）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、及び＃１０）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）。図６は、分析されたＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）試料が、主として、非共有結合性二量体複合体に含まれていたこと、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）試料中のタンパク質が、主として、酸化還元感受性のものに含まれていたことを示す。

【図７】サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ，size exclusion chromatography）により分析された、本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）を含む本発明の例示的な組成物の試料中に存在する種々の分子種のサイズを図示する図である。図７は、ｘ軸の下の表示により示される溶出体積（ｍＬ）に対してプロットされた、ＳＥＣカラムに流された後に溶出した物質の２８０ナノメートル（ｎｍ）での紫外線の吸光度を、ミリ吸光度単位（ｍＡＵ，milli-absorbance unit）で示す。ｘ軸の上の番号付けは、画分番号を示した。加えて、図７は、ＳＥＣにより分析された、本発明のこの例示的な組成物の細胞標的化分子純度を示す。

【図８】サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により分析した、本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）を含む本発明の例示的な組成物の試料中に存在する種々の分子種のサイズを図示する図である。図７は、ｘ軸の下の表示により示される溶出体積（ｍＬ）に対してプロットされた、ＳＥＣカラムに流された後に溶出した物質の２８０ナノメートル（ｎｍ）での紫外線の吸光度を、ミリ吸光度単位（ｍＡＵ）で示す。ｘ軸の上の番号付けは、画分番号を示す。加えて、図８は、ＳＥＣにより分析された、本発明のこの例示的な組成物の細胞標的化分子純度を示す。

【図９－１１】本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子、又は対照分子で処置した細胞試料の蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ，fluorescence-activated cell sorting）プロファイルオーバーレイを図示する図である。平均蛍光強度（ＭＦＩ，mean fluorescent intensity）として測定した、ＦＡＣＳ ＦＬ１－Ａチャネルにより検出された相対蛍光単位（ＲＦＵ，relative fluoresecent unit）での蛍光強度（ｘ軸）に対して、細胞数又は「イベント」（ｙ軸）をプロットした。黒色の線は、カーゴ連結細胞標的化分子又は抗体対照で処置した細胞からのデータを示し、灰色の線は、陰性細胞集団（アイソタイプ対照試料）からのデータを示す。図９～１０は、触媒活性であっても、損なわれていても、カーゴ連結ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）のバリアント

が、２つの異なる細胞型の標的－２陽性細胞と結合したことを示す。加えて、図９～１０は、触媒活性であっても、損なわれていても、カーゴ連結ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）のバリアントが、標的－２陽性細胞と結合し、モノクローナル抗体陽性対照「抗標的ｍＡｂ－ＦＩＴＣ」と同様の特性を有したことを示す。図１１は、触媒活性であっても、損なわれていても、カーゴ連結ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）のバリアントが、アイソタイプ陰性対照に匹敵する標的－２陰性細胞と結合したこと、すなわち、これらの分子が、この細胞型との特異的結合を示さなかったことを示す。

【図１２－１４】異なる細胞型への投与後の本発明の色素連結細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－５５５及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－５５５の局在の顕微鏡画像を示す図である。画像は、青色で示されている４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドール（ＤＡＰＩ）の発光を検出するためのものと、赤色で示されているＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）５５５（Ａｌｅｘａ－５５５）の発光を検出するためのものである、２つの蛍光シグナルの融合画像である。図１２中の試験された細胞は、細胞株Ｃの標的－２陽性細胞であった。図１３中の試験された細胞は、細胞株Ｇの標的－２陽性細胞であった。図１２～１３の画像は、両方の細胞標的化分子が、細胞株Ｃ及び細胞株Ｇの細胞である２つの標的－２陽性細胞型の投与から１時間以内に、標的細胞に侵入したことを示す。図１４中の試験された細胞は、細胞株Ｈの標的－２陰性細胞であった。図１４は、これらの細胞標的化分子が、試験された条件下で、検出可能な量で、標的陰性細胞に結合も侵入もしなかったことを示す。

【図１５】カーゴ分子のコンジュゲーション前及び後の本発明の例示的な細胞標的化分子（ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２）の電気泳動後の、クマシー染色ＳＤＳポリアクリルアミドゲルの写真を示す図である。図の説明文に、ゲルレーン各々にロードされて泳動された試料が列挙されている。最初と最後のレーンは、タンパク質分子量ラダーの泳動パターンを示し、各ラダータンパク質バンドの近似サイズが、左側にキロダルトン（ｋＤａ）で表示されている。レーン＃４は、単独の細胞標的化分子を示し、レーン＃３及び＃５は、２つの異なるカーゴと連結されている同じ細胞標的化分子を示す。

【図１６】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）が、カーゴと連結されていても、いなくても、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－　Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）の細胞毒性強度及び特異性に匹敵する、細胞に標的化された強力且つ特異的な細胞毒性を示したことを図示する図である。各細胞株についての細胞の生存パーセントを、それぞれの細胞に投与した（ｎｇ／ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。図１６は、本発明の細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）が、カーゴに連結されていても、いなくても、試験した濃度で、標的陰性細胞型に対して、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－　Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）と同様の細胞毒性を示さなかったことを図示する図である。

【図１７】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント４：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２２）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－５：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２３）が、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）の細胞毒性強度及び特異性に匹敵する、細胞に標的化された強力且つ特異的な細胞毒性を示したことを図示する図である。加えて、図１７は、本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２７：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２５）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－４

０：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２６）が、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）の細胞毒性強度及び特異性に匹敵する、細胞に標的化された強力且つ特異的な細胞毒性を示したことを図示する。各細胞株についての細胞の生存パーセントを、それぞれの細胞に投与した（ｎｇ／ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。

【図１８】本発明の細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント４：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２２）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－５：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２７：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２５）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－４０：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２６）が、試験された濃度で、標的陰性細胞型に対して、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）と同様の細胞毒性を示さなかったことを示す図である。各細胞株についての細胞の生存パーセントを、それぞれの細胞に投与した（ｎｇ／ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。

【図１９】本発明の例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ４－バリアント－４２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２７）が、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ５：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２９）の細胞毒性強度及び特異性に匹敵する、細胞に標的化された強力且つ特異的な細胞毒性を示したことを図示する図である。各細胞株についての細胞の生存パーセントを、それぞれの細胞に投与した（ｎｇ／ｎＭでの）細胞標的化分子濃度の常用対数に対してプロットした。

【発明を実施するための形態】

【０１７９】

本発明は、例証となる非限定的な実施形態、及び付属の図への参照を使用して、以降、より詳細に説明される。しかし、本発明を多くの異なる形態で実施することができ、下記に示す実施形態に限定されるとみなすべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が行き届いたものになるように、また本発明の範囲を当業者に知らせるために提供される。

【０１８０】

本発明をより容易に理解することができるように、ある特定の用語が下記で定義される。さらなる定義が、発明の詳細な説明の中で見いだされることもある。

【０１８１】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈による別段の明白な指図がない限り、単数及び複数両方の指示対象を含む。

【０１８２】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、２つの種、Ａ及びＢ、に言及するときの用語「及び／又は」は、Ａ及びＢの少なくとも一方を意味する。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、２つより多くの種、例えばＡ、Ｂ及びＣ、に言及するときの用語「及び／又は」は、Ａ、Ｂ若しくはＣのうちの少なくとも１つ、又はＡ、Ｂ若しくはＣのあらゆる組み合わせ（この場合は各々の種に単数の可能性又は複数の可能性がある）のうちの少なくとも１つを意味する。

【０１８３】

本明細書全体を通して、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、又は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」若しくは「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの語尾変化形は、述べられている整数（若しくは成分）又は整数（若しくは成分）群の包含を含意するが、他のいかなる整数（若しくは成分

）又は整数（若しくは成分）群の除外も含意しないと解されるものとする。
【０１８４】
本明細書を通して、用語「含む（including）」は、「含むがこれらに限定されない（including but not limited to）」を意味するために使用される。「含む」及び「含むがこれらに限定されない」は、同義で使用される。
【０１８５】
用語「アミノ酸残基」又は「アミノ酸」は、タンパク質、ポリペプチド又はペプチドに組み込まれているアミノ酸への言及を含む。用語「ポリペプチド」は、アミノ酸又はアミノ酸残基のあらゆるポリマーを含む。用語「ポリペプチド配列」は、ポリペプチドを物理的に構成する一連のアミノ酸又はアミノ酸残基を指す。「タンパク質」は、１本又は２本以上のポリペプチド又はポリペプチド「鎖」を含む高分子である。「ペプチド」は、約１５～２０アミノ酸残基未満のサイズの小さいポリペプチドである。用語「アミノ酸配列」は、その長さに依存してペプチド又はポリペプチドを物理的に含む一連のアミノ酸又はアミノ酸残基を指す。別段の指示がない限り、本書において開示されるポリペプチド及びタンパク質配列は、アミノ末端からカルボキシ末端へのそれらの順序を表すように左から右に記載される。
【０１８６】
請求項記載の本発明の目的では、及び志賀毒素タンパク質配列又は志賀毒素由来ポリペプチドに関して、用語「野生型」は、例えば病原菌などの、生存種において見出される天然に存在する志賀毒素タンパク質配列であって、存在頻度が最も高いバリアントの１つである志賀毒素タンパク質配列を指す。これは、少なくとも１つの志賀毒素タンパク質バリアントを含むその種の天然に存在する個々の生物の統計的検出力がある数を試料採取する際、やはり天然に存在するが、その同じ種の生物のうちの所与の種の個々の生物の１パーセント未満に見出される、存在頻度の低い志賀毒素タンパク質配列とは対照的である。その天然環境外での天然分離株のクローン増殖は（分離株が、生物学的配列情報を含む生物又は分子であるどうかを問わず）、前記クローン増殖が、その種の天然に存在する集団に存在しない新たな配列多様体を導入しない限り、及び／又は配列バリアントの互いの相対的割合を変化させない限り、天然に存在する要件を変えない。
【０１８７】
用語「アミノ酸」、「アミノ酸残基」、「アミノ酸配列」又はポリペプチド配列は、天然に存在するアミノ酸（Ｌ及びＤ立体異性体を含む）を含み、別段の制限がない限り、例えば、セレノシステイン、ピロリシン、Ｎ－ホルミルメチオニン、ガンマ－カルボキシグルタメート、ヒドロキシプロリン、ハイプシン（hydroxyprolinehypusine）、ピログルタミン酸及びセレノメチオニンなどの、同様に機能することができる２０種の通常の天然アミノ酸の公知類似体も含む（例えば、Nagata K et al., Bioinformatics 30: 1681-9 (2014)を参照されたい）。本書で言及されるアミノ酸は、表Ａ中の以下のような簡略表記名により記載される：
【０１８８】

【表１】

表A. アミノ酸命名法

名称	3文字	1文字
アラニン	Ala	A
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン酸又はアスパルテート	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン酸又はグルタメート	Glu	E
グルタミン	Gln	Q
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リジン	Lys	K
メチオニン	Met	M
フェニルアラニン	Phe	F
プロリン	Pro	P
ピロリン-カルボキシ-リジン	Pcl	
セレノシステイン	Sec	
セリン	Ser	S
トレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V

【０１８９】
タンパク質、ポリペプチド、又はポリペプチド領域に関して、句「保存的置換」は、全タンパク質、ポリペプチド、又はポリペプチド領域の機能及び構造を実質的に変えない、ポリペプチドの機能及び構造の変化を指す（Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W. H. Freeman and Company, New York (2nd ed., 1992)を参照されたい）。
【０１９０】
本書において使用される場合、用語「発現した／された／される（expressed）」、「発現すること／させること（expressing）」又は「発現する／させる（express）」及びその文法上の異形は、ポリヌクレオチド又は核酸のタンパク質への翻訳を指す。発現されたタンパク質は、細胞内に残存し、細胞表面膜の成分になることもあり、又は細胞外空間に分泌されることもある。
【０１９１】
本書において使用される場合、句「標的発現細胞」は、本発明の細胞標的化分子の結合領域が結合した標的生体分子を細胞表面で発現するあらゆる細胞を包含する。
【０１９２】
本書において使用される場合、少なくとも１つの細胞表面で有意な量の細胞外標的生体分子を発現する細胞は、「標的陽性細胞」又は「標的＋細胞」であり、明記される細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞である。
【０１９３】

本書において使用される場合、少なくとも１つの細胞表面で有意な量の標的生体分子を発現する細胞は、「標的陽性細胞」又は「標的＋細胞」であり、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞である。標的生体分子の有意な量は、下記で定義される。

【０１９４】

本書において使用される場合、記号「α」は、この記号の後に続く生体分子と結合することができる免疫グロブリン型結合領域の簡略表記である。記号「α」は、１０－５以下の解離定数（K_D）により説明される結合親和性でこの記号の後に続く生体分子と結合するその能力に基づく、免疫グロブリン型結合領域の機能的特徴を指すために使用される。

【０１９５】

請求項記載の本発明に関して、用語「会合した／している／された／されている／される（associated）」、「会合すること／会合させること（associating）」、「連結した／している／された／されている／される（linked）」、又は「連結すること／させること（linking）」は、単一の分子を形成するように接合、結合、接続、若しくは別様にカップリングした／している／された／されている／される分子の２つ又は３つ以上の成分の状態、又は２分子間の会合、連結、結合及び／若しくは任意の他の接続を生じさせることにより単一分子を形成するように２つの分子を互いに会合させる行為を指す。例えば、用語「連結した／している／された／されている／される」は、単一の分子を形成するように１つ又は２つ以上の原子相互作用により会合した／している／された／されている／される２つ又は３つ以上の成分を指し、原子相互作用は、共有結合性及び／又は非共有結合性でありうる。２成分間の共有結合性会合の非限定的な例は、ペプチド結合及びシステイン－システインジスルフィド結合を含む。２分子成分間の非共有結合性会合の非限定的な例は、イオン結合を含む。

【０１９６】

本発明の目的では、用語「連結した／している／された／されている／される」は、単一の分子を形成するように１つ又は２つ以上の原子相互作用により会合した／している／された／されている／される２つ又は３つ以上の分子成分を指し、原子相互作用は、少なくとも１つの共有結合を含む。本発明の目的では、用語「連結すること／させること」は、上で説明したような連結した／している／された／されている／される分子を生成する行為を指す。

【０１９７】

本発明の目的では、用語「融合した／している／された／されている／される（fused）」は、ペプチド結合が、カルボキシル酸基の炭素原子の関与を伴うのか、それとも例えばα－炭素、β－炭素、γ－炭素、δ－炭素などの、別の炭素原子を伴うのかを問わず、ペプチド結合である少なくとも１つの共有結合により会合した／している／された／されている／される、２つ又は３つ以上のタンパク質性成分を指す。互いに融合した／している／された／されている／される２つのタンパク質性成分の非限定的な例は、例えば、結果として得られる分子が単一の連続したポリペプチドになるようにペプチド結合によってポリペプチドに融合した／している／された／されている／される、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドを含む。本発明の目的では、用語「融合すること／させること（fusing）」は、例えば、翻訳されたときに単一のタンパク質性分子を産生する遺伝領域の組換え融合から生じた融合タンパク質などの、上で説明したような融合タンパク質を生成する行為を指す。

【０１９８】

記号「：：」は、この記号の前後のタンパク質性分子が、連続したポリペプチドを形成するように互いに物理的に連結されていることを意味する。

【０１９９】

細胞標的化分子に関して、記号「＿」は、この記号の前後の分子が、直接的に又は間接的にどちらかで、互いに共有結合で連結されていることを意味する。

【０２００】

本発明の目的では、用語「エフェクター」は、１つ若しくは２つ以上の因子の動員及び／

又はアロステリック効果をもたらす、細胞毒性、生体シグナル伝達、酵素的触媒、細胞内経路決定及び／又は分子間結合などの、生物活性を提供することを意味する。例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素、志賀毒素成分、及び／又はその断片中に存在する１つ又は２つ以上の生物活性を提供する。

【０２０１】

本書において使用される場合、句「多価標的結合分子」は、例えば、２つ又は３つ以上の結合領域を含むタンパク質であって、個々の結合領域各々が標的生体分子の細胞外部分に対して１リットル当たり１０－５～１０－１２モル濃度の解離定数を有するタンパク質などの、２つ又は３つ以上の高親和性結合領域を含む、１つの標的結合分子又は複数の標的結合分子を指す。

【０２０２】

本発明の目的では、ポリペプチド又はポリペプチド領域に言及するときの句「～に由来する」は、ポリポリペプチド又はペプチド領域が、「親」タンパク質中で元来見出されるアミノ酸配列であって、「親」分子についてのある特定の機能及び構造が実質的に保存されることを条件に、元のポリペプチド又はポリペプチド配列に対するある特定のアミノ酸残基付加、欠失、トランケーション、再配列又は他の変化を今では含みうる、アミノ酸配列を含むことを意味する。当業者は、ポリペプチド又はペプチド領域が由来した親分子を、当技術分野において公知の技術、例えば、タンパク質配列アラインメントソフトウェアを使用して、同定することができるであろう。

【０２０３】

本発明の目的では、志賀毒素エフェクター機能は、志賀毒素Ａサブユニットに由来するポリペプチド領域によりもたらされる生物活性である。志賀毒素エフェクター機能の非限定的な例は、細胞内在化、細胞内経路決定、触媒活性、及び細胞毒性を含む。志賀毒素触媒活性は、例えば、リボソーム不活性化、タンパク質合成阻害、Ｎ－グリコシダーゼ活性、ポリヌクレオチド：アデノシングリコシダーゼ活性、ＲＮＡａｓｅ活性、及びＤＮＡａｓｅ活性を含む。志賀毒素は、リボソーム不活性化タンパク質（ＲＩＰ、ribosome inactivating protein）である。ＲＩＰは、核酸、ポリヌクレオシド、ポリヌクレオチド、ｒＲＮＡ、ｓｓＤＮＡ、ｄｓＤＮＡ、ｍＲＮＡ（及びポリＡ）、及びウイルス核酸を脱プリン化することができる（例えば、Brigotti M et al., Toxicon 39: 341-8 (2001)；Brigotti M et al., FASEB J 16: 365-72 (2002)を参照されたい）。一部のＲＩＰは、抗ウイルス活性及びスーパーオキシドジムスターゼ活性を示す。志賀毒素触媒活性は、インビトロでもインビボでも観察されている。志賀毒素エフェクター活性についてのアッセイの非限定的な例は、タンパク質合成阻害活性、脱プリン化活性、細胞増殖の阻害、細胞毒性、スーパーコイルＤＮＡ弛緩活性、及びヌクレアーゼ活性を測定するものである。

【０２０４】

本書において使用される場合、志賀毒素エフェクター機能の保持は、再現性のある適切な定量的アッセイにより測定して、同じ条件下で、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド対照（例えば、志賀毒素Ａ１断片）に匹敵する、又は野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、志賀毒素Ａ１断片）を含む細胞標的化分子に匹敵する、志賀毒素機能活性レベルを示すことができることを指す。リボソーム不活性化又はリボソーム阻害の志賀毒素エフェクター機能について、保持された志賀毒素エフェクター機能は、例えば、当業者に公知の及び／又は本書に記載されるアッセイを使用することによるものなどの、インビトロ設定で、１０，０００ピコモル濃度（ｐＭ）以下のＩＣ５０を示すことである。標的陽性細胞殺滅アッセイにおける細胞毒性の志賀毒素エフェクター機能について、保持された志賀毒素エフェクター機能は、例えば、当業者に公知の及び／又は本書に記載されるアッセイを使用することにより示されるような、細胞型、及び適切な細胞外標的生体分子のその発現に依存して、１，０００ナノモル濃度（ｎＭ）以下のＣＤ５０を示すことである。

【０２０５】

本書において使用される場合、「有意な」志賀毒素エフェクター機能の保持は、再現性の

ある適切な定量的アッセイにより測定して、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド対照に匹敵する志賀毒素機能活性レベルを指す。インビトロでのリボソーム阻害について、有意な志賀毒素エフェクター機能は、リボソーム源（例えば、細菌、古細菌、又は真核生物（藻類、真菌、植物、若しくは動物））に依存して３００ｐＭ以下のＩＣ５０を示すことである。これは、触媒不活性ＳＬＴ－１Ａ　１－２５１二重変異体（Ｙ７７Ｓ／Ｅ１６７Ｄ）についての１００，０００ｐＭの近似的ＩＣ５０と比較して有意に大きい阻害である。実験室細胞培養での標的陽性細胞殺滅アッセイにおける毒性について、有意な志賀毒素エフェクター機能は、細胞株、及び適切な細胞外標的生体分子のその発現に依存して、１００、５０若しくは３０ｎＭ、又はそれ未満のＣＤ５０を示すことである。これは、細胞株に依存して１００～１０，０００ｎＭのＣＤ５０を有する、細胞標的化結合領域のない単独のＳＬＴ－１Ａサブユニットと比較して、適切な標的細胞株に対する有意に大きい細胞毒性である。

【０２０６】

一部の試料については、正確な曲線フィッティングに必要なデータ点を収集することができないため、ＩＣ５０又はＣＤ５０のどちらについても正確な値を得ることができない可能性がある。例えば、理論的には、５０％より高いリボソーム阻害又は細胞死が所与の試料の濃度系列でそれぞれ起こらなかった場合、ＩＣ５０もＣＤ５０も決定することができない。例えば、実施例において記載されるアッセイなどの、例示的な志賀毒素エフェクター機能アッセイからのデータの分析に関して記載されるような、曲線への正確なフィッティングに不十分なデータを、実際の志賀毒素エフェクター機能の代表とみなすべきではない。

【０２０７】

志賀毒素エフェクター機能の活性を検出できないことは、細胞侵入、細胞内経路決定及び／又は酵素活性の欠如ではなく、不適切な発現、ポリペプチドフォールディング及び／又はポリペプチド安定性に起因することもある。志賀毒素エフェクター機能についてのアッセイは、本発明の細胞標的化分子をさほど必要とせずに有意な量の志賀毒素エフェクター機能活性を測定することができる。エフェクター機能が低い又はないことの根本原因がタンパク質発現又は安定性と関係すると実験により判定された場合には、当業者は、当技術分野において公知のタンパク質化学及び分子工学技術を使用してそのような因子を補償することができることがあり、その結果、志賀毒素機能性エフェクター活性が回復され、測定されることもある。例として、不適切な細胞ベースの発現は、種々の発現制御配列を使用することにより補償されることがあり、不適切なポリペプチドフォールディング及び／又は安定性は、末端配列を安定させること、又はタンパク質の三次元構造を安定させる非エフェクター領域の補償変異などから、恩恵を受けることがある。個々の志賀毒素機能についての新たなアッセイが利用できるようになると、志賀毒素エフェクター領域又はポリペプチドを、それらの志賀毒素エフェクター機能の任意のレベルについて、例えば、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドの活性のある特定の倍率以内の活性であることについて分析することができる。有意義な活性差の例は、例えば、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドの１０００倍若しくは１００倍若しくはそれ未満の活性を有する志賀毒素エフェクター領域、又は機能的ノックダウン若しくはノックアウト志賀毒素エフェクターポリペプチドと比較して３倍～３０倍、若しくは３１倍以上大きい活性を有する志賀毒素エフェクター領域である。

【０２０８】

ある特定の志賀毒素エフェクター機能、例えば、細胞内経路決定機能は、容易に測定できない。現在、志賀毒素エフェクターポリペプチドが細胞毒性であることができないことが、不適切な細胞内経路決定に起因するかどうかを識別するための通例の定量的アッセイはないが、試験が利用できれば、志賀毒素エフェクターポリペプチドを、適切な野生型志賀毒素エフェクター領域と比較して任意の有意な細胞内経路決定レベルについて分析することができる。

【０２０９】

志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性が、野生型と比べて低下されたとしても、実際には、弱毒化された志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用する応用は、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用するもの以上に有効でありうることに留意されたい。なぜなら、最高作用強度のバリアントは、望ましくない作用を示す可能性があり、作用強度が低下されたバリアントではそれが最小化又は低下されるからである。野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドは非常に強力であり、たった１分子がサイトゾルに達することで、又はことによると４０分子が内在化されることで殺滅することができる（Tam P, Lingwood C, Microbiology 153: 2700-10 (2007)）。志賀毒素エフェクターポリペプチドは、例えば細胞内経路決定又は細胞毒性などの、志賀毒素エフェクター機能が、野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドと比較してかなり低下されていたとしても、標的細胞殺滅及び／又は特異的細胞型のある特定の細胞内区画の検出を伴う実際の応用に十分な作用強度を依然として有しうる。またそのようなエフェクターポリペプチドは、ある特定の細胞内の位置又は細胞内区画へのカーゴ（例えば、追加の外在性物質）の送達にも有用でありうる。

【０２１０】

細胞毒性細胞標的化分子の細胞毒性活性に関して、用語「選択的細胞毒性」は、選択性の測定基準として標的細胞型の細胞殺滅の優先性を明らかにするために、標的細胞型の半最大細胞毒性濃度（ＣＤ５０、half-maximal cytotoxic concentration）の非標的細胞型のＣＤ５０に対する比として表現されうる、標的細胞集団と非標的バイスタンダー細胞集団間の相対細胞毒性レベルを指す。

【０２１１】

本書における明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、句「細胞に適した生理的温度」は、その特定の細胞又は細胞型の健常な増殖、繁殖及び／若しくは機能に適している範囲内である、細胞が由来する種のコア温度に相当する、並びに／又は細胞を含む健常生存生物に対応する、当技術分野において公知の及び／又は当業者より特定可能な温度を指す。例えば、種に依存して３７℃辺りの温度が多くの哺乳動物細胞には適している。

【０２１２】

本発明の目的では、句「標的生体分子と結合した細胞標的化分子を含む分子複合体の内在化」は、内在化が、細胞標的化分子と細胞表面標的生体分子が細胞外位置で複合体を形成することで始まり、細胞標的化分子と標的生体分子の両方が細胞に侵入し、その後、細胞標的化分子が結合した標的生体分子からのその細胞標的化分子が解離することで終わることから、細胞標的化分子の細胞内在化が標的媒介型であることを意味する。

【０２１３】

本発明の目的では、句「細胞の表面に本来に存在する標的生体分子」は、細胞が、その固有の内部機構を使用して標的生体分子を発現し、その固有の内部機構を使用して標的生体分子を細胞表面に局在させることを意味し、したがって、標的生体分子は、前記細胞と物理的にカップリングされており、細胞外空間から、すなわち細胞の表面で、標的生体分子の少なくとも一部に到達可能である。

【０２１４】

本発明の目的では、句「細胞標的化分子を変化させる薬剤」は、本発明の分子の１つ又は２つ以上の特性を変化させるために本発明の分子とコンジュゲートされうる、当業者に公知の及び／又は本書に記載される多数の異なるタイプの原子又は分子のいずれかを指す。

【０２１５】

本発明のある特定の実施形態の目的では、細胞内在化は、同じ温度で同じ細胞型を使用する同じアッセイにより判定して、本発明の細胞標的化分子の結合に起因して起こる内在化の時間が、同じ細胞標的化分子占有パーセントで先行技術参照分子の内在化の時間と比較して短縮される場合、迅速とみなされる。

【０２１６】

本書における明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、句「迅速な細胞内在化」は、当技術分野において公知の又は本書に記載される多数の細胞内在化アッセイのいず

れか１つにより測定して、本発明の細胞標的化分子が、細胞外標的抗原又は細胞表面局在標的生体分子の細胞内在化の平均時間を、細胞外標的抗原又は細胞表面局在標的生体分子の細胞内在化に必要とされる平均時間と比較して減少させることができることを指す。

【０２１７】

本書において明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、句「迅速な内在化」は、基本標的生体分子内在化速度と比較して及び／又は標的生体分子の細胞外部分に結合することが当技術分野において公知の免疫グロブリン型結合分子（例えばモノクローナル抗体）の投与後の分子結合誘導標的生体分子内在化速度と比較してアッセイされうる内在化を含む。句「迅速な細胞内在化」の範囲は、標的特異的抗体を試験したとき又はＦｃ領域を有する免疫グロブリン由来タンパク質分子を試験したときに観察されるものより平均して速い内在化速度を包含するように意図されている。一般に、内在化速度定数は、標的陽性細胞への所望の標的特異的結合分子の投与後、細胞表面標的抗原、標的生体分子及び／又は標的特異的結合分子の５０％が、所与の投与濃度、質量、容積モル濃度、又は標的生体分子占有率調整濃度で特定の細胞型に特定の温度で内在化される時間と定義されうる。細胞表面標的生体分子内在化は、基本的にであっても、標的結合分子の投与に応じてあっても、当業者に公知の様々な方法によりアッセイすることができる。

【０２１８】

本発明のある特定の実施形態の目的では、細胞内在化は、本発明の細胞標的化分子の結合に起因して起こる内在化の時間が、細胞外標的生体分子抗原を認識する十分に特徴付けられている抗体の結合に伴う標的生体分子の内在化の時間と比較して短縮される場合、迅速とみなされる。本明細書を通して、用語「迅速な」は、使用される場合、本発明の細胞標的化分子が１つ又は２つ以上の標的発現及び／又は標的陽性細胞に６時間未満で侵入することを示すように意図されている。ある特定の実施形態では、「迅速な」は、約３０分未満ほども「急速に」であることもあるが、約１時間～約２時間、～約３時間、～約４時間、～約５時間の範囲、約２時間～約３時間、～約４時間、～約５時間の範囲、約３時間～約４時間、～約５時間の範囲、及び約４時間～約５時間の範囲も包含しうる。

【０２１９】

本発明の目的では、互いに連結している２つ又は３つ以上の成分を含む分子に関して、句「１つ又は２つ以上の非共有結合性連結」は、ある特定の分子では該分子をネイティブタンパク質フォールディング条件からタンパク質変性条件に変えると除去される（すなわち、２つ又は３つ以上の成分をもはや接続しない）ように観察されうる、成分を接続する連結のタイプを含む。例えば、例えば電気泳動及び／又はクロマトグラフィーアッセイなどの、当技術分野において公知の及び／又は本書に記載される技術をタンパク質性分子サイズのアッセイに使用したとき、ネイティブタンパク質フォールディング条件（例えば、真核細胞の小胞体の内腔に又は生物体内の細胞外環境に類似するように意図されたｐＨ緩衝環境）下では単一サイズの種のように見える多成分分子は、変性条件下で、及び／又は変性条件に付した後、２つ又は３つ以上のより小さいサイズのタンパク質性分子で構成されているように観察されうる。「タンパク質変性」条件は当業者に公知であり、例えば、高温を有する（例えば摂氏５０度より高い）環境、並びに／又は例えば、１～１０％ドデシル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、Triton（登録商標）X-100、サルコシル、並びにイオン性、非イオン性、双性イオン性及び／若しくはカオトロピックにかかわらず他の界面活性剤などの、化学的変性剤及び／若しくは界面活性剤の存在を特徴とするものなどの、ネイティブタンパク質フォールディング条件とは著しく異なる条件を含む。

【０２２０】

本書において使用される場合、タンパク質及び／又はタンパク質性分子の説明に関して、用語「単量体（の）」は、後に環状構造になる連続した直鎖状のポリペプチドを含む、単一ポリヌクレオチドテンプレートからリボソームにより合成されうる、その二次構造か三次構造かを問わず、単一の連続したポリペプチドからなる１つのポリペプチド成分のみを含む分子を指す。対照的に、多量体分子は、単一ポリヌクレオチドテンプレートからリボソームにより合成されうる単一の連続したポリペプチドを共に形成しない、２つ又は３つ

以上のポリペプチド（例えば、サブユニット）を含む。

【０２２１】

本書において使用される場合、タンパク質及び／又はタンパク質性分子の説明に関して、用語「多量体（の）」は、例えば、各々がその固有の連続ポリペプチドである２つの成分からなる分子などの、互いに会合している及び／又は互いに連結している２つ又は３つ以上の個々のポリペプチド成分を含む分子を指す。例えば、分子の成分間の会合又は連結は、２つ又は３つ以上のポリペプチド成分の配置の結果として生じる、例えば分岐状又は環状ポリペプチド構造などの、非直鎖状ポリペプチドを含む単一分子をもたらす、１）１つ若しくは２つ以上の非共有結合性相互作用、２）１つ若しくは２つ以上の翻訳後共有結合性相互作用、３）１つ若しくは２つ以上の共有結合性化学コンジュゲーション、及び／又は４）１つ若しくは２つ以上の共有結合性相互作用を含みうる。単一ポリヌクレオチドテンプレートからリボソームにより合成される単一の連続したポリペプチド中の１つ又は２つ以上のペプチド結合のタンパク質切断の結果として２つの不連続のポリペプチドを含む分子は、「多量体」であり、「単量体」ではない。

【０２２２】

本書において使用される場合、ポリペプチド領域又はポリペプチド内の特徴要素に関して、用語「破壊された」又は「破壊」又は「破壊すること」、及びその文法上の異形は、領域内の、又は破壊された特徴要素を構成する、少なくとも１つのアミノ酸の変化を指す。アミノ酸変化は、ポリペプチドのアミノ酸配列を変化させる様々な変異、例えば、欠失、反転、挿入又は置換などを含む。アミノ酸変化は、例えば、アミノ酸官能基の１つ又は２つ以上の原子の変化、又はアミノ酸官能基への１つ又は２つ以上の原子の付加などの、化学的変化も含む。

【０２２３】

本書において使用される場合、「脱免疫化された／される（de-immunized）」は、脊索動物への投与後の、例えば、野生型ペプチド領域、ポリペプチド領域又はポリペプチドなどの、参照分子と比較して、抗原性の及び／又は免疫原性の可能性の低下を意味する。これは、１つ又は２つ以上の新規抗原性及び／又は免疫原性エピトープの導入にもかかわらず、参照分子と比較しての全般的な抗原性の及び／又は免疫原性の可能性の低下を含む。ある特定の実施形態については、「脱免疫化された」は、分子が、哺乳動物への投与後に、例えば野生型志賀毒素Ａ１断片などの、それが由来した「親」分子と比較して抗原性及び／又は免疫原性の低下を示したことを意味する。ある特定の実施形態では、本発明の脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドは、同じ条件下で、同じアッセイ、例えば、定量的ＥＬＩＳＡ又はウェスタンブロット分析のような当業者に公知の及び／又は本書に記載されるアッセイなどにより測定される、参照分子と比較される相対抗原性であって、参照分子の抗原性より１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又はそれより大きく低下される相対抗原性を示すことができる。ある特定の実施形態では、本発明の脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドは、同じ条件下で、同じアッセイ、例えば、哺乳動物において、分子の皮下投与を受けた後、所与の時点で産生される抗分子抗体の定量的測定のような当業者に公知の及び／又は本書に記載されるアッセイなどにより測定される、参照分子と比較される相対免疫原性であって、参照分子の免疫原性より１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９９％、又はそれより大きく低下される、相対免疫原性を示すことができる。例示的な細胞標的化分子の相対免疫原性は、長期間にわたっての反復非経口投与後の細胞標的化分子に対するインビボでの抗体応答についてのアッセイを使用して、判定することができる。

【０２２４】

本発明の目的では、細胞標的化分子に関して、用語「末端」、「アミノ末端」、又は「カルボキシ末端」は、細胞標的化分子のポリペプチド鎖（例えば、単一の連続したポリペプチド鎖）の最後のアミノ酸残基を一般に指す。細胞標的化分子は、１つより多くのポリペプチド又はタンパク質を含むことがあり、したがって、本発明の細胞標的化分子は、複数

のアミノ末端及びカルボキシ末端を含むことがある。例えば、細胞標的化分子の「アミノ末端」は、出発アミノ酸残基の第一級アミノ基を伴うか又はＮ－アルキル化アルファアミノ酸残基のクラスのメンバーである出発アミノ酸残基についてのものと同等の窒素を伴ういかなるアミノ酸残基ともペプチド結合していない出発アミノ酸残基を一般に特徴とする、ポリペプチドのアミノ末端に相当するポリペプチド鎖の最初のアミノ酸残基により定義されうる。同様に、細胞標的化分子の「カルボキシ末端」は、その第一級カルボキシル基とペプチド結合により連結されているいかなるアミノ酸残基も有さない最後のアミノ酸残基を一般に特徴とする、ポリペプチドのカルボキシル末端に相当するポリペプチドの最後のアミノ酸残基により定義されうる。

【０２２５】

本発明の目的では、ポリペプチド領域に関して、用語「末端」、「アミノ末端」、又は「カルボキシ末端」は、追加のアミノ酸残基がその領域外でペプチド結合により連結されているかどうかを問わず、その領域の境界領域を指す。言い換えると、その領域が他のペプチド又はポリペプチドと融合しているかどうかを問わず、ポリペプチド領域の末端。例えば、２つのタンパク質性領域、例えば、ペプチド又はポリペプチドを含む結合領域と志賀毒素エフェクターポリペプチドとを含む、融合タンパク質は、別のタンパク質性領域、例えば結合領域、の始点に相当する２５２位におけるアミノ酸残基との、残基２５１が関与するペプチド結合にもかかわらず、志賀毒素エフェクターポリペプチド領域のアミノ酸残基２５１で終わる、カルボキシ末端を有する志賀毒素エフェクターポリペプチドを有しうる。この例では、志賀毒素エフェクターポリペプチドのカルボキシ末端は、融合タンパク質の末端ではなくむしろ内部の領域境界である、残基２５１を指す。したがって、ポリペプチド領域については、用語「末端」、「アミノ末端」、及び「カルボキシ末端」は、境界が、物理的に末端であっても、より大きいポリペプチド鎖内に埋め込まれた内部の位置であっても、ポリペプチド領域の境界を指す。

【０２２６】

本発明の目的では、句「フーリン切断耐性」は、本書に記載される方法を使用することによるものを含む、当業者に利用可能な任意の手段によりアッセイして、分子又はその特異的ポリペプチド領域が、（ｉ）野生型志賀毒素Ａサブユニット内の志賀毒素Ａ１断片のカルボキシ末端又は（ii）Ａ１断片とＡ２断片の接合部に本来位置する天然に存在するフーリン切断部位が破壊されていない構築物の志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端より低い再現性でフーリン切断を示すことを意味する。

【０２２７】

本発明の目的では、句「破壊されたフーリン切断モチーフ」は、（ｉ）本書中のセクションＩ－Ｂに記載の特異的フーリン切断モチーフ、並びに（ii）同じアッセイにおいて同じ条件下で観察される参照分子のフーリン切断に比べて３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、又はそれ未満（切断なしについての１００％を含む）であることが再現性よく観察されるフーリン切断の低減などの、参照分子と比較してフーリン切断の低減を分子に付与することができる変異及び／又はトランケーションを含むフーリン切断モチーフを指す。参照分子と比較してのフーリン切断のパーセンテージは、参照分子の切断：非切断材料で割った、所望の分子の切断：非切断材料の比として表すことができる（例えば、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットを参照されたい）。適切な参照分子の非限定的な例は、野生型志賀毒素フーリン切断モチーフ、及び／又は国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット及び国際公開第２０１６／１９６３４４パンフレットに記載されているフーリン切断部位を含むある特定の分子を含む。

【０２２８】

序論

本発明は、他の分子とのコンジュゲーションのための特異的結合部位を含む、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子を提供する。志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子足場中の、溶媒に露出しているユニークな官能基を有するユニー

クなアミノ酸残基、及び／又は１つ若しくは２つ以上の位置異所性の残基は、様々な原子及び分子の部位特異的連結のための結合点を提供する。原子又は分子は、（１）一旦標的細胞内部に入ると、制御遊離用を含む、細胞内送達用に設計されたカーゴとして機能することができ、並びに／又は（２）例えば、脊椎動物において半減期を延長する、足場の免疫原性部分を隠蔽する、及び／若しくはタンパク質切断を阻止する、生物学的に不活性な部分などの、細胞外機能を有する薬剤として機能することができる。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子を、通例の方法を使用して、制御された簡便な手法で、様々な原子及び分子とコンジュゲートさせて、均一な産物を得ることができる。

【０２２９】

本発明は、例えば、細胞内送達のための分子カーゴ、又は細胞標的化分子を変化させる薬剤などの、他の分子とコンジュゲートされている、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子も提供する。本発明のある特定の細胞標的化分子及びそれらの組成物を使用して、例えば所望の細胞内機能を有するカーゴなどの、コンジュゲートされているカーゴを、その細胞標的化及び細胞内在化活性に基づいて１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下で、標的発現細胞型に選択的に送達することができる。加えて、本発明のある特定の細胞標的化分子及びそれらの組成物を使用して、例えば、標的とする標的発現細胞の内部に、細胞内位置で細胞毒性である細胞標的化分子の成分を送達することなどにより、その細胞標的化活性及び細胞内在化活性に基づいて１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下で標的発現細胞を選択的に殺滅することができる。本発明における使用に適していると考えられる、コンジュゲートされる原子、分子、カーゴ、及び細胞標的化分子を変化させる薬剤は、リンカー、細胞標的化部分構造、抗生物質、ペプチド、核酸、タンパク質、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び薬力学的変化をもたらす薬剤を含む。

【０２３０】

本発明の分子、及びそれらの組成物は、例えば、標的発現細胞へのカーゴの選択的送達のために使用され、並びにがん、様々な疾患、障害及び状態の治療のための治療薬として使用される。

【０２３１】

Ｉ．本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子の一般構造

本発明のある特定の実施形態は、例えば、（１）異種分子にコンジュゲートされた志賀毒素エフェクターポリペプチド、及び（２）野生型志賀毒素ポリペプチドと比べて１つ又は２つ以上の異所性アミノ酸残基を含む志賀毒素エフェクターポリペプチドなどの、志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドである。本発明は、（１）細胞標的化部分構造（例えば、細胞標的化剤及び／又は結合領域）及び（２）毒素エフェクターポリペプチド領域を含む細胞標的化分子を提供する。ある特定のさらなる実施形態は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子である。加えて、本発明は、いかなる志賀毒素エフェクターポリペプチドも欠いているが、他の分子の部位特異的結合のための官能基を含むリンカー又は結合領域（例えば、免疫グロブリン型ポリペプチド）を含む細胞標的化分子を提供する。本発明の分子の全ては、例えば、細胞を標的とした送達のためのカーゴ、細胞標的化分子を変化させる薬剤、及び／又は追加の外在性物質などの、別の分子とコンジュゲートされていることがあってもよい。

【０２３２】

Ａ．本発明の志賀毒素エフェクターＡサブユニットポリペプチド

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素ファミリーの少なくとも１つのメンバーの志賀毒素Ａサブユニットに由来するポリペプチドであって、志賀毒素エフェクター領域が、少なくとも１つの志賀毒素機能を示すことができるポリペプチドである。志賀毒素機能は、例えば、細胞侵入を促進すること、脂質膜を変形させること、クラスリン媒介エンドサイトーシスを刺激すること、逆行輸送を指示すること、細胞内経路決定を指示すること、細胞内での分解を回避すること、リボソームを触媒不活性化すること、細胞毒性を果たすこと、及び細胞静止作用を果たすことを含む。

【０２３３】
本発明における使用に適している、又は当技術分野において公知の技術を使用して修飾して本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドにするための親ポリペプチドとして使用するのに適している、当業者に公知の非常に多くの志賀毒素エフェクターポリペプチドがある（例えば、Cheung M et al., Mol Cancer 9: 28 (2010)；国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット；国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット；国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット；米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書；国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット；米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４号明細書；国際公開第２０１６／１２６９５０を号パンフレット参照されたい）。

【０２３４】
本発明における志賀毒素エフェクターポリペプチドは、そのネイティブ志賀毒素Ｂサブユニットのいずれかの形態から解離された志賀毒素Ａサブユニットに由来するポリペプチドを含むか又はそれから本質的になる。加えて、本発明の細胞標的化分子は、ネイティブ志賀毒素Ｂサブユニットの機能性結合ドメインを含むか又はそれから本質的になる、いかなるポリペプチドも含む必要がない。むしろ、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを異種結合領域と機能的に会合させて、細胞標的化を果たすことができる。

【０２３５】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、完全長志賀毒素Ａサブユニット（例えば、ＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）、ＳｔｘＡ（配列番号２）、若しくはＳＬＴ－２Ａ（配列番号３））を含むこともあり、又はそれから本質的なることもあるが、天然に存在する志賀毒素Ａサブユニットは、成熟志賀毒素Ａサブユニットを産生するために除去される、当業者には認識できる、約２２アミノ酸のシグナル配列をそれらのアミノ末端に含有する、前駆形態を含みうることに言及しておく。他の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、完全腸志賀毒素Ａサブユニットより短い、例えば当技術分野において公知のトランケーションなどの、トランケーションのある志賀毒素Ａサブユニットを含むか、又はそれからなる（例えば、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【０２３６】
本発明の分子の、ある特定の実施形態については、野生型志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドに由来するが、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、天然に存在する志賀毒素Ａサブユニットとは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０又は４１以上のアミノ酸残基が（しかし、少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％又はそれより高いアミノ酸配列同一性を保持する程度に）異なる。

【０２３７】
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、１つだけのリジン残基を含む。ＳＬＴ－１ホロトキシンの細胞毒性活性は、Ａサブユニットからの全ての残基の除去による影響を受けなかった（McCluskey, AJ, “Shiga-like Toxin 1: Molecular Mechanism of Toxicity and Discovery of Inhibitors”, thesis, University of Toronto, (2012), Appendix B）。さらに、ＳＬＴ－１のＡサブユニットの両方のアミノ末端リジンの除去は、その細胞毒性に影響を与えなかった（McCluskey, AJ, “Shiga-like Toxin 1: Molecular Mechanism of Toxicity and Discovery of Inhibitors”, thesis, University of Toronto, (2012), Appendix B）。したがって、ＳＬＴ－１Ａ、ＳｔｘＡ、及び／又はＳＬＴ－２Ａ中の天然に存在するリジン残基の１つを除く全てをアミノ酸残基置換により除去することによって、志賀毒素エフェクターポリペプチド中に本来存在するリジン残基１つだけを残すことができる。あるいは、ＳＬＴ－１Ａ、Ｓｔｘ

Ａ、及び／又はＳＬＴ－２Ａ中の天然に存在するリジン残基の全てをアミノ酸残基置換により志賀毒素エフェクターポリペプチドから除去することができ、部位特異的コンジュゲーション及び１つ又は２つ以上の志賀毒素機能の保持に適している位置内に異所性リジン残基を設計することができる。

【０２３８】

Ｂ．本発明の細胞標的化分子

本発明の細胞標的化分子は全て、例えば、本書に記載される結合領域などの、細胞標的化剤又は部分構造を含む。本発明の細胞標的化分子の細胞標的化剤又は部分構造は、各々の部分構造が、本発明のポリペプチドと連結されているとき、細胞標的化分子を特異的細胞に極めて接近した範囲内で、それらの特異的細胞の表面での分子相互作用に基づいて架橋させることができる、分子構造を含む。細胞標的化部分構造は、リガンドと、細胞表面標的と結合するポリペプチドとを含む。

【０２３９】

細胞標的化部分構造の１つのタイプは、タンパク質性結合領域である。本発明の細胞標的化された分子の結合領域は、細胞外標的生体分子に選択的に且つ特異的に結合することができる１つ又は２つ以上のポリペプチドを含む。結合領域は、合成リガンドであるか、天然に存在するリガンドであるかにかかわらずリガンド、及びそれらの誘導体、免疫グロブリン由来ドメイン、免疫グロブリンの代替物として合成により改変された足場、並びにこれらに類するものなどの、１つ又は２つ以上の様々なポリペプチド部分構造を含みうる。本発明の細胞標的化分子においてタンパク質性結合領域を使用することにより、一本鎖細胞標的化タンパク質である細胞標的化分子の生成が可能になる。

【０２４０】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、細胞と物理的にカップリグされている標的生体分子の細胞外部分と特異的に結合することができる細胞標的化結合領域を含む。本発明の細胞標的化分子の結合領域は、標的生体分子と特異的に結合することができるペプチド又はポリペプチド領域を含む。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子の結合領域は、細胞外標的生体分子に選択的に且つ特異的に結合することができる１つ又は２つ以上のポリペプチドを含む。結合領域は、例えば、ランダムに生成されたペプチド配列、それらの天然に存在するリガンド又は誘導体、免疫グロブリン由来ドメイン、免疫グロブリンドメインの代替物として合成により改変された足場、及びこれらに類するものなどの、１つ又は２つ以上の様々なペプチド性又はポリペプチド部分構造を含みうる。

【０２４１】

それらの結合特性によってポリペプチドを特異的細胞型に標的化するのに有用である、非常に多くの結合領域、例えば、リガンド、モノクローナル抗体、改変抗体誘導体、及び抗体の改変代替物が、当技術分野において公知である（例えば、Cheung M et al., Mol Cancer 9: 28 (2010)、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開２０１５０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【０２４２】

１つの特異的な、しかし非限定的な態様によれば、本発明の分子の結合領域は、一般には細胞表面受容体である、細胞外標的生体分子との結合機能性を保持する天然に存在するリガンド又はその誘導体を含む。例えば、当技術分野において公知の様々なサイトカイン、増殖因子及びホルモンを使用して、コグネートサイトカイン受容体、増殖因子受容体又はホルモン受容体を発現する特異的細胞型の細胞表面に細胞標的化分子を標的化することができる。

【０２４３】

ある特定の他の実施形態によれば、結合領域は、細胞外標的生体分子に結合することができる合成リガンドを含む。

【０２４４】

１つの特異的な、しかし非限定的な態様によれば、結合領域は、免疫グロブリン型結合領域を含みうる。用語「免疫グロブリン型結合領域」は、本書において使用される場合、抗原又はエピトープなどの１つ又は２つ以上の標的生体分子に結合することができるポリペプチド領域を指す。結合領域は、標的分子と結合するそれらの能力により、機能的に定義されうる。免疫グロブリン型結合領域は、一般に、抗体又は抗体様構造に由来するが、他の源からの代替足場がこの用語の範囲内で考えられる。

【０２４５】

免疫グロブリン（Ｉｇ，Immunoglobulin）タンパク質は、Ｉｇドメインとして公知の構造ドメインを有する。Ｉｇドメインは、約７０～１１０アミノ酸残基長の範囲であり、通常７～９本の逆平行ベータ鎖が、２つのベータシートとして配置され、これらがサンドイッチ様構造を形成する、特徴的なＩｇフォールドを有する。このＩｇフォールドは、サンドイッチの内面での疎水性アミノ酸相互作用、及び鎖内のシステイン残基間の高度に保存されたジスルフィド結合により、安定化される。Ｉｇドメインは、可変的（ＩｇＶ又はＶセット）であることもあり、定常的（ＩｇＣ又はＣセット）であることもあり、又は中間的（ＩｇＩ又はＩセット）であることもある。一部のＩｇドメインには、抗体がそのエピトープに結合する特異性にとって重要である相補性決定（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ　ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ）領域又は相補性決定（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ　ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ）領域（ＣＤＲ）が付随することがある。Ｉｇ様ドメインは、非免疫グロブリンタンパク質においても見出され、それに基づいてタンパク質のＩｇスーパーファミリーのメンバーとして分類される。ＨＵＧＯ遺伝子命名法委員会（ＨＧＮＣ，HUGO Gene Nomenclature Committee）は、Ｉｇ様ドメイン含有ファミリーのメンバーのリストを提供している。

【０２４６】

本書において使用される場合、用語「重鎖可変（V_H）ドメイン」又は「軽鎖可変（V_L）ドメイン」は、それぞれ、抗体V_H又はV_Lドメイン（例えば、ヒトV_H又はV_Lドメイン）はもちろん、対応するネイティブ抗体の抗原結合能力と少なくとも同等の抗原結合能力を保持するそれらの誘導体（例えば、ネイティブマウスV_H又はV_Lドメインに由来するヒト化V_H又はV_Lドメイン）も指す。V_H又はV_Lドメインは、３つのＣＤＲ又はＡＢＲが割り込んでいる「フレームワーク」領域からなる。フレームワーク領域は、抗原のエピトープとの特異的結合のためにＣＤＲを整列させるのに役立つ。V_HドメインとV_Lドメインは両方とも、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって、次のフレームワーク（ＦＲ、framework）及びＣＤＲ領域を含む：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４。ラクダ科動物V_HH断片、軟骨魚類のＩｇＮＡＲ、V_{NAR}断片、及びそれらの誘導体には、同じ基礎配置：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４を含む、単一の重鎖可変ドメインがある。

【０２４７】

免疫グロブリン型結合領域は、アミノ酸配列が、例えば分子工学により又はライブラリースクリーニングによる選択により、ネイティブ抗体のアミノ酸配列又は非免疫グロブリンタンパク質のＩｇ様ドメインのアミノ酸配列から変更された、抗体又はその抗原結合断片のポリペプチド配列でありうる。免疫グロブリン型結合領域の生成における組換えＤＮＡ技術及びインビトロでのライブラリースクリーニングの妥当性のため、抗体を再設計して、より小さいサイズ、細胞侵入又は他の治療上の改善などの所望の特性を得ることができる。可能な変形形態は多く、アミノ酸を１つだけ変化させることから、例えば可変領域の、完全再設計まで、様々でありうる。通常、抗原結合特性を向上させるように、可変領域の安定性を向上させるように、又は免疫原性応答の可能性を低下させるように、可変領域を変化させることになる。

【０２４８】

例えば、本発明の細胞標的化分子などの、本発明の分子の成分として考えられる、非常に多くの免疫グロブリン型結合領域がある。免疫グロブリン結合領域は、一般に、１つ又は２つ以上のＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、細胞外標的生体分子に結合することができる抗体パラトープなどの、免疫グロブリン結合領域に由来する。ある特定の他の実施形態では、免疫グロブリン型結合領域は、いずれの免疫グロブリンドメインにも由来しないが細胞外標的生体分子との高親和性結合をもたらすことにより免疫グロブリン結合領域のように機能する、改変ポリペプチドを含む。この改変ポリペプチドは、本書に記載の免疫グロブリンからの相補性決定領域を含むか又はそれから本質的になる、ポリペプチド足場を含むことがあってもよい。

【０２４９】

それらの高親和性結合特性によってポリペプチドを特異的細胞型に標的化するのに有用である、非常に多くの結合領域も、先行技術にもある。ある特定の実施形態では、本発明の結合領域は、シングルドメイン抗体ドメイン（ｓｄＡｂ）、ナノボディ、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH断片）、二価ナノボディ、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変（ｓｃＦｖ）断片、V_Hドメイン、シングルドメイン抗体ドメイン（ｓｄＡｂ）、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメイン（V_HH断片又はV_HHドメイン断片）、ラクダ科動物に由来する重鎖抗体ドメインであるV_HH断片又はV_HHドメイン断片、軟骨魚類に由来する重鎖抗体ドメイン、免疫グロブリン新規抗原受容体（ＩｇＮＡＲ）、V_{NAR}断片、一本鎖可変（ｓｃＦｖ）断片、ナノボディ、重鎖及びC_H1ドメインからなるＦｄ断片、一本鎖Ｆｖ－C_H3ミニボディ、二量体C_H2ドメイン断片（C_H2D）、Ｆｃ抗原結合（Ｆｃａｂ、Fc antigen binding）ドメイン、単離された相補性決定領域３（ＣＤＲ３）断片、拘束フレームワーク領域３，ＣＤＲ３，フレームワーク領域４（ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４）ポリペプチド、小モジュラー免疫薬（ＳＭＩＰ）ドメイン、多量体化V_HH断片、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合体、多量体化ｓｃＦｖ断片（ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ）、ジスルフィド安定化抗体可変（Ｆｖ）断片、V_L、V_H、C_L及びC_H1ドメインからなるジルフィド安定化抗原結合（Ｆａｂ）断片、二価ナノボディ、二価ミニボディ、二価Ｆ（ａｂ’）$_2$断片（Ｆａｂ二量体）、二重特異性タンデムV_HH断片、二重特異性タンデムｓｃＦｖ断片、二重特異性ナノボディ、二重特異性ミニボディ、並びにそのパラトープ及び結合機能を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作された対応物を含む群から選択される（例えば、Ward E et al., Nature 341: 544-6 (1989)；Davies J, Riechmann L, Biotechnology (NY) 13: 475-9 (1995)；Reiter Y et al., Mol Biol 290: 685-98 (1999)；Riechmann L, Muyldermans S, J Immunol Methods 231: 25-38 (1999)；Tanha J et al., J Immunol Methods 263: 97-109 (2002)；Vranken W et al., Biochemistry 41: 8570-9 (2002)；T et al., Biochemistry 43: 622-8 (2004)；Jespers L et al., J Mol Biol 337: 893-903 (2004)；Jespers L et al., Nat Biotechnol 22: 1161-5 (2004)；To R et al., J Biol Chem 280: 41395-403 (2005)；Spinelli S et al., FEBS Lett 564: 35-40 (2004)；Saerens D et al., Curr Opin Pharmacol 8: 600-8 (2008)；Dimitrov D, MAbs 1: 26-8 (2009)；Baral T et al., PLoS One 7: e30149 (2012)；Ahmad Z et al., Clin Dev Immunol 2012: 980250 (2012)；Weiner L, Cell 148: 1081-4 (2012)；Richard G et al., PLoS One 8: e69495 (2013)を参照されたい）。例えば、改変二量体Ｆｃドメイン、単量体Ｆｃ（ｍＦｃ，monomeric Fc）、V_HH－Ｆｃ融合体、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合体、C_H2ドメイン、単量体C_H3ｓドメイン（ｍC_H3，monomeric C_H3）、合成により再プログラムされた免疫グロブリンドメイン、及び／又は免疫グロブリンドメインとリガンドのハイブリッド融合体などの、免疫グロブリンの定常領域に由来するポリペプチドを含む様々な結合領域がある（Hofer T et al., Proc Natl Acad Sci USA 105: 12451-6 (2008)；Xiao J et al., J Am Chem Soc 131: 13616-13618 (2009)；Xiao X et al., Biochem Biophys Res Commun 387: 387-92 (2009)；Wozniak-Knopp G et al., Protein Eng Des Sel 23 289-97 (2010)；Gong R et al., PLoS ONE 7: e42288 (2012

)；Wozniak-Knopp G et al., PLoS ONE 7: e30083 (2012)；Ying T et al., J Biol Chem 287: 19399-408 (2012)；Ying T et al., J Biol Chem 288: 25154-64 (2013)；Chiang M et al., J Am Chem Soc 136: 3370-3 (2014)；Rader C, Trends Biotechnol 32: 186-97 (2014)；Ying T et al., Biochimica Biophys Acta 1844: 1977-82 (2014))。

【０２５０】

ある特定の他の実施形態に従って、結合領域は、免疫グロブリンドメインの改変代替足場であって、標的生体分子の高親和性且つ特異的結合などの、同様の機能特性を示し、より大きい安定性又は免疫原性低下などの、特性の向上に関する改変を可能にする代替足場を含む。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、結合領域は、改変された、アルマジロ反復ポリペプチド（ＡｒｍＲＰ）、改変された、フィブロネクチン由来III型（１０Ｆｎ３）ドメイン（モノボディ、ＡｄＮｅｃｔｉｎｓ（商標）、又はＡｄＮｅｘｉｎｓ（商標））、改変された、テネイシン由来、テネイシンIII型ドメイン（Ｃｅｎｔｒｙｎｓ（商標））、改変された、アンキリン反復モチーフ含有ポリペプチド（ＤＡＲＰｉｎｓ（商標））、改変された、低密度リポタンパク質受容体由来、Ａドメイン（ＬＤＬＲ－Ａ）（Ａｖｉｍｅｒｓ（商標））、リポカリン（アンチカリン）、改変された、プロテアーゼ阻害剤由来、Ｋｕｎｉｔｚドメイン、改変された、プロテインＡ由来、Ｚドメイン（Ａｆｆｉｂｏｄｉｅｓ（商標））、改変された、ガンマ－Ｂクリスタリン由来足場又は改変された、ユビキチン由来足場（アフィリン）、Ｓａｃ７ｄ由来ポリペプチド（Ｎａｎｏｆｆｉｔｉｎｓ（登録商標）又はアフィチン）、改変された、Ｆｙｎ由来、ＳＨ２ドメイン（Ｆｙｎｏｍｅｒｓ（登録商標））、及び改変抗体模倣物、並びにその結合機能性を保持する前述のもののいずれかの遺伝子操作された対応物を含む群から選択される（Worn A, Pluckthun A, J Mol Biol 305: 989-1010 (2001)；Xu L et al., Chem Biol 9: 933-42 (2002)；Wikman M et al., Protein Eng Des Sel 17: 455-62 (2004)；Binz H et al., Nat Biotechnol 23: 1257-68 (2005)；Holliger P, Hudson P, Nat Biotechnol 23: 1126-36 (2005)；Gill D, Damle N, Curr Opin Biotech 17: 653-8 (2006)；Koide A, Koide S, Methods Mol Biol 352: 95-109 (2007)；Byla P et al., J Biol Chem 285: 12096 (2010)；Zoller F et al., Molecules 16: 2467-85 (2011)；Alfarano P et al., Protein Sci 21: 1298-314 (2012)；Madhurantakam C et al., Protein Sci 21: 1015-28 (2012)；Varadamsetty G et al., J Mol Biol 424: 68-87 (2012))。

【０２５１】

本発明のある特定の実施形態の中で、免疫グロブリン型結合領域は、ナノボディ又はシングルドメイン免疫グロブリン由来領域V_HHに由来する。一般に、ナノボディは、ラクダ科動物及び軟骨魚類（軟骨魚綱（Chondrichthyes））において見出されるような天然に存在する単一の単量体可変ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）の断片から構成される。ナノボディは、これらの天然に存在する抗体から、その単一の単量体性変ドメインをトランケーションすることにより、例えば、ＩｇＮＡＲ、V_HH、及びV_{NAR}構築物などの、より小さい、より安定性の高い分子を生成するように改変される。それらの小さいサイズのため、ナノボディは、全抗体に到達できない抗原と結合することができる。

【０２５２】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、結合領域は、ａ）（ｉ）ＨＡＢＲ１若しくはＨＣＤＲ１、（ii）ＨＡＢＲ２若しくはＨＣＤＲ２、及び（iii）ＨＡＢＲ３若しくはＨＣＤＲ３を含む、重鎖可変（V_H）ドメイン、並びにｂ）（ｉ）ＬＡＢＲ１若しくはＬＣＤＲ１、（ii）ＬＡＢＲ２若しくはＬＣＤＲ２、及び（iii）ＬＡＢＲ３若しくはＬＣＤＲ３を含む、軽鎖可変（V_L）ドメインからなる群から選択される、ポリペプチドであって、前述のＡＢＲ及び／又はＣＤＲの各々が、配列番号８４４～１１００で示されるようなアミノ酸配列の１つを含むか又はそれから本質的になる、ポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、配列番号８０７～８０８及び８１２～８１３のいずれか１つの２６９～４９９を含むか若しくはそれらから本質的になり、配列番

号８１４～８１５及び８１８～８２９のいずれか１つの２６９～５１９のアミノ酸を含むか若しくはそれらから本質的になり、又は配列番号８１６～８１７のいずれか１つの２６８～３８６のアミノ酸を含むか若しくはそれらから本質的になる。

【０２５３】

本発明のある特定の実施形態では、結合領域ポリペプチドは、別の分子とのコンジュゲーションに適している遊離システイン残基を含み、システインは、結合領域ポリペプチドのカルボキシ末端にあるか又はその近位にある。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子の結合領域は、（Ｘ）ｎ－Ｃ－Ｘ又は（Ｘ）ｎ－Ｃ（式中、Ｘは、任意のアミノ酸を指し、（Ｘ）ｎは、結合ドメインを含むポリペプチドを指し、Ｃは、システイン残基を指す）により表される一連のアミノ酸残基を含む。

【０２５４】

本発明のある特定の実施形態では、結合領域ポリペプチドは、別の分子とのコンジュゲーションに適している遊離システイン残基を含み、システインは、結合領域ポリペプチドのアミノ末端にあるか又はその近位にある。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子の結合領域は、Ｃ－（Ｘ）ｎ又はＭ－Ｃ－（Ｘ）ｎ（式中、Ｘは、任意のアミノ酸を指し、（Ｘ）ｎは、結合ドメインを含むポリペプチドを指し、Ｃは、システイン残基を指し、Ｍは、出発メチオニンを指す）により表される一連のアミノ酸残基を含む。

【０２５５】

本発明のある特定の実施形態では、本発明の分子は、システイン残基を欠いている免疫グロブリン領域を含む。そのような免疫グロブリン結合領域構造は、当業者に公知であり、及び／又は通例の方法を使用して生成することができる（例えば、Proba K, J Mol Biol 275: 245-53 (1998)を参照されたい）。

【０２５６】

結合領域成分が、細胞外標的生体分子に対して、１リットル当たり１０－５～１０－１２モル濃度、好ましくは２００ナノモル濃度（ｎＭ）未満の解離定数を有することを条件に、上記結合領域のいずれを本発明の細胞標的化分子の成分として使用してもよい。

【０２５７】

細胞型特異的標的化は、本発明の分子を、例えば、リポソーム、ポリマー、ナノ担体、マイクロスフェア、ナノスフェア、デンドリマー、高分子ミセル、ケイ素又は炭素材料（例えば、ナノチューブ、ナノロッド及びナノホーンなど）、磁性ナノ粒子、マイクロエマルジョン及び他のナノ構造などの、細胞標的化担体に結合させることにより、遂行することができる（Sinha R et al., Molecular Cancer Therapeutics 5: 1909-17 (2006)；L Brinton et al., Journal of the National Cancer Institute 100: 1643-8 (2008)；Tanaka T et al., Biomed Micro Devices 11: 49-63 (2009)）。結合は、１つ又は２つ以上の共有結合及び／又はカプセル化を使用して遂行することができる。

【０２５８】

細胞外標的生体分子

本発明の分子の結合領域は、細胞外標的生体分子と特異的に結合することができるポリペプチド領域、好ましくは、がん細胞、腫瘍細胞、形質細胞、感染細胞、又は細胞内病原体を内部に持つ宿主細胞などの、所望の細胞型の表面と物理的にカップリングされているポリペプチド領域を含む。

【０２５９】

用語「標的生体分子」は、タンパク質を生物体内の特異的細胞型又は位置に標的化するために結合領域が結合しうる生体分子であって、一般には、タンパク質、又はグリコシル化などの翻訳後修飾により修飾されたタンパク質を指す。細胞外標的生体分子は、未修飾ポリペプチド、生化学的官能基の付加により修飾されたポリペプチド、及び糖脂質を含む、様々なエピトープを含みうる。

【０２６０】

本発明の細胞標的化分子の結合領域により標的化されうる、当業者に公知の非常に多数の細胞外標的生体分子、及びそのような標的生体分子に結合することが公知のポリペプチド

結合ドメインがある（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【０２６１】

本発明の目的では、標的生体分子の修飾に関して、用語「細胞外」は、その構造の少なくとも一部分が細胞外環境に露出されている生体分子を指す。細胞外標的生体分子は、細胞膜成分、膜貫通タンパク質、細胞膜に係留されている生体分子、細胞表面に結合した生体分子、及び分泌された生体分子を含む。

【０２６２】

本発明に関して、標的生体分子を説明するために使用されるときの句「物理的にカップリングされている」は、標的生体分子又はその一部分を細胞の外部とカップリングさせる、共有結合性及び／又は非共有結合性両方の分子間相互作用、例えば、単一の相互作用各々のエネルギーがおおよそ約１～５キロカロリーである、標的生体分子と細胞との複数の非共有結合性相互作用（例えば、静電結合、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水力など）を意味する。表在性膜タンパク質はもちろん、全ての膜内在性タンパク質は、細胞膜と物理的にカップリングされている状態で見いだすことができる。例えば、細胞外標的生体分子は、膜貫通領域、脂質アンカー、糖脂質アンカーを含むことがあり、及び／又は前述のもののいずれか１つを含む因子と（例えば、非特異的疎水性相互作用及び／又は脂質結合相互作用によって）非共有結合的に会合していることもある。

【０２６３】

本発明の細胞標的化分子の結合領域は、それらの標的生体分子の細胞型特異的発現、及び／又は特異的細胞型に対するそれらの標的生体分子の物理的局在などの、非常に多くの基準に基づいて設計又は選択されうる。例えば、本発明のある特定の細胞標的化分子は、１つだけの細胞型により排他的に発現される細胞表面標的を細胞表面と結合させることができる、結合ドメインを含む。

【０２６４】

本発明のある特定の実施形態の中で、細胞標的化分子は、がん細胞の細胞表面の表面抗原であって、発現ががん細胞に限定される、抗原との特異的な高親和性結合のために選択される、免疫グロブリン型ポリペプチドに由来する結合領域を含む（例えば、Glokler J et al., Molecules 15: 2478-90 (2010)；Liu Y et al., Lab Chip 9: 1033-6 (2009)を参照されたい）。他の実施形態に従って、結合領域は、がん細胞の細胞表面の表面抗原であって、非がん細胞と比較してがん細胞により過剰発現されるか又は優先的に発現される抗原との特異的な高親和性結合のために選択される。一部の代表的標的生体分子は、がん及び／又は特異的免疫細胞型に関連する下記に列挙される標的を含むが、それらに限定されない。

【０２６５】

がん細胞に関連するエピトープを認識する多くの免疫グロブリン型結合領域、例えば、アネキシンＡＩ、Ｂ３メラノーマ抗原、Ｂ４メラノーマ抗原、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６、Ｂ７ＲＰ－２）、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ、ＢＣＭ、ＴＮＲＳＦ１７、ＣＤ２６９）、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ１９、ＣＤ２０（Ｂリンパ球抗原タンパク質ＣＤ２０）、ＣＤ２２、ＣＤ２５（インターロイキン－２受容体ＩＬ２Ｒ）、ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８）、ＣＤ３７、ＣＤ３８（サイクリックＡＤＰリボースヒドラーゼ）、ＣＤ４０、ＣＤ４４（ヒアルロナン受容体）、タンパク質チロシンホスファターゼ受容体Ｃ型（ＣＤ４５、ＰＴＰＲＣ、ＬＣＡ）、ＩＴＧＡＶ（ＣＤ５１）、ＣＤ５６、ＣＤ６６、ＣＤ７０、ＣＤ７１（トランスフェリン受容体）、ＣＤ７３、ＣＤ７４（ＨＬＡ－ＤＲ抗原関連インバリアント鎖）、ＣＤ７９（例えば、ＣＤ７９ａ又はＣＤ７９ｂ）、ＣＤ９８、エンドグリン

（ＥＮＤ、ＣＤ１０５）、ＣＤ１０６（ＶＣＡＭ－１）、ＣＤ１３８、ケモカイン受容体４型（ＣＤＣＲ－４、フーシン、ＣＤ１８４）、ＣＤ２００、インスリン様増殖因子１（ＣＤ２２１）ムチン１（ＭＵＣ１、ＣＤ２２７、ＣＡ６、ＣａｎＡｇ）、基底細胞接着分子（Ｂ－ＣＡＭ、ＣＤ２３９）、ＣＤ２４８（エンドシアリン、ＴＥＭ１）、腫瘍壊死因子受容体１０ｂ（ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ、ＣＤ２６２）、腫瘍壊死因子受容体１３Ｂ（ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＴＡＣＩ）、血管内皮増殖因子受容体２（ＫＤＲ、ＣＤ３０９）、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３２６）、ヒト上皮増殖因子受容体２（ＨＥＲ２，human epidermal growth factor receptor ２、Ｎｅｕ、ＥｒｂＢ２、ＣＤ３４０）、がん抗原１５－３（ＣＡ１５－３）、がん抗原（ＣＡ１９－９）、がん抗原１２５（ＣＡ１２５、ＭＵＣ１６）、ＣＡ２４２、癌胎児抗原関連細胞接着分子（例えば、ＣＥＡＣＡＭ３（ＣＤ６６ｄ）及びＣＥＡＣＡＭ５）、癌胎児抗原（ＣＥＡ，carcinoembryonic antigen）タンパク質、コリン輸送体様タンパク質４（ＳＬＣ４４Ａ４）、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン４（ＣＳＰ４，chondroitin sulfate proteoglycan 4、ＭＣＳＰ、ＮＧ２）、ＣＴＬＡ４、デルタ様タンパク質（例えば、ＤＬＬ３、ＤＬＬ４）、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼタンパク質（例えば、ＥＮＰＰ３）、エンドセリン（ＥＴＢＲ）、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ，epidermal growth factor receptor、ＥｒｂＢ１）、エプスタイン・バーウイルス潜伏感染膜タンパク質１（ＬＭＰ１，latent membrane protein 1）、葉酸受容体（ＦＯＬＲ、例えば、ＦＲα）、Ｇ－２８、ガングリオシドＧＤ２、ガングリオシドＧＤ３、ＨＬＡ－Ｄｒ１０、ＨＬＡ－ＤＲＢ、ヒト上皮増殖因子受容体１（ＨＥＲ１，human epidermal growth factor receptor 1）、ＨＥＲ３／ＥｒｂＢ－３、エフリンＢ型受容体２（ＥｐｈＢ２，Ephrin type-B receptor 2）、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ，epithelial cell adhesion molecule）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ，fibroblast activation protein／セプラーゼ）、グアニリルシクラーゼｃ（ＧＣＣ，guanylyl cyclase c）、インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ１Ｒ，insulin-like growth factor 1 receptor）、インターロイキン２受容体（ＩＬ－２Ｒ）、インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）、インテグリンアルファ－Ｖベーター３（αＶβ３）、インテグリンアルファ－Ｖベーター５（αｖβ５）、インテグリンアルファ－５ベーター１（α５β１）、Ｌ６、亜鉛輸送体（ＬＩＶ－１）、ＭＰＧ、メラノーマ関連抗原１タンパク質（ＭＡＧＥ－１）、メラノーマ関連抗原３（ＭＡＧＥ－３）、メソテリン（ＭＳＬＮ）、メタロレダクターゼＳＴＥＡＰ１、ＭＰＧ、ＭＳ４Ａ、ＮａＰｉ２ｂ、ネクチン（例えば、ネクチン－４）、ｐ２１、ｐ９７、ポリオウイルス受容体様４（ＰＶＲＬ４，polio virus receptor-like 4）、プロテアーゼ活性化受容体（例えば、ＰＡＲ１）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ，prostate-specific membrane antigen）タンパク質、ＳＡＩＬ（Ｃ１６ｏｒｆ５４）、ＳＬＩＴ及びＮＴＲＫ様タンパク質（例えば、ＳＬＩＴＲＫ６）、Ｔｈｏｍａｓ－Ｆｒｉｅｄｅｎｒｅｉｃｈ抗原、膜貫通糖タンパク質（ＧＰＮＭＢ）、栄養膜糖タンパク質（ＴＰＧＢ、５Ｔ４、ＷＡＩＦ１）、及び腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子（ＴＡＣＳＴＤ，tumor-associated calcium signal transducer、例えば、Ｔｒｏｐ－２、ＥＧＰ－１など）を標的とする結合領域は、先行技術の中に存在する（例えば、Lui B et al., Cancer Res 64: 704-10 (2004)；Novellino L et al., Cancer Immunol Immunother 54: 187-207 (2005)；Bagley R et al., Int J Oncol 34: 619-27 (2009)；Gerber H et al., mAbs 1: 247-53 (2009)；Beck A et al., Nat Rev Immunol 10: 345-52 (2010)；Andersen J et al., J Biol Chem 287: 22927-37 (2012)；Nolan-Stevaux O et al., PLoS One 7: e50920 (2012)；Rust S et al., Mol Cancer 12: 11 (2013)；Kim S et al., Blood Cancer Journal 5: e316 (2015)を参照されたい）。標的生体分子このリストは、非限定的であるように意図されている。本発明の細胞標的化分子を産生するために、毒素エフェクターポリペプチドとカップリングさせる結合領域を、がん細胞又は他の所望の細胞型に関連する任意の所望の標的生体分子を使用して設計又は選択することができることは、当業者には理解されるであろう。

【０２６６】

がん細胞に強く関連している他の標的生体分子、及びそれらと結合することが公知の免疫グロブリン型結合領域の例は、ＢＡＧＥタンパク質（Ｂ黒色腫抗原）、基底細胞接着分子（ＢＣＡＭ，basal cell adhesion molecule、又はLutheran式血液型糖タンパク質）、膀胱腫瘍抗原（ＢＴＡ，bladder tumor antigen）、がん－精巣抗原ＮＹ－ＥＳＯ－１、がん－精巣抗原ＬＡＧＥタンパク質、ＣＤ１９（Ｂリンパ球抗原タンパク質ＣＤ１９）、ＣＤ２１（補体受容体－２又は補体３ｄ受容体）、ＣＤ２６（ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ４）又はアデノシンでアミラーゼ複合体形成受容体２）、ＣＤ３３（シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン－３）、ＣＤ５２（ＣＡＭＰＡＴＨ－１抗原）、ＣＤ５６、ＣＳ１（ＳＬＡＭファミリーメンバー７又はＳＬＡＭＦ７）、細胞表面Ａ３３抗原タンパク質（ｇｐＡ３３）、エプスタイン・バーウイルス抗原タンパク質、ＧＡＧＥ／ＰＡＧＥタンパク質（メラノーマ関連がん／精巣抗原）、肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦＲ，hepatocyte growth factor receptor、又はｃ－Ｍｅｔ）、ＭＡＧＥタンパク質、Ｔ細胞１タンパク質により認識されるメラノーマ抗原（ＭＡＲＴ－１／ＭｅｌａｎＡ、ＭＡＲＴＩ）、ムチン、優先的に発現されるメラノーマ抗原（ＰＲＡＭＥ，Preferentially Expressed Antigen of Melanoma）タンパク質、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ，prostate specific antigen）タンパク質、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ，prostate stem cell antigen）タンパク質、終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ，Receptor for Advanced Glycation Endroduct）、腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ－７２，tumor-associated glycoprotein 72）、血管内皮増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ，vascular endothelial growth factor receptor）、ウィルムス腫瘍抗原を含む。

【０２６７】

がん細胞に強く関連している他の標的生体分子の例は、炭酸脱水酵素IX（ＣＡ９／ＣＡＩＸ，carbonic anhydrase IX）、クローディンタンパク質（ＣＬＤＮ３、ＣＬＤＮ４）、エフリンＡ型受容体３（ＥｐｈＡ３，ephrin type-A receptor 3）、葉酸結合タンパク質（ＦＢＰ，folate binding protein）、ガングリオシドＧＭ２，インスリン様増殖因子受容体、インテグリン（例えばＣＤ１１ａ～ｃ）、核因子カッパＢ活性化受容体（ＲＡＮＫ）、受容体型チロシンプロテインキナーゼｅｒＢ－３、ＳＡＩＬ（ｃ１６ｏｒｆ５４）、腫瘍壊死因子受容体１０Ａ（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１／ＤＲ４）、腫瘍壊死因子受容体１０Ｂ（ＴＲＡＩＬ－Ｒ２）、テネイシンＣ、及びＣＤ６４（ＦｃγＲＩ）である（Hough C et al., Cancer Res 60: 6281-7 (2000)；Thepen T et al., Nat Biotechnol 18: 48-51 (2000)；Pastan I et al., Nat Rev Cancer 6: 559-65 (2006)；Pastan, Annu Rev Med 58: 221-37 (2007)；Fitzgerald D et al., Cancer Res 71: 6300-9 (2011)；Scott A et al., Cancer Immun 12: 14-22 (2012)；Kim S et al., Blood Cancer Journal 5: e316 (2015)を参照されたい）。標的生体分子このリストは、非限定的であるように意図されている。

【０２６８】

加えて、ＡＤＡＭメタロプロテイナーゼ（例えばＡＤＡＭ－９、ＡＤＡＭ－１０、ＡＤＡＭ－１２、ＡＤＡＭ－１５、ＡＤＡＭ－１７）、ＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ（ＡＲＴ１、ＡＲＴ４）、抗原Ｆ４／８０、骨髄間質抗原（ＢＳＴ，bone marrow stroma antigen，１、ＢＳＴ２）、破断点クラスター領域－ｃ－ａｂｌ（ＢＣＲ－ＡＢＬ，breakpoint cluster region-c-abl）がん遺伝子タンパク質、補体成分３ａ受容体（Ｃ３ａＲ，complement component 3a receptor）、ＣＤ７、ＣＤ１３、ＣＤ１４、ＣＤ１５（Ｌｅｗｉｓ　Ｘ又はステージ特異的胎児抗原１）、ＣＤ２３（ＦＣイプシロンRII）、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ５３、ＣＤ５４（細胞間接着分子１）、ＣＤ６３（テトラスパニン）、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ８８（補体成分５ａ受容体１）、ＣＤ１１５（コロニー刺激因子１受容体）、ＩＬ－１Ｒ（インターロイキン－１受容体）、ＣＤ１２３（インターロイキン－３受容体）、ＣＤ１２９（インターロイキン９受容体）、ＣＤ１８３（ケモカイン受容体ＣＸＣＲ３）、ＣＤ１９１（ＣＣＲ１）、ＣＤ１９３（ＣＣＲ３）、ＣＤ１９５（ケモカイン受容体ＣＣＲ５）、ＣＤ２０３ｃ、ＣＤ２２５（インターフェロン誘導膜貫通タンパク質１）、ＣＤ２４４（ナチュラルキラー細胞受容体２Ｂ４）、ＣＤ２８２（

Ｔｏｌｌ様受容体２）、ＣＤ２８４（Ｔｏｌｌ様受容体４）、ＣＤ２９４（ＧＰＲ４４）、ＣＤ３０５（白血球関連免疫グロブリン様受容体１）、エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２，ephrin type-A receptor 2）、ＦｃｅＲＩａ、ガレクチン－９、アルファ－フェトプロテイン抗原１７－Ａ１タンパク質、ヒトアスパルチル（アスパラギニル）ベーターヒドロキシラーゼ（ＨＡＡＨ）、免疫グロブリン様転写物ＩＬＴ－３、リゾホスファチジルグリセロールアセチルトランスフェラーゼ１（ＬＰＧＡＴ１，lysophosphatidlglycerol acyltransferase 1／ＩＡＡ０２０５）、リソソーム膜タンパク質（ＬＡＭＰ，lysosome-associated membrane protein、例えばＣＤ１０７）、メラニン細胞タンパク質ＰＭＥＬ（ｇｐ１００）、骨髄関連タンパク質－１４（ｍｒｐ－１４，myeloid-related protein-14）、ＮＫＧ２Ｄリガンド（例えば、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＵＬＢＰ１、ＵＬＢＰ２、ＵＬ－１６結合タンパク質、Ｈ－６０、Ｒａｅ－１、及びそれらのホモログ）、受容体型チロシンプロテインキナーゼｅｒｂＢ－３、ＳＡＲＴタンパク質、スカベンジャー受容体（例えばＣＤ６４及びＣＤ６８）、シグレック（シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン）、シンデカン（例えばＳＤＣ１又はＣＤ１３８）、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質１（ＴＲＰ－１，tyrosinease-related protein 1）、チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２，tyrosinease-related protein 2）、チロシナーゼ関連抗原（ＴＡＡ，tyrosinase associated antigen）、ＡＰＯ－３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１８、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ４１、ＣＤ４９、ＣＤ９０、ＣＤ９５（Ｆａｓ）、ＣＤ１０３、ＣＤ１０４、ＣＤ１３４（ＯＸ４０）、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ１５２（ＣＴＬＡ－４）、ケモカイン受容体、補体タンパク質、サイトカイン受容体、組織適合性タンパク質、ＩＣＯＳ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ベータ、ｃ－ｍｙｃ、破骨細胞分化抑制因子、ＰＤ－１、ＲＡＮＫ、ＴＡＣＩ、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー（ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦＲ－２）、Ａｐｏ２／ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３及びＴＲＡＩＬ－Ｒ４などの、考えられる標的生体分子の非常に多くの他の例がある（標的生体分子については、Scott A et al., Cancer Immunity 12: 14 (2012)；Cheever M et al., Clin Cancer Res 15: 5323-37 (2009)を参照されたく、そこに記載されている標的分子は、非限定的な例であることに留意されたい）。本発明の細胞標的化分子を産生するために、毒素エフェクターポリペプチドとカップリングさせる結合領域を、任意の所望の標的生体分子を使用して設計又は選択することができることは、当業者には理解されるであろう。

【０２６９】

ある特定の実施形態では、結合領域は、免疫系の細胞型の細胞表面との特異的な高親和性結合のために選択される免疫グロブリン型ポリペプチドを含むか、又はそれから本質的になる。例えば、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１，programmed death ligand 1）、ＣＤ１、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１０、ＣＤ１１、ＣＤ１２、ＣＤ１３、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤ１７、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ２６、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３１、ＣＤ３３、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ３６、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４１、ＣＤ５６、ＣＤ６１、ＣＤ６２、ＣＤ６６、ＣＤ９５、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ＣＤ２３５、ＣＤ１４６、ＣＤ３２６、インターロイキン－２受容体（ＩＬ－２Ｒ）、核因子カッパＢ活性化受容体（ＲＡＮＫＬ）、ＳＬＡＭ結合タンパク質（ＳＡＰ）及びＴＮＦＳＦ１８（腫瘍壊死因子リガンド１８又はＧＩＴＲＬ）と結合する免疫グロブリン型結合ドメインは公知である。

【０２７０】

本発明の細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子は、がん細胞、免疫細胞、及び細胞内病原体（例えば、ウイルス、細菌、真菌、プリオン又は原生動物）に感染した細胞上に不釣り合いなほど多く又は排他的に存在するバイオマーカーを含みうる。

【０２７１】

この一般構造は、本発明の細胞標的化分子及びその組成物を産生させるために、任意の数のそれぞれ異なる細胞標的化結合領域を１つ又は２つ以上の毒素エフェクターポリペプチ

ドと連結させることができる点で、モジュラーである。
【０２７２】
Ｃ．毒素に由来する毒素エフェクターポリペプチド
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、志賀毒素以外のタンパク質性毒素に由来する毒素エフェクターポリペプチド領域を含む。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドを含まない。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、例えば、志賀毒素以外のＡＢｘ毒素、志賀毒素以外のリボソーム不活性化タンパク質毒素、アブリン、炭疽毒素、Ａｓｐｆ１、ブーゲニン、ブリオジン、コリックス毒素、クローディン、ジフテリア毒素、ゲロニン、易熱性エンテロトキシン、ミトギリン、百日咳毒素、ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、プルケリン、緑膿菌（Pseudomonas）外毒素Ａ、レストリクトシン、リシン、サポリン、サルシン、及びスブチラーゼ細胞毒素に由来するものなど、志賀毒素ファミリーのメンバー以外の毒素に由来する毒素エフェクター領域を含む（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１２００５８号パンフレットを参照されたい）。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、毒素エフェクター領域も、毒素に由来するいかなるポリペプチドも含まない。
【０２７３】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドでない毒素エフェクターポリペプチドを含む。本発明は、毒素に由来する様々なポリペプチドを毒素エフェクターポリペプチドとして使用することを企図している。例えば、多くの毒素は、それらの細胞内の経路決定挙動についての豊富な知識のため、最適な、細胞毒性ポリペプチド及び／又はプロテアソーム送達エフェクターポリペプチド源となる（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）。初期エンドソーム区画からサイトゾル又はＥＲのどちらかへ細胞内の経路を決定する固有の能力を有するいずれの毒素も、本発明のために、例えば、本発明において修飾のための出発成分として又はより小さいプロテアソーム送達エフェクター領域をマッピングするための源として活用することができるプロテアソーム送達エフェクターポリペプチドの源となる。
【０２７４】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、あらゆるリジン残基を欠いているか又は部位特異的コンジュゲーションのために正確に１つのリジン残基を含む、毒素エフェクターを含む。多くの毒素、特に小胞体経由の経路の逆行性経路決定を使用する毒素、の触媒ドメインには、リジン残基がない（DeLange R et al., Proc Natl Acad Sci USA 73: 69-72 (1976)；London E, Luongo C, Biochem Biophys Res Commun 160: 333-9 (1989)；Hazes B, Read R, Biochemistry 36: 11051-4 (1997)；Deeks E et al., Biochemistry 41: 3405-13 (2002)；Worthington Z, Carbonetti N, Infect Immun 75: 2946-53 (2007)）。
【０２７５】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドである毒素エフェクターポリペプチドを含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１－バリアント（例えば、配列番号５、１５、２５、３５、４５、５５、６５及び７５）である。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、細胞標的化分子の別のタンパク質性成分（例えば、細胞標的化結合領域又は出発メチオニン）のカルボキシ末端側にあり、したがって、該志賀毒素エフェクターポリペプチドの１位のシステイン残基（Ｃ１）は、そのアミノ基を介してペプチド結合を形成する。
【０２７６】
本発明の細胞標的化分子の一般構造は、様々な細胞外標的生体分子のそれぞれ異なる標的化、したがって、様々なそれぞれ異なる細胞型への細胞毒性、細胞分裂停止、及び／又は外在性物質の送達の標的化をもたらすために、様々な、それぞれ異なる結合領域を、同じ毒素エフェクターポリペプチド（例えば、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド）

とともに使用することができる点で、モジュラーである。本発明の細胞標的化分子において、結合領域及び志賀毒素エフェクターポリペプチドは、互いに直接連結されていることもあり、及び／又は当技術分野において周知の１つ若しくは２つ以上のリンカーによって適切に連結されていることもある。本発明の細胞標的化分子の目的では、毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化結合領域について、互いとの関連で、特定の順序に固定されず、特定の配向にも固定されない（例えば図１－Ｂを参照されたい）。細胞毒性でない毒素エフェクターポリペプチドは、それでも、細胞、ある特定の細胞内区画に外在性物質を送達するのに、及び／又はサイトゾルへの効率的細胞内経路決定をもたらすのに、有用でありうる。本発明の細胞標的化分子は、例えば、細胞標的化分子のタンパク質性成分のカルボキシ末端におけるアミノ酸ＫＤＥＬ（配列番号１１４２）などの、カルボキシ末端小胞体保留／回収シグナルモチーフをさらに含むことがあってもよい（例えば、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレットを参照されたい）。

【０２７７】

Ｄ．部位特異的コンジュゲーションに適用可能なアミノ酸残基及び構造

生体直交型反応性部分構造（例えば、側鎖又は官能基）を有するいずれのアミノ酸残基も、本発明の分子におけるコンジュゲーション部位として適切でありうる。当業者は、先行技術から適用可能な且つ適切なアミノ酸を選択することができ、又は通例の技術を使用して、実験によって、本発明の分子における使用に適用可能且つ適切である新規アミノ酸を同定することができる。ある特定の実施形態では、本発明の分子は、異所性位置にあることもあり又はその位置に天然に存在することもあるユニークなアミノ酸残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む。ある特定の他の実施形態では、本発明は、ユニークなアミノ酸、又はユニークに到達可能である、すなわち、同じアミノ酸タイプの他の全ての残基のようにタンパク質性構造の内部に埋まってはいない、ユニークでないアミノ酸残基を含みうる。

【０２７８】

本発明のある特定の実施形態では、単一のリジン、ヒスチジン又はシステインが、別の分子のコンジュゲーションのための特異的残基部位を設けるために細胞標的化分子に改変により導入される。一般に、アミノ酸リジン、ヒスチジン及びシステインの強求核性官能基が、これら３つのアミノ酸残基を、原子又は分子のタンパク質との化学的コンジュゲーションに最もよく適用することができる結合点にする。しかし、リジン、ヒスチジン及び／又はシステインの数はタンパク質によって異なり、このことが、部位特異的結合の適切性、及び／又はコンジュゲート化学量論組成の制御に影響を与える。下記の例では、システイン残基全てを、親の志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドから除去した。次いで、制御されたコンジュゲーションのためのユニークな結合点を設けるために、異所性システイン残基をポリペプチドに改変により導入した。これを異なる位置で繰り返して、一群のシステイン改変志賀毒素エフェクターポリペプチドを得た。これらのポリペプチドは、志賀毒素エフェクター機能の保持、及びコンジュゲートされた分子を細胞の内部に送達する能力について試験される。

【０２７９】

本発明のある特定の実施形態では、単一の非天然アミノ酸残基が、別の分子のコンジュゲーションのための特異的残基部位を設けるために、細胞標的化分子に改変により導入される（例えば、Liu W et al., Nat Methods 4: 239-44 (2007)；Liu C, Schultz P, Annu Rev Biochem 79: 413-44 (2010)；Young T et al., J Mol Biol 395: 361-74 (2010)；Young T, Schultz P, J Biol Chem 285: 11039-44 (2010)；Young D et al., Biochemistry 50: 1894-900 (2011)；Hoesl M, Budisa N, Curr Opin Biotechnol 23: 751-7 (2012)；Ozawa K et al., Biochem Biophys Res Commun 418: 652-6 (2012)；Chin J, Annu Rev Biochem 83: 379-408 (2014)；Ozawa K, Loh C, Methods Mol Biol 1118: 189-203 (2014)を参照されたい）。例えば、セレノシステイン及びパラ－アセチルフェニルアラニンなどの、非天然アミノ酸残基は、有用なコンジュゲーション部位をもたらすことが当技術分野において公知である。同様に、アジド基を有す

るアミノ酸残基を部位特異的コンジュゲーションに使用することができる。
【０２８０】
本発明のある特定の実施形態では、部位特異的結合部位は、本発明の細胞標的化分子のポリペプチド成分の第一級アミン又はカルボキシ末端である。
【０２８１】
本発明のある特定の実施形態では、短いポリペプチドモチーフが、別の分子のコンジュゲーションのための特異的残基部位を設けるために、細胞標的化分子に改変により導入される。例えば、ＣｘＰｘＲのようなある特定のモチーフ中のシステイン残基をホルミルグリシン生成酵素により修飾してホルミルグリシンにすることができ、次いで、結果として生じるアルデヒド官能基を、ヒドラジノ－ピクテ・スペングラーケミストリーを使用して別の分子とコンジュゲートさせてもよい（例えば、Carrico I et al., Nat Chem Biol 3: 321-2 (2007)；Rabuka D, et al., Nat Protoc 7: 1052-67 (2012)を参照されたい）。
【０２８２】
改変残基の溶媒露出度が、適切なコンジュゲーション部位をもたらすその能力に影響を与えることがあることに留意することは重要であるが、適切性は、コンジュゲートされる分子、及び結果として得られるコンジュゲートの具体的な応用によって、変わりうる。例えば、コンジュゲートされる分子のサイズ及び立体障害は、コンジュゲートした最終産物の安定性に影響を与えるので、ある特定の改変部位及び／又は異所性残基は、ある特定のコンジュゲートされる分子に適しているが、他のものには適していない。溶媒露出度が高いアミノ酸残基は、より良好なコンジュゲーション部位をもたらすと予想されうるが、最大の治療的有用性を有する志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子は、可能性のある他のコンジュゲーション部位より溶媒露出度が低いコンジュゲーション部位を必要としうる（例えば、Shen B et al., Nat Biotechnol 30: 184-9 (2012)を参照されたい）。
【０２８３】
タンパク質性分子を別の分子と連結させるための幾つかの一般的なコンジュゲーション戦略、例えば、タンパク質中のリジンを介してのアミン反応性リンカー若しくは分子とのコンジュゲーション戦略、タンパク質中のシステインによるスルフヒドリル反応性リンカー若しくは分子（例えば、活性化マレイミド基を含むもの）へのコンジュゲーション戦略、酵素媒介コンジュゲーションによるコンジュゲーション戦略、及び／又はパラ－アセチルフェニルアラニンなどの、非天然アミノ酸の組込みによるコンジュゲーション戦略などがある（例えば、Kline T et al., Pharm Res 32: 3480-93 (2015)を参照されたい）。例えば、スルフヒドリル反応性化学基は、アルキル化（通常は、チオエーテル結合の形成）又はジスルフィド交換（ジスルフィド結合の形成）によるものなどの、コンジュゲーション化学反応に非常に適している。スルフヒドリル反応性基の非限定的な例は、ハロアセチル、マレイミド、アジリジン、アクリロリル、アリール化剤、ビニルスルホン、ピリジルジスルフィド、ＴＮＢ－チオール及びジスルフィド還元剤を含む。例えば、システイン残基は、例えば、リンカー若しくはカーゴ上のマレイミド若しくはブロモアセトアミド基を使用して、及び／又はクリックケミストリーを使用して、別の分子とコンジュゲートさせることができる。リンカー若しくはカーゴ上のオキシム基を使用して、及び／又はクリックケミストリーによって、非天然アミノ酸残基をコンジュゲートさせることができる。例えば、パラ－アセチルフェニルアラニンを、オキシムライゲーションによって、アルコキシ－アミンを含む別の分子とコンジュゲートさせることができる。例えば、マレイミド基及び／又はクリックケミストリーを使用して、セレノシステインを別の分子とコンジュゲートさせることができる（例えば、Hofer T et al., Biochemistry 48: 12047-57 (2009)；Young T et al., J Mol Biol 395: 361-74 (2010)；Kiick K et al., Proc Natl Acad Sci USA 99: 19-24 (2002)を参照されたい）。
【０２８４】
ある特定の実施形態については、本発明の分子は、本発明の分子のポリペプチド成分中に存在するシステイン、メチオニン及び／又はヒスチジン残基とカーゴを連結させるために

、カーゴ又はリンカー中に存在する、例えばヨードアセトアミド又はマレイミドなどの、ハロアルキル誘導体を使用して、作製される。ある特定の実施形態では、チロシン、ヒスチジン及び／又はメチオニン残基とのコンジュゲーションを回避するために、マレイミド剤が特に使用される。

【０２８５】

本発明の分子のポリペプチド成分中に既に存在するシステイン残基を使用すること、例えば、そのチオール基を遊離させ、それをコンジュゲーションに利用可能にするために、還元反応後に使用ことなどができる。当業者は、当技術分野において公知の方法を使用して、例えば、ＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）、及び／又はベーター－メルカプトエタノール（ＢＭＥ）などを使用して、チオール連結を還元することができる。

【０２８６】

ある特定の実施形態については、本発明の分子は、本発明の分子のポリペプチド成分中に存在するシステイン、メチオニン及び／又はヒスチジン残基とカーゴを連結させるために、カーゴ又はリンカー中に存在する、例えばチオスルフェートなどの、ニトロシル化チオール誘導体を使用して、作製される。

【０２８７】

ある特定の実施形態については、ホモ二官能性マレイミド、ホモ二官能性スルフヒドリル反応性マレイミド、ヘテロ二官能性マレイミド、及び／又はヘテロ二官能性アミン基－スルフヒドリル基間マレイミド架橋剤。

【０２８８】

ある特定の実施形態については、例えばヨードアセチル若しくはブロモアセチル基を含有するハロアセチル架橋剤など、ハロアセチル試薬が使用され、及び／又はＮＨＳエステルアミン基－スルフヒドリル基間架橋剤が使用される。ある特定の実施形態については、例えば、ホモ二官能性又はヘテロ二官能性ヨードアセチル架橋剤などの、ヨードアセチル反応性基が、スルフヒドリル基との化学的コンジュゲーションに使用される。ある特定の実施形態については、例えば、ホモ二官能性又はヘテロ二官能性ブロモアセチル架橋剤などの、ブロモアセチル反応性基が、スルフヒドリル基との化学的コンジュゲーションに使用される。

【０２８９】

ある特定の実施形態については、スルフヒドリル基は、例えば、２－イミノチオラン、ＳＡＴＡ、ＳＡＴＰ、ＳＡＴ（ＰＥＧ）４、又はピリジルジスルフィドを使用するものなどの、化学反応を使用して、付加される。ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、スルフヒドリル基を第一級アミン部位に付加させるためにトラウト試薬（２－イミノチオラン、２－ＩＴ）又はＳＡＴＡで処理される。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドとの連結には化学反応が関与し、この化学反応には、志賀毒素エフェクターポリペプチドのシステイン、メチオニン、Ｎ－ホルミルメチオニン、ホモシステイン若しくはタウリン残基のスルフヒドリル基などの、スルフヒドリル基、志賀毒素エフェクターポリペプチドを細胞標的化結合領域と接続するためのリンカー、又はコンジュゲートされるカーゴが関与する。

【０２９１】

原子又は分子を本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分とコンジュゲートさせる際の使用に適している化学反応は、カルボジイミド媒介反応、ＥＤＣ媒介アミド結合形成、ヒドラジド活性化反応、ピリジルジスルフィド反応、ヨードアセチル反応、及び／又はマンニッヒ反応を含む。

【０２９２】

例えば、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分のカルボキシル基は、カーゴのアミノ、アミン及びヒドラジン基とアミド結合を形成する結果となる、例えば水溶性カルボジイミド架橋剤を使用するものなどの、カルボジイミド媒介反応によって、カーゴと連結さ

せることができる。ポリペプチドのカルボキシル基は、例えば、カルボキシ末端残基、アスパラギン酸、及び／又はグルタミン酸などの、表面露出アミノ酸残基の一部でありうる。

【０２９３】

例えば、ＥＤＣ媒介アミド結合形成は、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分のアミノ末端アミン基の第一級アミン基とカーゴのカルボキシレート基の連結に使用することができる。あるいは、ＥＤＣ媒介アミド結合形成は、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分のカルボキシ末端カルボキシレート基とカーゴのアミン基の連結に使用することができる。当業者は、次いで、精製ステップを使用して、所望のコンジュゲート分子をさらに単離及び精製することができる。

【０２９４】

例えば、マンニッヒ反応は、カーゴのアルデヒド基と、例えば、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分の、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン、グルタミン、プロリン若しくはトリプトファン残基のアミン基及び／又はアミノ末端アミン基などの、アミノ酸残基のアミン基の活性水素との縮合に、使用することができる。当業者は、次いで、精製ステップを使用して、所望のコンジュゲート分子をさらに単離及び精製することができる。

【０２９５】

例えば、カーゴ又はリンカーのピリジルジスルフィドを使用して、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分のスルフヒドリル基と反応させることができる。カーゴと本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分と間のカップリング反応の前に、他の化学反応によってピリジルジスルフィドを予備活性化してもよい。

【０２９６】

例えば、カーゴのヨードアセチルを使用して、本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分のスルフヒドリル基と反応させることができる。カーゴと本発明のポリペプチド又はポリペプチド成分と間のカップリング反応の前に、他の化学反応によってピリジルジスルフィドを予備活性化してもよい。

【０２９７】

ある特定の実施形態では、本発明のカーゴ及び志賀毒素エフェクターポリペプチドは、スベリン酸ジスクシンイミジル（ＤＳＳ，disuccinimidyl suberate）リンカーを介して連結される。

【０２９８】

Ｅ．本発明のポリペプチド成分を異種分子、カーゴ、及び／又は追加の外在性物質とコンジュゲートさせるためのリンカー

ある特定の実施形態では、本発明の分子は、例えば、異種分子、カーゴ、追加の外在性物質、及び／又は細胞標的化分子を変化させる薬剤などの、コンジュゲートされている分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の分子は、１つ又は２つ以上のリンカーを介して間接的にコンジュゲートされ、リンカーは、本書では「コンジュゲーションリンカー」と称される。当業者は、先行技術からコンジュゲーションリカーを選択することができ、又は通例の技術を使用して、実験によって、本発明の分子における使用に適している新規コンジュゲーションリンカーを同定することができる。ある特定の実施形態では、コンジュゲーション連結には、アミン反応性化合物及び／又はスルフヒドリル反応性化合物、例えばチオールなど、が関与する。

【０２９９】

コンジュゲーションリンカーは、一般に、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、及び／又は細胞標的化分子のタンパク質性成分とコンジュゲート分子の安定した連結を可能にするものである。この意味での安定性は、保管中の安定性と脊椎動物の循環系における安定性の両方を指すが、ある特定の実施形態では、コンジュゲーションリンカーにより、リンカーからの及び／若しくは細胞標的化分子の残部からのコンジュゲート分子の選択的解離、並びに／又はリンカーの分解、それによるコンジュゲート分子と細胞標的化分子の残部との間の連結の破断が可能になる。

【０３００】
例えば、当業者に公知の適切なコンジュゲーションリンカーは、ヒドラゾン連結、チオエーテル連結、ジスルフィド連結、タンパク質分解的に切断されるリンカー、バリン－シトルリンリンカー、β－グルクロニドリンカー、自壊性連結、可逆的アミノ－チオール連結、及びSpaceLinkリンカーを含むか又はそれに関与する（例えば、Hojfeldt J et al., J Org Chem 71: 9556-9 (2006)；Ducry L, Stump B, Bioconjugate Chem 21: 5-13 (2010)を参照されたい）。
【０３０１】
ある特定の実施形態では、本発明の分子は、ホモ二官能性であるコンジュゲーションリンカーを含むが、他の実施形態では、コンジュゲーションリカーは、ヘテロ二官能性である。本発明のある特定の実施形態での使用に適しているホモ二官能性リンカーの例は、ＮＨＳエステル、ハロアセチル、アリールアジド、ジアジリン、イミドエステル、カルボジイミド、マレイミド、ヒドラジン、ピリジルジチオール、イソシアネート、ソラレンを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲーションリンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ，polyethylene glycol）スペーサーを含む。本発明のある特定の実施形態での使用に適しているホモ二官能性及び／又はヘテロ二官能性リンカーの例は、スベリン酸ビス（スルホスクシンイミジル）、スベリン酸ジスクシンイミジル、ビス（スクシンイミジル）ペンタ（エチレングリコール）、ビス（スクシンイミジル）ノナ（エチレングリコール）、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、２－ピリジルジチオール－テトラオキサオクタトリアコンタン－Ｎ－ヒドロスクシンイミド、及びスクシンイミジル－［（Ｎ－マレイミドプロピオンアミド）－テトラコサエチレングリコール］エステルを含む。
【０３０２】
ある特定の実施形態では、本発明の分子は、マレイミド型コンジュゲーションリンカーを含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の分子は、カーゴ分子を細胞標的化分子のタンパク質性成分と（例えば、前記タンパク質性成分中のシステイン残基を介してなど）連結させる、ジベンゾシクロオクチン（ＤＢＣＯ）マレイミドリンカーを含む。
【０３０３】
ある特定の実施形態では、コンジュゲーションリンカーは、硫黄原子付近に立体障害炭素を有するジスルフィド結合によって、別の分子にコンジュゲートされる（例えば、Erickson H et al., Cancer Res 66: 4426-33 (2006)を参照されたい）。
【０３０４】
ある特定の実施形態では、コンジュゲーションリンカーは、ジスルフィド型リンカーである（例えば、Hamilton G, Biologicals 43: 318-32 (2015)を参照されたい）。
【０３０５】
本発明のある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドの成分（例えば、カーゴ、若しくは志賀毒素エフェクターポリペプチドへのもの）又は細胞標的化分子の成分（例えば、毒素エフェクターポリペプチドとの結合領域）を、例えば、本発明の細胞標的化分子の他のタンパク質性成分どうしを遺伝子融合させることができるタンパク質性リンカーなどの、当技術分野において周知の及び／又は本書に記載される１つ又は２つ以上のリンカーによって、互いに適切に連結させることができる。
【０３０６】
適切なリンカーは、一般に、いずれのリンカー又は他の成分もなしに個々に産生されたポリペプチド成分と非常に類似した三次元構造での、本発明の各ポリペプチド成分のフォールディングを可能にするものである。適切なリンカーは、単一のアミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び前述のものを一切欠いているリンカー、例えば、分岐状か環状かにかかわらず様々な非タンパク質性炭素鎖を含む（例えば、Alley S et al., Bioconjug Chem 19: 759-65 (2008) Ducry L, Stump B, Bioconjug Chem 21: 5-13 (2010)；Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。
【０３０７】

適切なリンカーは、タンパク質性であってもよく、１つ又は２つ以上アミノ酸、ペプチド及び／又はポリペプチドを含んでいてでもよい。タンパク質性リンカーは、組換え融合タンパク質と、化学的に連結されたコンジュゲートの両方に、適している。タンパク質性リンカーは、例えば約５～約３０、又は約６～約２５アミノ酸残基などの、約２～約５０アミノ酸残基を通常有する。選択されるリンカーの長さは、例えば、そのためにリンカーが選択されることになる所望の特性（単数又は複数）などの、様々な因子に依存することとなる（例えば、Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。

【０３０８】

適切なリンカーは、例えば化学的リンカーなどの、非タンパク質性であってもよい（例えば、Dosio F et al., Toxins 3: 848-83 (2011)；Feld J et al., Oncotarget 4: 397-412 (2013)を参照されたい）。免疫グロブリン由来ポリペプチドを異種ポリペプチドとコンジュゲートさせるために一般に使用されるリンカーなどの、当技術分野において公知の様々な非タンパク質性リンカーを使用して、細胞標的化部分構造を毒素エフェクターポリペプチド及び他の成分と連結させて、本発明の細胞標的化分子を形成することができる。例えば、本発明の細胞標的化分子のポリペプチド領域を、それらのアミノ酸残基及び糖鎖部分の官能性側鎖、例えば、カルボキシ、アミン、スルフヒドリル、カルボン酸、カルボニル、ヒドロキシル及び／又は環式環基などを使用して、連結させることができる。例えば、ジスルフィド結合及びチオエーテル結合を使用して、２つ又は３つ以上のポリペプチドを連結させることができる（例えば、Fitzgerald D et al., Bioconjugate Chem 1: 264-8 (1990)；Pasqualucci L et al., Haematologica 80: 546-56 (1995)を参照されたい）。加えて、非天然アミノ酸残基を、例えばケトンなどの、他の官能性側鎖とともに使用することができる（例えば、Axup J et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 109: 16101-6 (2012)；Sun S et al., Chembiochem Jul 18 (2014)；Tian F et al., Proc Natl Acad Sci USA 111: 1766-71 (2014)を参照されたい）。非タンパク質性の化学的リンカーの例は、Ｎ－スクシンイミジル（４－ヨードアセチル）－アミノベンゾエート、Ｓ－（Ｎ－スクシンイミジル）チオアセテート（ＳＡＴＡ）、Ｎ－スクシンイミジル－オキシカルボニル－ｃｕ－メチル－ａ－（２－ピリジルジチオ）トルエン（ＳＭＰＴ）、Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルジチオ）－ペンタノエート（ＳＰＰ）、スクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（ＳＭＣＣ又はＭＣＣ）、スルホスクシンイミジル（４－ヨードアセチル）－アミノベンゾエート、４－スクシンイミジル－オキシカルボニル－α－（２－ピリジルジチオ）トルエン、スルホスクシンイミジル－６－（α－メチル－α－（ピリジルジチオール）－トルアミド）ヘキサノエート、Ｎ－スクシンイミジル－３－（－２－ピリジルジチオ）－プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル６（３（－（－２－ピリジルジチオ）－プロピオンアミド）ヘキサノエート、スルホスクシンイミジル６（３（－（－２－ピリジルジチオ）－プロピオンアミド）ヘキサノエート、マレイミドカプロイル（ＭＣ）、マレイミドカプロイル－バリン－シトルリン－Ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ）、３－マレイミド安息香酸Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（ＭＢＳ）、アルファ－アルキル誘導体、スルホＮＨＳ－ＡＴＭＢＡ（スルホスクシンイミジルＮ－［３－（アセチルチオ）－３－メチルブチリル－ベーター－アラニン］）、スルホジクロロフェノール、２－イミノチオラン、３－（２－ピリジルジチオ）－プロピオニルヒドラジド、エルマン試薬、ジクロロトリアジン酸、及びＳ－（２－ジピリジル）－Ｌ－システインを含むが、これらに限定されない（例えば、Thorpe P et al., Eur J Biochem 147: 197-206 (1985)；Thorpe P et al., Cancer Res 47: 5924-31 (1987)；Thorpe P et al., Cancer Res 48: 6396-403 (1988)；Grossbard M et al., Blood 79: 576-85 (1992)；Lui C et al., Proc Natl Acad Sci USA 93: 8618-23 (1996)；Doronina S et al., Nat Biotechnol 21: 778-84 (2003)；Feld J et al., Oncotarget 4: 397-412 (2013)を参照されたい）。

【０３０９】

タンパク質性であるか非タンパク性であるかにかかわらず、適切なリンカーは、例えば、プロテアーゼ感受性、環境酸化還元電位感受性、ｐＨ感受性、酸切断性、光切断性及び／又は熱感受性リンカーを含みうる（例えば、Dosio F et al., Toxins 3: 848-83 (2011)；Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)；Feld J et al., Oncotarget 4: 397-412 (2013)を参照されたい）。

【０３１０】

タンパク質性リンカーを、本発明の組換え、融合タンパク質、細胞標的化分子への組み込みに選択してもよい。本発明の組換え融合細胞標的化タンパク質のためのリンカーは、通常、約２～５０アミノ酸残基、好ましくは約５～３０アミノ酸残基を含む（Argos P, J Mol Biol 211: 943-58 (1990)；Williamson M, Biochem J 297: 240-60 (1994)；George R, Heringa J, Protein Eng 15: 871-9 (2002)；Kreitman R, AAPS J 8: E532-51 (2006)）。一般に、タンパク質性リンカーは、例えばトレオニン、プロリン、グルタミン、グリシン及びアラニンなどの、極性、非荷電及び／又は荷電残基を伴う、アミノ酸残基の大部分を含む（例えば、Huston J et al. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 85: 5879-83 (1988)；Pastan I et al., Annu Rev Med 58: 221-37 (2007)；Li J et al., Cell Immunol 118: 85-99 (1989)；Cumber A et al. Bioconj Chem 3: 397-401 (1992)；Friedman P et al., Cancer Res 53: 334-9 (1993)；Whitlow M et al., Protein Engineering 6: 989-95 (1993)；Siegall C et al., J Immunol 152: 2377-84 (1994)；Newton et al. Biochemistry 35: 545-53 (1996)；Ladurner et al. J Mol Biol 273: 330-7 (1997)；Kreitman R et al., Leuk Lymphoma 52: 82-6 (2011)；米国特許第４，８９４，４４３号明細書を参照されたい）。タンパク質性リンカーの非限定的な例は、アラニン－セリン－グリシン－グリシン－プロリン－グルタメート（ＡＳＧＧＰＥ）（配列番号１１９０）、バリン－メチオニン（ＶＭ）、アラニン－メチオニン（ＡＭ）、ＡＭ（Ｇ２－４Ｓ）ｘＡＭ（配列番号１１９１）（式中、Ｇはグリシンであり、Ｓはセリンであり、ｘは１～１０の整数である）を含む。

【０３１１】

タンパク質性リンカーは、所望される特性に基づいて選択されうる。当業者は、特異的特徴を念頭に置いて、例えば、融合タンパク質のフォールディング、安定性、発現、溶解度、薬物動態特性、薬力学的特性、及び／又は融合構築物との関連で同じドメイン単独での活性と比較したときの融合ドメインの活性、のうちの１つ又は２つ以上を最適化するように、タンパク質性リンカーを選択することができる。例えば、タンパク質性リンカーを可動性、剛直性及び／又は切断性に基づいて選択することができる（例えば、Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。当業者は、リンカーを選択する際にデータベース及びリンカー設計ソフトウェアツールを利用することができる。ある特定のリンカーは、発現を最適化するために選択されうる（例えば、Turner D et al., J Immunol Methods 205: 43-54 (1997)を参照されたい）。ある特定のリンカーは、ホモ多量体を形成するために同一のポリペプチド若しくはタンパク質間の又はヘテロ多量体を形成するために異なるポリペプチド若しくはタンパク質間の分子間相互負作用を促進するために選択されうる。例えば、本発明の細胞標的化タンパク質のポリペプチド成分間の所望の非共有結合性相互作用、例えば、二量体及び他のより高次の多量体の形成に関連する相互作用などを可能にする、タンパク質性リンカーを、選択してもよい（例えば、米国特許第４，９４６，７７８号明細書を参照されたい）。

【０３１２】

可動性のタンパク質性リンカーは、多くの場合、１２アミノ酸残基長より長く、小さい非極性アミノ酸残基、極性アミノ酸残基及び／又は親水性アミノ酸残基、例えばグリシン、セリン及びトレオニンなどを多く含んでいる（例えば、Bird R et al., Science 242: 423-6 (1988)；Friedman P et al., Cancer Res 53: 334-9 (1993)；Siegall C et al., J Immunol 152: 2377-84 (1994)を参照されたい）。可動性のタンパク質性リンカーは、成分間の空間的離隔を増大させるために選択されることもあり、及び／又は成分間の分子間相互作用を可能にするために選択されることもある。例えば、様々な「ＧＳ」リン

カーは当業者に公知であり、複数のグリシン及び／又は１つ若しくは２つ以上セリンで構成され、例えば（Ｇｘ Ｓ）ｎ（配列番号１１９２）、（Ｓｘ Ｇ）ｎ（配列番号１１９３）、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号１１９４）及び（Ｇ）ｎ（配列番号１１９５）（式中、ｘは１～６であり、ｎは１～３０である）などの反復単位の状態であることもある（例えば、国際公開第９６／０６６４１号パンフレットを参照されたい）。可動性のタンパク質性リンカーの非限定的な例は、ＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳ（配列番号１１９６）、ＧＳＴＳＧＳＧＫＳＳＥＧＫＧ（配列番号１１９７）、ＧＳＴＳＧＳＧＫＳＳＥＧＳＧＳＴＫＧ（配列番号１１９８）、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号１１９９）、ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＥＦ（配列番号１２００）、ＳＲＳＳＧ（配列番号１２０１）、及びＳＧＳＳＣ（配列番号１２０２）を含む。

【０３１３】

剛直なタンパク質性リンカーは、多くの場合、堅いアルファヘリックス構造であり、プロリン残基及び／又は１つ若しくは２つ以上の戦略的に配置されたプロリンを多く含んでいる（例えば、Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。剛直なリンカーは、連結されている成分間の分子間相互作用を防止するために選択されうる。

【０３１４】

例えば、切断及び／又は環境特異的不安定性に起因する成分のインビボ分離などの、成分のインビボでの分離を可能にするために、適切なリンカーを選択することができる（例えば、Dosio F et al., Toxins 3: 848-83 (2011)；Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。特に脊索動物の循環系の血漿中のような細胞外環境では安定しているが、ユニークな特性を有するある特定の細胞内環境では、例えば、ある特定の細胞型及び／又は細胞内の区画などでは、ある特定のタンパク質分解活性、酸化還元環境、及び／又はｐＨ環境の存在に起因して切断され、それによって本発明の分子の連結されている成分を分離するように設計されたリンカーを作製及び使用する方法は、当業者には公知である。

【０３１５】

インビボで切断性のタンパク質性リンカーは、多くの場合、生物体内の又はある特定の細胞型の内部の特異的部位において、タンパク質分解性プロセシングにより連結を解除すること及び／又は環境を還元することができる（例えば、Doronina S et al., Bioconjug Chem 17: 144-24 (2006)；Erickson H et al., Cancer Res 66: 4426-33 (2006)を参照されたい）。インビボで切断性のタンパク質性リンカーは、１つ又は２つ以上システイン対により形成されたプロテアーゼ感受性モチーフ及び／又はジスルフィド結合を含むことが多い（例えば、Pietersz G et al., Cancer Res 48: 4469-76 (1998)；The J et al., J Immunol Methods 110: 101-9 (1998)を参照されたい；Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。インビボで切断性のタンパク質性リンカーを、生物体内のある特定の位置、細胞内の区画、のみに存在する、及び／又はある特定の生理的若しくは病的条件下でのみ活性になる、プロテアーゼ（例えば、異常に高レベルのプロテアーゼ、ある特定の患部で過剰発現されるプロテアーゼ、及び病原性微生物により特異的に発現されるプロテアーゼなど）に対して、感受性であるように設計することができる。例えば、細胞内のみに存在するプロテアーゼ、特異的細胞型内にのみ存在するプロテアーゼ、及びがん若しくは炎症のような病的条件下でのみ存在するプロテアーゼにより切断されるタンパク質性リンカー、例えば、Ｒ－ｘ－ｘ－Ｒモチーフ、及びＡＭＧＲＳＧＧＧＣＡＧＮＲＶＧＳＳＬＳＣＧＧＬＮＬＱＡＭ（配列番号１２０３）などは、当技術分野において公知である。

【０３１６】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、標的細胞内に存在するプロテアーゼによる切断をもたらすために１つ又は２つ以上のプロテアーゼ感受性部位を含むリンカーが使用されうる。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、脊椎動物生物への投与後の望ましくない毒性を低下させるために、切断性でないリンカーが使用されう

る（例えば、Polson et al., Cancer Res 69: 2358- (2009)を参照されたい）。
【０３１７】
適切なリンカーは、例えば、プロテアーゼ感受性、環境酸化還元電位感受性、ｐＨ感受性、酸切断性、光切断性及び／又は熱感受性リンカーを、タンパク質性であるか非タンパク性であるかにかかわらず、含みうる（Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)を参照されたい）。
【０３１８】
適切な切断性リンカーは、例えば、Zarling D et al., J Immunol 124: 913-20 (1980)；Jung S, Moroi M, Biochem Biophys Acta 761: 152-62 (1983)；Bouizar Z et al., Eur J Biochem 155: 141-7 (1986)；Park L et al., J Biol Chem 261: 205-10 (1986)；Browning J, Ribolini A, J Immunol 143: 1859-67 (1989)；Joshi S, Burrows R, J Biol Chem 265: 14518-25 (1990)；Choi W et al., J Bioact Compat Polym 14: 447-56 (1999)；Jensen K et al., Bioconjug Chem 13: 975-84 (2002)；Christie R, Grainger, D, Adv Drug Deliv Rev 55: 421-37 (2003)により記述されたリンカーなどの、当技術分野において公知である切断性基を含むリンカーを含みうる。
【０３１９】
適切なリンカーは、ｐＨ感受性リンカーを含みうる。例えば、標的細胞の細胞内区画の内部での解離をもたらすために、ある特定の適切なリンカーが、より低いｐＨ環境でのそれらの不安定性のために選択されることもある。例えば、１つ又は２つ以上トリチル基、誘導体化トリチル基、ビスマレイミドエトキシプロパン基、アジピン酸ジヒドラジド基及び／又は酸不安定性基を含むリンカーは、特異的ｐＨ範囲を有する環境で本発明の細胞標的化分子の成分、例えばポリペプチド成分の放出をもたらすことができる（例えば、Welhoner H et al., J Biol Chem 266: 4309-14 (1991)；Fattom A et al., Infect Immun 60: 584-9 (1992)を参照されたい）。例えば、健常組織におけるｐＨより低い腫瘍組織のｐＨなどの、組織間の生理的ｐＨ差に対応するｐＨ範囲で切断される、ある特定のリンカーが選択されることもある（例えば、米国特許第５，６１２，４７４号明細書を参照されたい）。
【０３２０】
光切断性リンカーは、可視領域の光などの、ある特定の波長領域の電磁放射線への曝露時に切断されるリンカーである（例えば、Goldmacher V et al., Bioconj Chem 3: 104-7 (1992)を参照されたい）。光切断性リンカーを使用して、本発明の細胞標的化分子の成分、例えばポリペプチド成分を、ある特定の波長の光への曝露時に放出させることができる。光切断性リンカーの非限定的な例は、システインの光切断性保護基のようなニトロベンジル基、ニトロベンジルオキシカルボニルクロリド架橋剤、ヒドロキシプロピルメタクリルアミドコポリマー、グリシンコポリマー、フルオレセインコポリマー、及びメチルローダミンコポリマーを含む（Hazum E et al., Pept Proc Eur Pept Symp, 16th, Brunfeldt K, ed., 105-110 (1981)；Senter et al., Photochem Photobiol 42: 231-7 (1985)；Yen et al., Makromol Chem 190: 69-82 (1989)；Goldmacher V et al., Bioconj Chem 3: 104-7 (1992)）。光切断性リンカーは、ファイバーオプティクスを使用して光に曝露することができる疾患、障害及び状態を治療するために設計される本発明の細胞標的化分子を形成するための連結成分において特に使用されうる。
【０３２１】
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化結合領域は、共有結合性連結と非共有結合性連結の両方を含む、当業者に公知の、任意の数の、手段を使用して、毒素エフェクターポリペプチドと連結される（例えば、Chen X et al., Adv Drug Deliv Rev 65: 1357-69 (2013)；Behrens C, Liu B, MAbs 6: 46-53 (2014)を参照されたい）。
【０３２２】
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、タンパク質は、重鎖可変（V_H）ドメインと軽鎖可変（V_L）ドメインを接続するリンカーを伴うｓｃＦｖである結合領域

を含む。例えば１５残基（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）３ペプチド（配列番号１２０４）などの、この目的に適している、当技術分野において公知の非常に多くのリンカーがある。非共有結合性多価構造の形成において使用することができる適切なｓｃＦｖリンカーは、ＧＧＳ、ＧＧＧＳ（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ又はＧ３Ｓ）（配列番号１２０５）、ＧＧＧＧＳ（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ又はＧ４Ｓ）（配列番号１２０６）、ＧＧＧＧＳＧＧＧ（配列番号１２０７）、ＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号１２０８）、ＧＳＴＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号１２０９）、及びＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＳＥＧＳＴＫＧ（配列番号１２１０）を含む（Pluckthun A, Pack P, Immunotechnology 3: 83-105 (1997)；Atwell J et al., Protein Eng 12: 597-604 (1999)；Wu A et al., Protein Eng 14: 1025-33 (2001)；Yazaki P et al., J Immunol Methods 253: 195-208 (2001)；Carmichael J et al., J Mol Biol 326: 341-51 (2003)；Arndt M et al., FEBS Lett 578: 257-61 (2004)；Bie C et al., World J Hepatol 2: 185-91 (2010)）。

【０３２３】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、分子は、志賀毒素エフェクターポリペプチドと結合領域の間にリンカーを含み、リンカーは、１つ又は２つ以上のシステイン残基を有する。ある特定のさらなる実施形態には、そのスルフヒドリル官能基を介してシステイン残基と共有結合で連結されている分子がある。

【０３２４】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、配列番号７５７～７６１及び７６８～７７２のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる、リンカーを含む。

【０３２５】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、分子は、例えば、ＧＧＧＧＣＧＧ（配列番号１２１２）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＣＧＧ（配列番号１２１３）、ＧＧＧＧＣＧＧＧＧＳＧＧ（配列番号１２１４）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＣ（配列番号１２１５）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＣＧＧＧＧＳ（配列番号１２１６）、ＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＳＧＧＧＳ（配列番号１２１７）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＣＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＳ（配列番号１２１８）、ＧＧＧＧＣＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２１９）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＣＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２２０）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＣＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２２１）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＣＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２２２）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＣＧＧＧＧＳ（配列番号１２２３）、若しくはＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＣ（配列番号１２２４）を含むか又はこれらから本質的になるリンカーなどの、ポリペプチドＧＧＧＣ（配列番号１２１１）を含むリンカーを含む。

【０３２６】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、分子は、例えば、ＧＧＧＧＫＧＧ（配列番号１２２６）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＫＧＧ（配列番号１２２７）、ＧＧＧＧＫＧＧＧＧＳＧＧ（配列番号１２２８）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＫ（配列番号１２２９）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＫＧＧＧＧＳ（配列番号１２３０）、ＧＧＧＧＫＧＧＧＧＣＳＧＧＧＳ（配列番号１２３１）、ＧＧＧＧＣＧＧＧＧＫＳＧＧＧＳ（配列番号１２３２）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＫＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２３３）、ＧＧＧＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２３４）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＫＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２３５）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＫＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２３６）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＫＳＧＧＧＧＳ（配列番号１２３７）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＳＫＧＧＧＧＳ（配列番号１２３８）、若しくはＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳＧＧＧＧＫ（配列番号１２３９）を含むか又はこれらから本質的になるリンカーなどの、ポリペプチドＧＧＧＫ（配列番号１２２５）を含むリンカーを含む。

【０３２７】
本発明の細胞標的化分子の成分の適切な連結方法は、そのような連結を遂行するための当技術分野において現在公知のいずれの方法によるものであってもよいが、その結合が、細胞標的化剤若しくは結合領域の結合能力、細胞標的化分子の細胞内在化、細胞内区画若しくは特異的位置へのカーゴの細胞内送達、及び／又は毒素エフェクターポリペプチドの細胞内経路決定を実質的に妨げないことを条件とし、これらの各々は、本書に記載されるアッセイを含む、適切なアッセイにより判定することができる。
【０３２８】
Ｆ．カーゴ、異種の物、コンジュゲートされる部分構造、細胞標的化分子を変化させる薬剤、及び追加の外在性物質
ある特定の実施形態では、本発明の分子は、例えば、カーゴ、コンジュゲートされている分子、追加の外在性物質、及び／又は細胞標的化分子を変化させる薬剤などの、志賀毒素にとって異種の物を含む。細胞標的化分子とコンジュゲートされる分子は、コンジュゲートされる部分構造に相当する。志賀毒素エフェクターポリペプチドと連結されるそのような異種の物（例えば、原子又は分子）は、標的細胞にとって異物である物、及び／又は対象となる細胞中に望ましい量で存在しない物であることもある。ある特定の実施形態では、コンジュゲートされる物は、原子若しくは分子カーゴ、異種分子、追加の外在性物質、及び／又は細胞標的化分子を変化させる薬剤、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープ及び／若しくは抗原、放射性核種、ペプチド、検出促進剤、タンパク質、小分子化学療法剤、及び／又はポリヌクレオチドなどである。
【０３２９】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートされる物は、放射性核種などの原子であるか又はそれを含む。ある特定の実施形態では、放射性核種は、２１１Ａｔ、１３１Ｉ、１２５Ｉ、９０Ｙ、１１１Ｉｎ、１８６Ｒｅ、１８８Ｒｅ、１５３Ｓｍ、２１２Ｂｉ、３２Ｐ、６０Ｃ、及び／又はルテチウムの放射性同位体である。
【０３３０】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートされる物は、脂質、血清アルブミン結合分子、抗生物質、細胞毒性薬剤、検出促進剤、ペプチド、タンパク質、酵素、核酸、及び／又はタンパク質－核酸複合体である（例えば、Liu B, Brief Funct Genomic Proteomic 6: 112-9 (2007)；Endoh T, Ohtsuki T, Adv Drug Deliv Rev 61: 704-9 (2009)を参照されたい）。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子の標的細胞内在化前又は中に機能するように意図された、分子を変化させる薬剤である、コンジュゲートされている物を含む。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子の標的細胞内在化後に機能するように意図された、カーゴ（例えば、追加の外在性物質）である、コンジュゲートされている物を含む。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、例えば、例えばカスパーゼ－３、カスパーゼ－６、グランザイムＢ、ｔＢｉｄ、及びアポトーシス誘導因子（ＡＩＦ，apoptosis inducing factor）のような、アポトーシス促進エフェクターを含むポリペプチドなどの、追加の外在性物質又はカーゴである、コンジュゲートされている物を含む（例えば、Jia L et al., Cancer Res 63: 3257-62 (2003)；Xu Y et al., J Immunol 173: 61-7 (2004)；Wang T et al., Cancer Res 67: 11830-9 (2007)；Shan L et al., Cancer Biol Ther 11: 1717-22 (2008)；Qiu X et al., Mol Cancer Ther 7: 1890-9 (2008)を参照されたい）。ある特定の実施形態では、コンジュゲートされる物は、ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープ及び／若しくは抗原を含むか又はそれらから本質的になる、ペプチドである。
【０３３１】
細胞標的化分子を変化させる薬剤の非限定的な例は、様々なポリエチレングリコール分子、脂質、及びリポソームを含む。なぜなら、これらの薬剤は、例えば、細胞標的化分子の免疫原性及び／又は薬物動態を変化させることができるからである。
【０３３２】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートされる物は、非タンパク質性ポリマー、例えば

、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、又はポリオキシアルキレンである（例えば、米国特許第４，１７９，３３７号、同第４，３０１，１４４号、同第４，６４０，８３５号、同第４，６７０，４１７号、同第４，７９１，１９２号、及び同第４，４９６，６８９号明細書を参照されたい）。これらのいずれか１つは、細胞標的化分子を変化させる薬剤として機能することができる。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子のタンパク質性成分中のアミノ酸残基と共有結合でコンジュゲートされているカーゴ分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子中のシステイン、リジン又はヒスチジン残基と共有結合でコンジュゲートされているカーゴ分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分と、志賀毒素エフェクターポリペプチド中のシステイン、リジン又はヒスチジン残基を介して共有結合でコンジュゲートされているカーゴ分子を含む。ある特定のさらなる実施形態では、カーゴは、そのスルフヒドリル官能基を介してシステイン残基と共有結合で連結されている。ある特定のさらなる実施形態では、カーゴ分子は、小胞体又は還元環境を有する別の区画への到達時に、カーゴと志賀毒素エフェクターポリペプチド間のジスルフィド結合の還元に起因して細胞標的化分子から放出される（例えば、El Alaoui A et al., Angew Chem Int Ed Engl 46: 6469-72 (2007)を参照されたい）。

【０３３４】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子のタンパク質性成分とジスルフィド結合によってコンジュゲートされている核酸カーゴを含む（例えば、Muratovska A, Eccles M, FEBS Lett 558: 63-8 (2004)；Ishihara T et al., Drug Deliv 16: 153-9 (2009)を参照されたい）。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、カーゴは、酵素を含む、タンパク質又はポリペプチドである。ある特定の他の実施形態では、カーゴは、例えば、低分子阻害ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）又はマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）として機能するリボ核酸などの、核酸である。ある特定の実施形態では、カーゴは、病原体に由来する抗原などの抗原、細菌タンパク質、ウイルスタンパク質、がんの際に変異されるタンパク質、がんの際に異常に発現されるタンパク質、又はＴ細胞相補性決定領域である。例えば、カーゴは、細菌に感染した抗原提示細胞により提示される抗原などの抗原、及び外因性抗原として機能することができるＴ細胞相補性決定領域を含みうる。ポリペプチド又はタンパク質を含むカーゴ分子は、当業者に公知であるか、未知であるかにかかわらず、１つ又は２つ以上の抗原を含むことがあってもよい。

【０３３６】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドと会合している全ての異種抗原及び／又はエピトープは、細胞標的化分子内の、志賀毒素エフェクターポリペプチドの志賀毒素Ａ１断片領域のカルボキシ末端のアミノ末端側に、配置されている。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチドと会合された全ての異種抗原及び／又はエピトープは、志賀毒素エフェクターポリペプチドの志賀毒素Ａ１断片領域のカルボキシ末端のアミノ末端側の位置で、志賀毒素エフェクターポリペプチドと直接的に又は間接的にどちらかで、会合している。ある特定のさらなる実施形態では、抗原である全ての追加の外在性物質は、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチドのアミノ末端と直接的に又は間接的に融合しているなど、志賀毒素エフェクターポリペプチドのアミノ末端側に配置されている。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子のタンパク質性成分とジスルフィド結合によってコンジュゲートされているタンパク質－核酸複合体カーゴを含む。

【０３３８】
ある特定の実施形態では、カーゴ及び／又は検出促進剤は、本発明の分子のアミノ酸残基のチオール官能基とのコンジュゲーションのための、例えば、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）フルオロフォアのマレイミド誘導体などの、フルオロフォアである。
【０３３９】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、タンパク質切断により活性化されうる不活性ウイルス酵素であるジモキシンを含む（例えば、Shapira A et al., PLoS One 6: e15916 (2011)を参照されたい）。
【０３４０】
ある特定の実施形態では、カーゴは、例えば、ＢＣＬ－２、カスパーゼ（例えば、カスパーゼ－３又はカスパーゼ－６の断片）、シトクロム、グランザイムＢ、アポトーシス誘導因子（ＡＩＦ）、ＢＡＸ、ｔＢｉｄ（トランケーション型Ｂｉｄ）、及びこれらのアポトーシス促進性の断片又は誘導体などの、アポトーシス促進性ペプチド、ポリペプチド又はタンパク質である（例えば、Ellerby H et al., Nat Med 5: 1032-8 (1999)；Mai J et al., Cancer Res 61: 7709-12 (2001)；Jia L et al., Cancer Res 63: 3257-62 (2003)；Liu Y et al., Mol Cancer Ther 2: 1341-50 (2003)；Perea S et al., Cancer Res 64: 7127-9 (2004)；Xu Y et al., J Immunol 173: 61-7 (2004)；Dalken B et al., Cell Death Differ 13: 576-85 (2006)；Wang T et al., Cancer Res 67: 11830-9 (2007)；Kwon M et al., Mol Cancer Ther 7: 1514-22 (2008)；Qiu X et al., Mol Cancer Ther 7: 1890-9 (2008)；Shan L et al., Cancer Biol Ther 11: 1717-22 (2008)；Wang F et al., Clin Cancer Res 16: 2284-94 (2010)；Kim J et al., J Virol 85: 1507-16 (2011)を参照されたい）。
【０３４１】
ある特定の実施形態では、カーゴは、例えば、小分子化学療法剤、抗新生物剤、細胞毒性抗生物質、アルキル化剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤及び／又はチューブリン阻害剤などの、細胞毒性薬剤である。本発明とともに使用するのに適している細胞毒性薬剤の非限定的な例は、アジリジン、シスプラチン、テトラジン、プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン、ビンカアルカロイド、タキサン、カンプトテシン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、アクラルビシン、アントラサイクリン、アクチノマイシン、アマニチン、アマトキシン、ブレオマイシン、センタナマイシン（centanamycin）（インドールカルボキサミド）、プリカマイシン、マイトマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ドラスタチン、メイタンシン、メイタンシノイド、デューロマイシン（duromycin）、ドセタキセル、デュオカルマイシン、アドリアマイシン、カリケアマイシン、アウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体（ＰＢＤ，pyrrolobenzodiazepine dimers）、カルボプラチン、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、マイトマイシンＣ、パクリタキセル、１，３－ビス（２－クロロエチル）－１－ニトロソウレア（ＢＣＮＵ）、リファンピシン、シスプラチン、メトトレキサート、ゲムシタビン、アセグラトン、アセトゲニン（例えば、ブラタシン及びブラタシノン）、アクラシノマイシン（aclacinomysin）、ＡＧ１４７８、ＡＧ１５７１、アルドホスファミドグリコシド、アルキルスルホン酸（例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン）、アルキル化剤（例えば、チオテパ及びシクロホスファミド）、アミノレブリン酸、アミノプテリン、アムサクリン、アンシタビン、アントラマイシン、アラビノシド、アザシチジン、アザセリン、アジリジン（例えば、ベンゾデパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ（uredopa））、アザウリジン、ベストラブシル、ビサントレン、ビスホスホネート（例えば、クロドロネート）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブリオスタチン、カクチノマイシン、カリスタチン、カラビシン（carabicin）、カルミノマイシン、カルモフール、カルムスチン、カルジノフィリン、ＣＣ－１０６５、クロラムブシル、クロランブシル（chloranbucil）、クロルナファジン、クロロゾトシン、クロモマイシン、色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア、ＣＰＴ－１１、クリプトフィシン（例えば、クリプトフィシン１及び

クリプトフィシン８）、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノマイシン、デフォファミン（defofamine）、デメコルシン、デトルビシン、ジアジクオン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ジデオキシウリジン、ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）、ドキシフルリジン、ドキソルビシン（例えば、モルホリノドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロロリノドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシン）、ダイネマイシン、エダトラキサート（edatraxate）、エダトレキサート、エリュテロビン、エルフォルミチン（elformithine）、酢酸エリプチニウム、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン）、エニルウラシル、エノシタビン、エピルビシン、エポチロン、エソルビシン、エスペラミシン、エストラムスチン、エチレンイミン、２－エチルヒドラジド、エトグルシド、フルダラビン、葉酸アナログ（例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、及びトリメトレキサート）、葉酸補充薬（例えば、フォリン酸（frolinic acid））、ホテムスチン、フルベストラント、ガシトシン（gacytosine）、硝酸ガリウム、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イバンドロネート、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ、フルベストラント、レトロゾール、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４（Novartis社製、Basel、CH）、オキサリプラチン、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、メチルメラミン（例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン（triethy lenemelamine）、トリエチレンホスホルアミド（triethy lenephosphoramide）、トリエチレンチオホルホルアミド及びトリメチロメラミン）、パンクラチスタチン、サルコジクチン（sarcodictyin）、スポンギスタチン、ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノボエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、及びウラシルマスタード）、ニトロソウレア（nitrosurea）（例えば、カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン（ranimnustine））、ダイネマイシン、ネオカルジノスタチンクロモフォア、アントラマイシン、デトルビシン、エピルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（例えば、マイトマイシンＣ）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィオマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン（rodorubicin）、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、プリン類似体（例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、及びチオグアニン）、ピリミジン類似体（例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、及びフロクスウリジン）、アセグラトン、レンチナン、ロニダミン（lonidainine）、メイタンシノイド（例えば、メイタンシン及びアンサマイトシン）、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール（mopidanmol）、ニトラエリン（nitraerine）、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ポドフィリン酸、２－エチルヒドラジン、リゾキシン、シゾフィラン（sizofuran）、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、２，２’，２”トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン（例えば、Ｔ－２トキシン、ベルカリンＡ（verracurin A）、ロジン、及びアングイジン）、ウレタン、ビンデシン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、アラビノシド、シクロホスファミド、トキソイド（例えば、パクリタキセル及びドキセタキセル）、６－チオグアニン、メルカプトプリン、白金、白金類似体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、エトポシド（ＶＰ－１６）、ミトキサントロン、ビノレルビン、ノバントロン、ダウノマイシン、ゼローダ、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ　２０００、レチノイド（例えば、レチノイン酸）、カペシタビン、ロムスチン、ロソキサントロン、メルカプトプリン、ニムスチン、ニトラエリン（nitraerine）、ラパマイシン、ラゾキサン、ロリジンＡ、スポンギスタチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スーテント、Ｔ－２トキシン、チアミプリン、チオテパ、トキソイド（例えば、パクリタキセル及びドキセタキセル）、ツベルシジン、ベルカリンＡ（verracurin A）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、並びに前述のもののいずれかについての構造類似体（例えば、合成類似体）、及び／又は前述のもののいずれかについ

ての誘導体を含む（例えば、Lindell T et al., Science 170: 447-9 (1970)；Remillard S et al., Science 189: 1002-5 (1975)；Ravry M et al., Am J Clin Oncol 8: 148-50 (1985)；Ravry M et al., Cancer Treat Rep 69: 1457-8 (1985)；Sternberg C et al., Cancer 64: 2448-58 (1989)；Bai R et al., Biochem Pharmacol 39: 1941-9 (1990)；Boger D, Johnson D, Proc Natl Acad Sci USA 92: 3642-9 (1995)；Beck J et al., Leuk Lymphoma 41: 117-24 (2001)；Cassady J et al., Chem Pharm Bull (Tokyo) 52: 1-26 (2004)；Sapra P et al., Clin Cancer Res 11: 5257-64 (2005)；Okeley N et al., Clinc Cancer Res 16: 888-97 (2010)；Oroudjev E et al., Mol Cancer Ther 9: 2700-13 (2010)；Ellestad G, Chirality 23: 660-71 (2011)；Kantarjian H et al., Lancet Oncol 13: 403-11 (2012)；Moldenhauer G et al., J Natl Cancer Inst 104: 622-34 (2012)；Gromek S, Balunas M, Curr Top Med Chem 14: 2822-34 (2015)；Meulendijks D et al., Invest New Drugs 34: 119-28 (2016)を参照されたい）。

【０３４２】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、追加の外在性物質は、細胞への様々な分子の送達効率が高いと見なされているポリペプチドであり、そのようなポリペプチドは、「細胞膜透過性ペプチド」（ＣＰＰ，cell penetrating peptide）又は「タンパク質形質導入ドメイン」（ＰＴＤ，protein transduction domain）としても公知である（Futaki S et al., Biochemistry 41: 7925-30 (2002)；Wender P et al., J Am Chem Soc 124: 13382-3 (2002)；Dietz G, Bahr M, Mol Cell Neurosci 27: 85-131 (2004)；Vives E, J Control Release 109: 77-85 (2005)；Vives E et al., Biochim Biophys Acta 17866: 126-38 (2008)；van den Berg A, Dowdy S, Curr Opin Biotechnol 22: 888-93 (2011)；Copolovici D et al., ACS Nano 8: 1972-94 (2014)；Kauffman W et al., Trends Biochem Sci 40: 749-64 (2015)；国際公開第２００３１０６４９１号パフレット；米国特許第７，５７９，３１８号明細書；米国特許第７，９４３，５８１号明細書；米国特許第８，２４２，０８１号明細書を参照されたい）。ある特定の実施形態では、追加の外在性物質は、ＣＰＰ及び／又はＰＴＤと核酸の両方を含み、カチオン性ペプチドを含んでもよい（例えば、Lehto T et al., Expert Opin Drug Deliv 9: 823-36 (2012)；Shukla R et al., Mol Pharm 11: 3395-408 (2014)；Beloor J et al., Ther Deliv 6: 491-507 (2015)；Chuah J et al., Biomacromolecules 10.1021/acs.biomac.6b01056 (2016)；Cerrato C et al., Expert Opin Drug Deliv 1-11 (2016)；Tai W, Gao X, Adv Drug Deliv Rev pii: S0169-409X: 30236-8 (2016)；Wada S et al., Bioorg Med Chem 15: 4478-85 (2016)を参照されたい）。ある特定の実施形態では、追加の外在性物質は、別の追加の外在性物質の細胞内標的化のためのＣＰＰ及び／又はＰＴＤを含む（例えば、Sakhrani N, Padh H, Drug Des Devel Ther 7: 585-99 (2013)；Li H et al., Int J Mol Sci 16: 19518-36 (2015)；Cerrato C et al., Expert Opin Drug Deliv 1-11 (2016)を参照されたい）。

【０３４３】

II．本発明の細胞標的化分子の構造バリアントの例

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、結合領域、リンカー及び／又は毒素エフェクターポリペプチドなどの、分子の成分の多くは、既に記載されている（例えば、国際公開第２００５／０９２９１７号パンフレット、国際公開第２００７／０３３４９７号パンフレット、米国特許出願公開第２００９／０１５６４１７号明細書、特許第４３３９５１１号公報、欧州特許第１７２７８２７号明細書、ドイツ特許第６０２００４０２７１６８号明細書、欧州特許第１９４５６６０号明細書、特許第４９３４７６１号公報、欧州特許第２２２８３８３号明細書、米国特許出願公開第２０１３／０１９６９２８号明細書、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５

０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。

【０３４４】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子、並びに前のもののいずれかをコードするポリヌクレオチドに、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチドの全体構造及び総合的機能を維持することにより、それらの生物学的活性を減少させることなく、変化、例えば、１つ又は２つの１）抗原性及び／又は免疫原子性の可能性を低下させる内在性エピトープ破壊、２）タンパク質切断を低減させるフーリン切断モチーフ破壊、並びに／或いは３）抗原性及び／若しくは免疫原性の可能性を低下させる並びに／又は細胞表面への提示のためにＭＨＣ　Ｉ分子に送達されうるエピトープの埋め込み又は挿入に関連する変化を加えることができることは、当業者には分かるであろう。例えば、幾つかの修飾は、発現を助長することができ、精製を助長することができ、薬物動態特性を向上させることができ、及び／又は免疫原性を向上させることができる。そのような修飾は、当業者に周知であり、例えば、開始部位を提供するためにアミノ末端に付加されるメチオニン、便利な位置にある制限部位又は終止コドンを生成するためにどちらかの末端に配置される追加のアミノ酸、並びに簡便な検出及び／又は精製をもたらすためにどちらかの末端と融合される生化学的親和性タグを含む。非脊索動物系（例えば、原核細胞）を使用して産生されるポリペプチドの免疫原性を向上させるための一般的な修飾は、例えば細菌宿主系における産生などの産生中にホルミル化されうる出発メチオニン残基の、ポリペプチドの産生後の除去である。なぜなら、例えば、Ｎ－ホルミルメチオニン（ｆＭｅｔ）は、脊索動物における望ましくない免疫応答を低減させる可能性があるからである。

【０３４５】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、本発明の細胞標的化分子又は本発明の細胞標的化分子のタンパク質性成分の、アミノ及び／又はカルボキシ末端における追加のアミノ酸残基、例えば、エピトープタグ若しくは他の部分構造の配列の組入れも、本書において企図される。追加のアミノ酸残基は、例えば、クローニングの助長、発現の助長、翻訳後修飾、修飾、合成の助長、精製、検出の助長、及び投与を含む、様々な目的に使用されうる。エピトープタグ及び部分構造の非限定的な例は、キチン結合タンパク質ドメイン、エンテロペプチダーゼ切断部位、第Xa因子切断部位、ＦＩＡｓＨタグ、ＦＬＡＧタグ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ，green fluorescent protein）、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ部分構造、ＨＡタグ、マルトース結合タンパク質ドメイン、ｍｙｃタグ、ポリヒスチジンタグ、ＲｅＡｓＨタグ、ｓｔｒｅｐ－ｔａｇ、ｓｔｒｅｐ－ｔａｇ ＩＩ、ＴＥＶプロテアーゼ部位、チオレドキシンドメイン、トロンビン切断部位、及びＶ５エピトープタグである。

【０３４６】

上記実施形態の幾つかにおいて、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子のポリペプチド配列は、全ての必要な構造的特徴が依然として存在し、志賀毒素エフェクターポリペプチドが、単独で、又は細胞標的化分子の成分として、どちらかで、いずれかの必要機能を示すことができることを条件に、ポリペプチド領域に導入される１つ又は２つ以上の保存的アミノ酸置換により変更される。本書において使用される場合、用語「保存的置換」は、１つ又は２つ以上のアミノ酸が、別の、生物学的に類似したアミノ酸残基により、置き換えられることを示す。例は、アミノ酸残基の、同様の特性を有するアミノ酸残基、例えば、小さいアミノ酸、酸性アミノ酸、極性アミノ酸、塩基性アミノ酸、疎水性アミノ酸及び芳香族アミノ酸での、置換を含む（例えば、表Ｂを参照されたい）。内在性の哺乳動物ペプチド及びタンパク質中で通常は見出されない残基での保存的置換の例は、アルギニン又はリジン残基の、例えば、オルニチン、カナバニン、アミノエチルシステイン、又は別の塩基性アミノ酸での、保存的置換である。ペプチド及びタンパク質における表現型サイレント置換に関するさらなる情報については、例えば、Bowie J et al., Science 247: 1306-10 (1990)を参照されたい。

【０３４７】

【表２】

表B. 保存的アミノ酸置換の例

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
A	D	H	C	F	N	A	C	F	A	C	A	A	D
G	E	K	I	W	Q	G	M	H	C	D	C	C	E
P	Q	R	L	Y	S	I	P	W	F	E	D	D	G
S	N		M		T	L		Y	G	H	G	E	K
T			V			V			H	K	N	G	P
									I	N	P	H	Q
									L	Q	S	K	R
									M	R	T	N	S
									R	S	V	Q	T
									T	T		R	
									V			S	
									W			P	
									Y			T	

【０３４８】

表Ｂにおける保存的置換スキームでは、アミノ酸の例示的な保存的置換は、物理化学特性により分類されている－Ｉ：中性、親水性；II：酸及びアミド；III；塩基性；IV：疎水性；Ｖ：芳香族の嵩高いアミノ酸；VI：親水性非荷電、VII 脂肪族非荷電、VIII 非極性非荷電、IX シクロアルケニル会合、X 疎水性、XI 極性、XII 小型、XIII 回転許容；及びXIV 柔軟。例えば、保存的アミノ酸置換は、以下を含む：１）ＳをＣで置換することができる；２）Ｍ又はＬをＦで置換することができる、３）ＹをＭで置換することができる、４）Ｑ又はＥをＫで置換することができる、５）Ｎ又はＱをＨで置換することができる；及び６）ＨをＮで置換することができる。

【０３４９】

さらなる保存的アミノ酸置換は、以下を含む：１）ＳをＣで置換することができる；２）Ｍ又はＬをＦで置換することができる、３）ＹをＭで置換することができる、４）Ｑ又はＥをＫで置換することができる、５）Ｎ又はＱをＨで置換することができる；及び６）ＨをＮで置換することができる。

【０３５０】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、本書に列挙されるポリペプチド配列と比較して最大で２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つのアミノ酸置換を有する、本書に記載される本発明のポリペプチド領域の機能性断片又はバリアントを含んでいてもよいが、それが、（１）少なくとも１つの埋め込まれた若しくは挿入された異種Ｔ細胞エピトープを含み、実施例（例えば、表１～７及び／若しくは１２を参照されたい）で提供される内在性Ｂ細胞及び／若しくはＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域内の少なくとも１つのアミノ酸が破壊されており、破壊されているアミノ酸が、埋め込まれた若しくは挿入されたエピトープと重複しないこと；（２）少なくとも１つの埋め込まれた若しくは挿入された異種Ｔ細胞エピトープを含み、志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフを含むこと；又は（３）志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフを含み、実施例（例えば、表１～７及び／若しくは１２を参照されたい）で提供される内在性Ｂ細胞及び／若しくはＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域が破壊されている少なくとも１つのアミノ酸を含み、破壊されているアミノ酸が、破壊されたフーリン切断モチーフと重複しないことを条件とする。細胞毒性の変更、細胞静止作用の変更、免疫原性の変更及び／又は血清半減期の変更などの所望の特性を達成するために、例えば、結合領域又は志賀毒素エフェクターポリペプチド領域内で、１つ若しくは２つ以上のアミノ酸残

基を変化させること、又は１つ若しくは２つ以上のアミノ酸残基を欠失させるか若しくは挿入することによる、本書に記載されるポリペプチドの変更の結果としての、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子のバリアントは、本発明の範囲内である。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、さらに、シグナル配列を伴うこともあり、又は伴わないこともある。

【０３５１】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、例えば、ＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）、ＳｔｘＡ（配列番号２）及び／若しくはＳＬＴ－２Ａ（配列番号３）などの志賀毒素Ａサブユニットなどの、天然に存在する志賀毒素Ａサブユニット若しくはその断片に対して少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％若しくは９９％の全体的な配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、又はそれらから本質的になり、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、（１）少なくとも１つの埋め込まれた若しくは挿入された異種Ｔ細胞エピトープを含み、実施例（例えば、表１～７及び／若しくは１２を参照されたい）で提供される内在性Ｂ細胞及び／若しくはＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域内の少なくとも１つのアミノ酸が破壊されており、破壊されているアミノ酸が、埋め込まれた若しくは挿入されたエピトープと重複しないものであるか；（２）少なくとも１つの埋め込まれた若しくは挿入された異種Ｔ細胞エピトープを含み、志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフを含むか；又は（３）志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフを含み、実施例（例えば、表１～７及び／若しくは１２を参照されたい）で提供される内在性Ｂ細胞及び／若しくはＣＤ４＋Ｔ細胞エピトープ領域内に破壊されている少なくとも１つのアミノ酸を含み、破壊されているアミノ酸が、破壊されたフーリン切断モチーフと重複しないものである。

【０３５２】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの、ある特定の実施形態では、１つ又は２つ以上のアミノ酸残基を変異させて、挿入して、又は欠失させて、志賀毒素エフェクターポリペプチドの酵素活性を増大させることができる。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの、ある特定の実施形態では、１つ又は２つ以上のアミノ酸残基を変異又は欠失させて、志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性及び／又は細胞毒性活性を低下させること又は除去することができる。例えば、志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットの触媒活性及び／又は細胞毒性活性を、変異又はトランケーションにより減少又は除去することができる。

【０３５３】

志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットの細胞毒性を、変異及び／又はトランケーションにより変化させること、低下させること、又は除去することができる。チロシン－７７、グルタメート－１６７、アルギニン－１７０、チロシン－１１４及びトリプトファン－２０３と表示される位置は、Ｓｔｘ、Ｓｔｘ１及びＳｔｘ２の触媒活性にとって重要であることが証明されている（Hovde C et al., Proc Natl Acad Sci USA 85: 2568-72 (1988)；Deresiewicz R et al., Biochemistry 31: 3272-80 (1992)；Deresiewicz R et al., Mol Gen Genet 241: 467-73 (1993)；Ohmura M et al., Microb Pathog 15: 169-76 (1993)；Cao C et al., Microbiol Immunol 38: 441-7 (1994)；Suhan M, Hovde C, Infect Immun 66: 5252-9 (1998)）。グルタメート－１６７とアルギニン－１７０の両方を変異させることにより、無細胞リボソーム不活性化アッセイにおいてＳｌｔ－Ｉ　Ａ１の酵素活性が除去された（LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)）。小胞体におけるＳｌｔ－Ｉ　Ａ１の新規発現を使用する別の手法では、グルタメート－１６７とアルギニン－１７０の両方を変異させることにより、その発現レベルでＳｌｔ－Ｉ　Ａ１断片細胞毒性が除去された（LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)）。トランケーション分析により、残基７５～２６８のＳｔｘＡの断片はインビトロで有意な触媒活性を依然として保持することが実証された（Haddad J et al., J Bacteriol 175: 4970-8 (1993)）。残基１～２３９を含有するＳｌｔ

－Ｉ　Ａ１のトランケーションされた断片は、サイトゾルにおける新規発現により、有意な酵素活性をインビトロで呈し、細胞毒性を呈した（LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)）。トランケーションされて残基１～２３９となったＳｌｔ－ＩＡ１断片の小胞体における発現は、それを逆行輸送することができないので、細胞毒性でなかった（LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)）。

【０３５４】

志賀毒素Ａサブユニットにおける酵素活性及び／又は細胞毒性のために最も肝要な残基は、次の残基位置にマッピングされた：特に、アスパラギン－７５、チロシン－７７、チロシン－１１４、グルタメート－１６７、アルギニン－１７０、アルギニン－１７６、及びトリプトファン－２０３（Di R et al., Toxicon 57: 525-39 (2011)）。特に、グルタメート－Ｅ１６７からリジンへの変異及びアルギニン－１７６からリジンへの変異を有するＳｔｘ２Ａの二重変異型構築物は、完全に不活性化され、これに対して、Ｓｔｘ１及びＳｔｘ２における多くの単一変異は、細胞毒性の１／１０への低下を示した。さらに、１～２３９又は１～２４０となるＳｔｘ１Ａのトランケーションは、その細胞毒性を低下させ、同様に、保存疎水性残基となるＳｔｘ２Ａのトランケーションは、その細胞毒性を低下させた。志賀毒素Ａサブユニットにおいて真核生物リボソームの結合及び／又は真核生物リボソーム阻害に最も肝要な残基は、次の残基位置にマッピングされている：特に、アルギニン－１７２、アルギニン－１７６、アルギニン－１７９、アルギニン－１８８、チロシン－１８９、バリン－１９１、及びロイシン－２３３（McCluskey A et al., PLoS One 7: e31191 (2012)）。しかし、ある特定の修飾は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドにより示される志賀毒素機能活性を増大させることができる。例えば、Ｓｔｘ１Ａにおける残基位置アラニン－２３１からグルタメートへの変異は、Ｓｔｘ１Ａの酵素活性をインビトロで増大させた（Suhan M, Hovde C, Infect Immun 66: 5252-9 (1998)）。

【０３５５】

ＳＬＴ－１Ａ（配列番号１）又はＳｔｘＡ（配列番号２）に由来する本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドの、ある特定の実施形態では、変異される１つ又は２つ以上のアミノ酸残基は、７５位におけるアスパラギンの置換、７７位におけるチロシン、１１４位におけるチロシン、１６７位におけるグルタメート、１７０位におけるアルギニン、１７６位におけるアルギニン、及び／又は２０３位におけるトリプトファンの置換を含む。そのような置換の例、例えば、７５位におけるアスパラギンからアラニン；７７位におけるチロシンからセリン；１１４位におけるチロシンのセリンへの置換；１６７位におけるグルタメートからグルタメート、グルタミン若しくはリジンへの置換；１７０位におけるアルギニンのアラニン、グリシン若しくはリジンへの置換；１７６位におけるアルギニンのリジンへの置換；２０３位におけるトリプトファンのアラニンへの置換；及び／又は２３１位におけるアラニンのグルタメートでの置換は、先行技術に基づいて当業者には公知であろう。志賀毒素酵素活性及び／又は細胞毒性を増強するか又は低下させるどちらかの他の変異は、本発明の範囲内であり、周知の技術及び本書において開示されるアッセイを使用してそのような変異を判定することができる。

【０３５６】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定の実施形態では、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択される。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、リンカーをさらに含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７５７～７６１のいずれか１つから選択されるリンカーをさらに含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、足場内の志賀毒素エフェクター

ポリペプチドの外部に存在する単一のユニークなシステイン又はリジン残基があることを条件に、足場の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分は、配列番号２３３～７５６のいずれか１つから選択され、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７５７～７６１のいずれか１つから選択されるリンカーをさらに含む。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の、ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７６２～７６７のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。

【０３５７】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、配列番号５～７５６のいずれか１つから選択される志賀毒素エフェクターポリペプチド成分を含む。

【０３５８】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド足場を含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、１つだけのシステイン及び／又はリジン残基を含む。ある特定のさらなる実施形態では、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場は、配列番号７６２～７６７のいずれか１つから選択される。

【０３５９】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、配列番号７５７～７６１及び７６８～７７２のうちの１つ又は２つ以上を含む。

【０３６０】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、配列番号７７３～８２９のいずれか１つを含むか又はそれから本質的になる。

【０３６１】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化分子は、免疫グロブリンドメインを含む結合領域を含む。本発明の細胞標的化分子の、ある特定のさらなる実施形態では、結合領域は、（ａ）配列場号８４４、８５０、８５７、８６３、８６９、８７５、８８１、８８５、８９１、８９７、９０３、９０９、９１５、９２１、９２７、９３３、９３９、９４８、９５４、９６０、９６６、９７２、９７８、９８４、９９０、９９６、１００２、１００８、１０１４、１０２０、１０２６、１０３２、１０３５、１０４１、１０４４、１０５０、１０５６、１０６２、１０６５、１０７１、１０７７、１０８３、１０８９及び１０９５のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれから本質的になるＨＣＤＲ１と、配列番号８４５、８５１、８５６、８５８、８６４、８７６、８８６、８９２、８９８、９０４、９１０、９１６、９２２、９２８、９３４、９４０、９４９、９５５、９６１、９６７、９７３、９７９、９８５、９９１、９９７、１００３、１００９、１０１５、１０２１、１０２７、１０３６、１０４２、１０４５、１０５１、１０５７、１０６３、１０６６、１０７２、１０７８、１０８４、１０９０及び１０９６で示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれらから本質的になるＨＣＤＲ２と、配列番号８４６、８５２、８５９、８６５、８７０、８７２、８７７、８８２、８８７、８９３、８９９、９０５、９１１、９１７、９２３、９２９、９３５、９４１、９５０、９５６、９６２、９６８、９７４、９８０、９８２、９８６、９９２、９９８、１００４、１０１０、１０１６、１０２２、１０２８、１０３７、１０４３、１０４６、１０６４、１０５２、１０５８、１０６７、１０７３、１０７９、１０８５、１０９１及び１０９７のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれから本質的になるＨＣＤＲ３とを含む、重鎖可変（V_H）ドメイン；及び（ｂ）配列番号８４７、８５３、８６０、８６６、８７１、８８８、８９４、９００、９０６、９１２、９１８、９２４、９３０、９３６、９４２、９４７、９５３、９５９、９６５、９７１、９７７、９８３、９８９、９９５、１００１、１００７、１０１３、１０１９、１０２５、１０３２、１０３８、１０４７、１０５３、１０５９、１０６８、１０７４、１０８０、１０８６、１０９２及び１０９８のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれから本質的になるＨＣＤＲ１と、配列番号８４８、８５４、８６１、８６７

、８８３、８８９、８９５、９０１、９０７、９１３、９１９、９２５、９３１、９３７、９４８、９５４、９６０、９６６、９７２、９７８、９８４、９９０、９９６、１００２、１００８、１０１４、１０２０、１０２６、１０３３、１０３９、１０４８、１０５４、１０６０、１０６９、１０７５、１０８１、１０８７、１０９３及び１０９９のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれから本質的になるＬＣＤＲ２と、配列番号８４９、８５５、８６２、８６８、８８４、８９０、８９６、９０２、９０８、９１４、９２０、９２６、９３２、９３８、９４９、９５５、９６１、９６７、９７３、９７９、９８５、９９１、９９７、１００３、１００９、１０１５、１０２１、１０２７、１０３４、１０４０、１０４９、１０５５、１０６１、１０７０、１０７６、１０８２、１０８８、１０９４及び１１００のいずれか１つで示されるようなアミノ酸配列を含むか若しくはこれらから本質的になるＬＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変（V_L）ドメインからなる群から選択されるポリペプチドを含む。

【０３６２】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場及び細胞標的化分子は、治療剤、診断剤、及び／又は当技術分野において公知の他の追加の外在性物質（本書に記載されるような、そのような薬剤を含む）を含みうる、１つ又は２つ以上の追加の薬剤とコンジュゲートされていることがあってもよい。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場又は細胞標的化分子は、例えば、例えば、脱免疫化をもたらすこと、志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端における伸長ループ及び／若しくはフーリン切断モチーフを隠蔽することによりフーリン切断を破壊すること、薬物動態特性を向上させること、並びに／又は免疫原性を向上させることなどのために、ＰＥＧ化又はアルブミン化される（例えば、Wang Q et al., Cancer Res 53: 4588-94 (1993)；Tsutsumi Y et al., Proc Natl Acad Sci USA 97: 8548-53 (2000)；Buse J, El-Aneed A, Nanomed 5: 1237-60 (2010)；Lim S et al., J Control Release 207-93 (2015)を参照されたい）。

【０３６３】

III．本発明の細胞標的化分子の一般機能

本発明の分子は、細胞標的化分子が関与する様々な応用に有用である（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１２００５８号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５／０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６／１７７２８４明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３４４号パンフレット、及び国際公開第２０１７／０１９６２３号パンフレットを参照されたい）。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、結合領域ポリペプチド及びリンカーは、特性が向上された細胞標的化分子を生成するための成分として使用することができる（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１２００５８号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５／０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６／１７７２８４明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３４４号パンフレット、及び国際公開第２０１７／０１９６２３号パンフレットを参照されたい）。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、結合領域ポリペプチド及びリンカーは、例えば、リガンド－毒素融合体、免疫毒素、及びイムノコンジュゲートなどの、様々な治療用及び／又は診断用分子の成分として有用である（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット

、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５／０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６／１７７２８４明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３４４号パンフレット、及び国際公開第２０１７／０１９６２３号パンフレットを参照されたい）。志賀毒素エフェクターポリペプチドと細胞標的化結合領域の機能的会合は、特異的細胞型を選択的に殺滅する、それらの増殖を阻害する、それらに外在性物質を送達する、及び／又はそれらを検出する、細胞標的化分子の生成を可能にする。例えば、本発明のある特定の細胞標的化分子は、サイトゾルに有効に経路決定することができる触媒活性志賀毒素エフェクターポリペプチドを、標的発現細胞の内部に効率的に送達するそれらの能力によって、標的発現細胞に対して強力に細胞毒性でありうる。

【０３６４】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、例えば、細胞殺滅、細胞増殖阻害、細胞内のカーゴ送達、生物学的情報の収集、免疫応答刺激、及び／又は健康状態の改善を含む、多様な応用に有用である。本発明の細胞標的化分子は、治療用及び／又は診断用分子として、例えば、細胞を標的とする細胞毒性の治療用分子、細胞を標的とする非毒性の送達媒体、及び／又は細胞を標的とする診断用分子などとして、例えば、がん、免疫障害、及び微生物感染症を含む、様々な疾患の診断又は治療のための特異的細胞型へのインビボでの標的化を含む用途に有用である。

【０３６５】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、分子カーゴの、それらのカーゴを細胞に標的送達することができる細胞標的化分子を形成するための、制御された部位特異的なコンジュゲーションを可能にする。例えば、改変システイン残基、非天然アミノ酸残基及び／又は酵素的コンジュゲーションなどの戦略を使用して、単一のアミノ酸残基又はそれに結合されているリンカーで起るようにコンジュゲーションを化学的に制限して、被定義コンジュゲート化学量論組成を有する均一な産物を産生することができる。同様に、本発明の細胞標的化分子は、例えば、治療用分子、免疫原性低下剤、半減期延長剤及び様々な他のカーゴを伴うコンジュゲートなどの、有用な細胞標的化分子コンジュゲートを形成するための、制御された部位特異的な異種分子のコンジュゲーションを可能にする。

【０３６６】

本発明の細胞標的化分子、及びそれらの組成物は、例えば、標的発現細胞へのカーゴの選択的送達のために使用され、並びに遺伝性障害、遺伝的素因、感染症、がん、腫瘍、増殖異常、及び／又は免疫障害を含む、様々な疾患、障害及び状態の治療のための治療薬として使用される。本発明のある特定の細胞標的化分子及びそれらの組成物を使用して、その細胞標的化及び細胞内在化活性に基づいて１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下で、標的発現細胞型に、例えば所望の細胞内機能を有するカーゴなどの、コンジュゲートされているカーゴを選択的に送達することができる。加えて、本発明のある特定の細胞標的化分子及びそれらの組成物を使用して、例えば、標的とする標的発現細胞の内部に、細胞内位置で細胞毒性である細胞標的化分子の成分を送達することなどにより、その細胞標的化活性及び細胞内在化活性に基づいて１つ又は２つ以上の他の細胞型の存在下で標的発現細胞を選択的に殺滅することができる。

【０３６７】

実施形態に依存して、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子は、次の特性又は機能性のうちの１つ又は２つ以上を有すること又は提供することができる：（１）脱免疫化（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレットを参照されたい）、（２）プロテアーゼ切断耐性（例えば、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットを参照されたい）、（３）ある特定の濃度での強力な細胞毒性、（４）追加の物質（例えば、異種Ｔ細胞エピトープ）からなるカーゴの細胞内送達（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）、（４）選択的細胞毒性、（６）ある特定の用量若しくは投薬

量での多細胞生物における低いオフターゲット毒性（国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットを参照されたい）、（７）標的細胞のＭＨＣクラスＩ提示経路への異種Ｔ細胞エピトープの送達（例えば、国際公開２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）、及び／又は（８）ＣＤ８＋Ｔ細胞免疫応答の刺激。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、分子が、本書に記載される特性又は機能性の２つ又は３つ以上を有するため、多機能性である。

【０３６８】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子は、特定の細胞型の細胞表面と会合している細胞外標的生体分子に結合することができ、それらの細胞に侵入することができる。標的とした細胞型に内在化されると、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、酵素的に活性な細胞毒性の志賀毒素エフェクターポリペプチド断片を標的細胞のサイトゾルに経路決定することができ、最終的には細胞を殺滅することができる。或いは、本発明の細胞標的化分子の非毒性又は毒性低下バリアントを使用して、Ｂ細胞又はＴ細胞エピトープ、ペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチド及び検出促進剤などの、追加の外在性物質を、標的細胞に送達することができる。この系は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドを様々なそれぞれ異なる細胞型に標的化するために、任意の数のそれぞれ異なる結合領域を使用することができる点で、モジュラーである。

【０３６９】

Ａ．志賀毒素Ａサブユニット細胞毒性による細胞殺滅

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、細胞毒性である。本発明の細胞標的化分子の、ある特定のさらなる実施形態は、１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の存在に専ら起因して、細胞毒性である。志賀毒素ファミリーのメンバーのＡサブユニットは各々、真核細胞を、ひとたび細胞のサイトゾルに入れば、殺滅することができる、酵素的に活性なポリペプチド領域を含む。志賀毒素ファミリーのメンバーは、真核細胞の殺滅に適応するため、例えば、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドのある特定の実施形態を含む分子などの、志賀毒素に由来する分子は、強力な細胞殺滅活性を示すことができる。

【０３７０】

本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞（例えば、標的陽性細胞）の接触時、細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすことができる。ある特定のさらなる実施形態については、細胞標的化分子のＣＤ$_{50}$値は、５、２．５、１、０．５、又は０．２５ｎＭ未満であり、これは、標的化されていない野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号８３０）よりはるかに強力である。

【０３７１】

細胞殺滅は、例えば、エクスビボで操作された標的細胞、インビトロで培養された標的細胞、インビトロで培養された組織試料中の標的細胞、又は多細胞生物体内のようなインビトロ設定での標的細胞などの、標的細胞の多様な条件下で、本発明の分子を使用して遂行することができる。

【０３７２】

ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、（１）脱免疫化された志賀毒素エフェクター小領域、（２）志賀毒素Ａ１断片由来領域のカルボキシ末端付近のプロテアーゼ切断耐性領域、（３）カルボキシ末端の小胞体保留／回収シグナルモチーフ、及び／又は（４）異種Ｔエピトープ埋込み若しくは挿入領域を含むが、ある特定のさらなる実施形態については、これらの構造修飾は、例えば野生型志賀毒素Ａ１断片などの、野生型志賀毒素Ａサブユニットポリペプチドを含む参照分子と比較して志賀毒素細胞毒性強度を有意に変化させない。したがって、脱免疫化されている、プロテアーゼ切断耐性である、及び／又は埋め込まれた若しくは挿入された異種エピトープを保有している、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、強力な細胞毒性を維持する上に１つ又は２つ以上の様々な他の機能性又は特性を提供

することができる。
【０３７３】
志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む既に細胞毒性の細胞標的化分子を、当業者は、本書において提供される情報及び方法を使用して、より強い細胞毒性になるように、及び／又は完全に異なる機序によって動作する冗長なバックアップ細胞毒性を有するように、改変することができる。これらの複数の細胞毒性機序は、それらの多様な機能により互いを補完することが（例えば、直接的及び間接的な、２つの細胞殺滅機序による強力な殺滅をもたらすこと、並びに局所領域に対する免疫賦活機序をもたらすにより）でき、互いを冗長にバックアップすることが（例えば、標的細胞が、以前活性であった機序のサブセットに対して耐性であるか又は多少の免疫を獲得している場合－例えば、他の機序の非存在下で１つの細胞殺滅機序をもたらすことにより）でき、及び／又は発生した耐性から保護することが（複数の異なる細胞殺滅機序を同時に遮断する悪性又は感染細胞の発生確率の低い状況に耐性を制限することにより）できる。
【０３７４】
Ｂ．細胞表面へのＭＨＣクラスＩ提示のためのＴ細胞エピトープの送達
ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、Ｔ細胞エピトープを含み、これにより、送達及び有核脊索動物細胞による細胞表面提示のためのエピトープ－ペプチドカーゴの事実上無制限の選択肢がある「Ｔ細胞エピトープ送達」分子の改変が可能になる。ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は各々、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子と会合している１つ又は２つ以上のＴ細胞エピトープを、細胞のプロテアソームに送達することができる。すると、送達されたＴ細胞エピトープは、タンパク質分解性プロセシングを受け、ＭＨＣクラスＩ経路により細胞の表面に提示される。ＭＨＣクラスＩエピトープを細胞標的化分子とコンジュゲートさせることにより、免疫賦活抗原の標的送達及び提示を遂行して、脊索動物免疫系の有益な機能を利用すること及び指示することができる。
【０３７５】
ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子は、細胞表面提示のために細胞のＭＨＣクラスＩ分子にＴ細胞エピトープを送達することができる。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子は、追加の外在性物質としてであるか、志賀毒素エフェクターポリペプチドの中に埋め込まれている又は挿入されているのかにかかわらず、異種Ｔ細胞エピトープを含む。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子は、埋め込まれた又は挿入されたＴ細胞エピトープを、細胞表面提示のためにＭＨＣクラスＩ分子に送達することができる。
【０３７６】
ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素エフェクターポリペプチドとコンジュゲートされているＴ細胞エピトープを、志賀毒素エフェクターポリペプチドが存在する細胞のＭＨＣクラスＩ分子に、細胞上へのＭＨＣクラスＩ分子によるＴ細胞エピトープの提示のために送達することができる。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ細胞エピトープは、異種Ｔ細胞エピトープである。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ細胞エピトープは、当業者にとって既知であるのか、当業者にとって現在通例である方法を使用して将来同定されるのかにかかわらず、ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープとして機能する。
【０３７７】
ある特定の実施形態について、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子と会合しているＴ細胞エピトープを、細胞のＭＨＣクラスＩ分子に、細胞上へのＭＨＣクラスＩ分子によるＴ細胞エピトープの提示のために送達することができる。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ細胞エピトープは、志賀毒素エフェクターポリペプチドとコンジュゲートされている異種Ｔ細胞エピトープである。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ

細胞エピトープは、当業者にとって既知であるのか、当業者にとって現在通例である方法を使用して将来同定されるのかにかかわらず、ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープとして機能する。

【０３７８】

ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子と細胞の接触時、細胞標的化分子は、細胞標的化分子と会合しているＴ細胞エピトープ－ペプチドを、細胞のＭＨＣクラスＩ分子に、細胞の表面へのＭＨＣクラスＩ分子によるＴ細胞エピトープペプチドの提示のために送達することができる。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ細胞エピトープ－ペプチドは、志賀毒素エフェクターポリペプチドとコンジュゲートされている異種エピトープである。ある特定のさらなる実施形態については、Ｔ細胞エピトープ－ペプチドは、当業者にとって既知であるのか、当業者にとって現在通例である方法を使用して将来同定されるのかにかかわらず、ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープとして機能する。

【０３７９】

追加の外在性物質としてであっても、志賀毒素エフェクターポリペプチドの中に埋め込まれている又は挿入されていても、本発明の細胞標的化分子への異種エピトープの付加、又は本発明の細胞標的化分子中の異種エピトープの存在は、脊索動物体内の有核標的細胞による細胞表面提示のための、選ばれたエピトープの、細胞への標的送達のために、そのような細胞標的化分子を使用する方法を可能にする。

【０３８０】

本発明のある特定の、ＣＤ８＋Ｔ細胞高度免疫化志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子の１つの機能は、細胞によるＭＨＣクラスＩ提示のためのＭＨＣクラスＩ分子への１つ又は２つ以上のＴ細胞エピトープ－ペプチドの送達である。標的細胞のＭＨＣクラスＩ系への外在性Ｔ細胞エピトープ－ペプチドの送達を使用して、ＭＨＣクラスＩ分子と会合しているＴ細胞エピトープ－ペプチドを細胞表面に提示するように標的細胞を誘導することができ、これにより、その後、ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞が活性化して標的細胞を攻撃することになる。

【０３８１】

当業者は、当技術分野において公知の技術を使用して本発明のある特定の志賀毒素エフェクターポリペプチドを様々な他の細胞標的化結合領域と会合、カップリグ及び／又は連結させて、細胞と物理的にカップリングされている特異的な細胞外標的生体分子を標的とする本発明の細胞標的化分子を生成すること、及びこれらの細胞標的化分子の標的細胞内在化を促進することができる。全ての有核脊椎動物細胞は、ＭＨＣクラスＩ系を使用して細胞内エピトープを提示することができると考えられている。したがって、本発明の細胞標的化分子の細胞外標的生体分子は、原理上は、いかなる有核脊椎動物細胞も、そのような細胞のＭＨＣクラスＩ提示経路へのＴ細胞エピトープ送達の標的とすることができる。

【０３８２】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子のエピトープ送達機能は、当技術分野において当業者に公知の及び／又は本書に記載される様々な標準的方法により検出及びモニターすることができる（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）。

【０３８３】

本発明のポリペプチド及び分子のこの機能をモニターするための、ある特定のアッセイは、特異的ＭＨＣクラスＩ／ペプチド抗原複合体のインビトロ又はエクスビボでの直接的検出を伴う。ペプチド－ＭＨＣクラスＩ複合体の直接的可視化及び定量の一般的方法は、当業者に公知の様々な免疫検出試薬を伴う。例えば、特定のＭＨＣ／クラスＩ／ペプチド抗原複合体を認識するための特異的モノクローナル抗体を生じさせることができる。同様に、TCR-STAR試薬（Altor Bioscience社、Mirmar、FL、U.S.）などの、可溶性多量体Ｔ細胞受容体を使用して、特異的ＭＨＣ　Ｉ／抗原複合体を直接的に可視化又は定量することができる（Zhu X et al., J Immunol 176: 3223-32 (2006)）。これらの特異的ｍＡｂ又は可溶性多量体Ｔ細胞受容体は、例えば、免疫組織化学的検査、フローサイトメトリー、及び酵素結合イムノアッセイ（ＥＬＩＳＡ、enzyme-linked immuno assay）を含

む、様々な検出方法とともに使用することができる。

【０３８４】

ＭＨＣ　Ｉ／ペプチド複合体の直接的同定及び定量のための代替方法は、例えば、ペプチド－ＭＣＨクラスＩ複合体を細胞表面から抽出し、次いで、シークエンシング質量分析によりペプチドを精製及び同定する、ＰｒｏＰｒｅｓｅｎｔ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ（ProImmune社、Sarasota、FL、U.S.）などの、質量分析を含む（Falk K et al., Nature 351: 290-6 (1991)）。

【０３８５】

本発明のポリペプチド及び分子のＴ細胞エピトープ送達及びＭＨＣクラスＩ提示機能をモニターするための、ある特定のアッセイは、ＭＨＣクラスＩとペプチド結合の結合及び安定性をモニターする計算方法及び／又は実験方法を伴う。ＭＨＣクラスＩアレルに対するペプチドの結合応答を予測するために、当業者は、例えば、免疫エピトープデータベース及び分析資源（ＩＥＤＢ，The Immune Epitope Database and Analysis Resource）分析資源ＭＨＣ－Ｉ結合予測コンセンサスツール（Kim Y et al., Nucleic Acid Res 40: W525-30 (2012)）などの、幾つかのソフトウェアプログラムを使用することができる。例えば、細胞表面結合アッセイ及び／又は表面プラズモン共鳴アッセイなどの、幾つかの実験アッセイは、結合反応速度を定量及び／又は比較するために、日常的に使用されている（Miles K et al., Mol Immunol 48: 728-32 (2011)）。加えて、公知対照との比較として、所与のＭＨＣクラスＩアレルについて三元ＭＨＣ－ペプチド複合体を安定させるペプチドの能力の程度に基づく他のＭＨＣ－ペプチド結合アッセイ（例えば、ProImmune社からのＭＨＣ－ペプチド結合アッセイ）が、開発された。

【０３８６】

或いは、特異的複合体に対する細胞毒性Ｔ細胞（ＣＴＬ，cytotoxic T-cell）応答をモニターすることにより、細胞表面へのＭＨＣクラスＩ／ペプチド抗原複合体提示の結果の測定を行うことができる。これらの測定は、ＭＨＣクラスＩ四量体又は五量体試薬でのＣＴＬの直接的標識を含む。四量体又は五量体は、特定の特異性のＴ細胞受容体と直接的に結合し、その特異性は、主要組織適合複合体（ＭＨＣ，Major Histocompatibility Complex）アレルとペプチドの複合体により決定される。加えて、ＥＬＩＳＡ又は酵素免疫スポット（ＥＬＩｓｐｏｔ，enzyme-linked immunospot）によるインターフェロンガンマ又はインターロイキンなどの放出サイトカインの定量は、一般に、特異的ＣＴＬ応答を同定するためにアッセイされる。ＣＴＬの細胞毒性能は、古典的クロム５１（Ｃｒ）放出アッセイ若しくは代替的非放射性細胞毒性アッセイ（例えば、Promega社、Madison、WI、U.S.から入手可能なCytoTox96（登録商標）非放射性キット及びCellTox（商標）Cell Titer-GLO（登録商標）キット）、グランザイムＢ　ＥＬＩＳｐｏｔ、カスパーゼ活性アッセイ又はＬＡＭＰ－１転移フローサイトメトリー分析を含む、多数のアッセイを使用して測定することができる。標的細胞の殺滅を特異的にモニターするために、カルボキシフルオレセイン二酢酸スクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）を使用して、インビトロ又はインビボでの研究のために所望の細胞集団を容易且つ迅速に標識して、エピトープ特異的ＣＳＦＥ標識標的細胞の殺滅をモニターすることができる（Durward M et al., J Vis Exp 45 pii 2250 (2010)）。

【０３８７】

ＭＨＣクラスＩ提示に対するインビボでの応答後に、ＭＨＣクラスＩ／抗原促進剤（例えば、免疫原性ペプチド、タンパク質又は不活性化／弱毒ウイルスワクチン）を投与し、続いて、活性薬剤（例えば、ウイルス）で追加免疫し、その薬剤に対する応答を、通常は、ワクチン接種が施されていない対照と比較して、モニターすることができる。エクスビボの試料を、前に説明したもの（例えば、ＣＴＬ細胞毒性アッセイ、及びサイトカイン放出の定量）と同様の方法で、ＣＴＬ活性についてモニターすることができる。

【０３８８】

ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、及び／又はＨＬＡ－Ｃ分子は、免疫親和性を使用する溶解後に中毒細胞から単離され（例えば、抗ＭＨＣ抗体「プルダウン」精製）、会合しているペプ

チド（すなわち、単離されたＭＨＣ分子により提示されるペプチド）が、精製複合体から回収される。回収されたペプチドは、シークエンシング質量分析により分析される。質量分析データは、外在性（非自己）ペプチド（Ｔ細胞エピトープＸ）の配列及びヒトについての国際タンパク質インデックス（international protein index）からなるタンパク質データベースと比較される（「自己」又は非免疫原性ペプチドを表す）。ペプチドは、確率データベースに従って有意性により順位付けされる。検出された全ての抗原性（非自己）ペプチド配列が列挙される。データは、偽ヒットを低減させるためにスクランブルデコイデータベースに対する検索により検証される（例えば、Ma B, Johnson R, Mol Cell Proteomics 11: O111.014902 (2012)を参照されたい）。それらの結果により、Ｔ細胞エピトープＸからのペプチドはＭＨＣ複合体で中毒標的細胞の表面に提示されることが実証されるであろう。

【０３８９】

提示されるペプチド－抗原－ＭＨＣ複合体のセットは、発現される抗原特異的ＨＬＡ分子に起因して細胞によって異なりうる。その場合、Ｔ細胞は、異なる抗原特異性を有する異なるＴＣＲ分子を使用して、細胞表面に提示された特異的ペプチド－抗原－ＭＨＣ複合体を認識することができる。

【０３９０】

例えば、単一のプロテアソーム送達エフェクターポリペプチドに２つ又は３つ以上の異なるＴ細胞エピトープを埋め込むことなどにより、複数のＴ細胞エピトープを本発明の細胞標的化分子により送達することができるため、本発明の単一の細胞標的化分子は、異なるＭＨＣクラスバリアントを有する同じ種の脊索動物、例えば、異なるＨＬＡアレルを有するヒトなどにおいて、有効でありうる。これは、ＭＨＣ複合体タンパク質多様性及び多型性に基づき対象の異なる部分母集団において異なる有効性を有する異なるＴ細胞エピトープを単一の分子内に併せ持つことを可能にしうる。例えば、ヒトＭＨＣ複合体タンパク質、ＨＬＡタンパク質は、遺伝的祖先に基づいてヒト、例えば、アフリカ人（サハラ以南）、アメリカ先住民、白人種、蒙古人種、ニューギニア人及びオーストラリア人、又は太平洋諸島の住民によって異なる。

【０３９１】

本発明のＴ細胞エピトープ送達ポリペプチド及び分子を伴う応用は、膨大である。哺乳類生物におけるあらゆる有核細胞は、ＭＨＣクラスＩ分子と複合体を形成しているそれらの細胞の外面に免疫原性Ｔ細胞エピトープ－ペプチドをＭＨＣクラスＩ経路で提示することが可能でありうる。加えて、Ｔ細胞エピトープ認識感度は、非常に優れているので、免疫応答をもたらすためにほんの小数のＭＨＣ－Ｉペプチド複合体の提示しか必要としない、例えば、単一の複合体の提示であってもエフェクターＴ細胞による認識に十分でありうる（Sykulev Y et al., Immunity 4: 565-71 (1996)）。

【０３９２】

Ｔ細胞応答の活性化は、標的とした細胞に対して患者自身の免疫系を刺激するための、ある特定の抗がん薬、抗新生物薬、抗腫瘍薬及び／又は抗微生物薬の、望ましい特性である。強固な強いＴ細胞応答の活性化もまた、多くのワクチンの望ましい特性である。生物体内の標的細胞によるＴ細胞エピトープの提示は、標的細胞及び／又は生物体内のその通常の位置に対する強固な免疫応答の活性化をもたらしうる。したがって、提示のためのＴ細胞エピトープの標的送達を、治療レジメン中にＴ細胞応答を活性化するための活性化機序として利用することができる。

【０３９３】

ＭＨＣクラスＩ系によるＴ細胞免疫原性エピトープ－ペプチドの提示は、提示細胞をＣＴＬ媒介溶解による殺滅の標的とし、及びまた局所微小環境において免疫刺激を誘発する。標的細胞内在化治療用分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分中の免疫原性エピトープ配列を改変することにより、免疫賦活抗原の標的送達及び提示を遂行することができる。標的細胞による、例えば、高い免疫原性を有する公知ウイルス抗原などの、免疫賦活自己抗原の提示は、他の免疫細胞に、標的細胞を破壊するように、及びより多くの免疫細

胞をその領域に動員するように、シグナル伝達する。
【０３９４】
ＭＨＣクラスＩ複合体による免疫原性Ｔ細胞エピトープ－ペプチドの提示は、提示細胞をＣＴＬ媒介細胞溶解による殺滅の標的とする。標的とした細胞による、例えば、高い免疫原性を有する公知ウイルスエピトープ－ペプチドなどの、免疫賦活非自己抗原の提示は、他の免疫細胞に、標的細胞を破壊するように、及びより多くの免疫細胞を脊索動物体内の標的細胞部位に動員するように、シグナル伝達することができる。
【０３９５】
したがって、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む治療用分子又は潜在的治療用分子などの、既に細胞毒性の分子を、本発明の方法を使用して改変して細胞毒性がより強い分子にすることができ、及び／又はＴ細胞エピトープの送達、提示、及びエフェクターＴ細胞の刺激によって動作する追加の細胞毒性機序を有するように改変することができる。これらの複数の細胞毒性機序は、互いを補完することが（例えば、直接的標的細胞殺滅と間接的（ＣＴＬ媒介）殺滅の両方をもたらすことにより）でき、互いを冗長にバックアップすることが（例えば、一方の細胞殺滅機序を他方の非存在下でもたらすことにより）でき、及び／又は発生した治療耐性から保護することが（２つの異なる細胞殺滅機序を同時に遮断するように進化する悪性又は感染細胞の発生確率の低い状況に耐性を制限することにより）できる。
【０３９６】
加えて、触媒作用に基づく細胞毒性を示す志賀毒素エフェクターポリペプチド成分を含む細胞毒性分子を、当業者は、通例の方法を使用して改変して、酵素的に不活性なバリアントにすることができる。例えば、結果として得られる分子が、標的細胞のＭＨＣクラスＩ系にＴ細胞エピトープを送達するその能力及びその後の標的細胞の表面への提示によって、依然として細胞毒性であることができるように、変異及び／又はトランケーションの一方（one or mutations and/or truncations）の導入により、細胞毒性分子の細胞毒性志賀毒素エフェクターポリペプチド成分に活性低下をもたらすこと及び／又は成分を不活性にさせることができる。別の例では、Ｔ細胞エピトープを志賀毒素エフェクターポリペプチドに挿入する又は埋め込むことができ、その結果、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、付加されたエピトープにより不活性化される（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）。この手法は、一方の細胞毒性機序を除去する一方で、もう一方の細胞毒性機序を保持又は付加し、そしてまた、送達されたＴ細胞エピトープの提示又は「抗原播種（antigen seeding）」によって生物体内の標的細胞の局所領域に対する免疫賦活を示すことができる分子を提供する。さらに、埋め込まれた又は挿入された異種Ｔ細胞エピトープを含む本発明の細胞標的化分子の非細胞毒性バリアントは、脊索動物体内の免疫刺激、及び／又はＭＨＣクラスＩ分子により提示されるエピトープでの脊索動物体内の標的細胞の標識を伴う応用に有用でありうる。
【０３９７】
本発明のある特定の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子のＴ細胞エピトープを送達する能力は、多様な条件下で、及び例えば、エクスビボで操作された標的細胞、インビトロで培養された標的細胞、インビトロで培養された組織試料中の標的細胞、又は多細胞成分体内のようなインビトロ設定での標的細胞などの、非標的バイスタンダー細胞の存在下で、遂行されうる。
【０３９８】
Ｃ．標的化された細胞毒性による細胞殺滅及び／又は細胞毒性Ｔ細胞の関与
ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、１）標的細胞によるＭＨＣクラスＩ提示のためのＴ細胞エピトープの送達、及び／又は２）強力な細胞毒性、をもたらすことができる。本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞の接触時、本発明の細胞標的化分子は、細胞死を引き起こすことができる。細胞殺滅の機序は、例えば、毒素エフェクターポリペプチド領域の酵素活性による、直接的なものであることもあり

、又はＣＴＬ媒介細胞溶解による間接的なものであることもある。
【０３９９】
１．Ｔ細胞エピトープ送達及びＭＨＣクラスＩ提示による間接的細胞殺滅
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、標的細胞のＭＨＣクラスＩ提示経路に送達されて標的細胞の細胞表面で提示されうるＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープを含むため、細胞毒性である。例えば、内在性エピトープの脱免疫化を伴う又は伴わない本発明のＴ細胞エピトープ送達志賀毒素エフェクターポリペプチドは、間接的細胞殺滅を伴う応用に細胞標的化分子の成分として使用することができる（例えば、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットを参照されたい）。
【０４００】
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態では、細胞標的化結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞の接触時、本発明の細胞標的化分子は、例えば、標的細胞による１つ又は２つ以上のＴ細胞エピトープの提示、及び標的細胞を殺滅するＣＴＬのその後の動員によって、間接的に細胞死を引き起こすことができる。
【０４０１】
ＭＨＣクラスＩ分子と複合体を形成している抗原ペプチドの細胞による提示は、アポトーシス、溶解及び／又は壊死の導入による細胞毒性Ｔ細胞による標的殺滅に対して提示細胞を感作させる。加えて、標的細胞を認識するＣＴＬは、例えば、インターフェロンガンマ（ＩＮＦ－ガンマ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ，tumor necrosis factor）アルファ、マクロファージ炎症性タンパク質－１ベータ（ＭＩＰ－１ベータ，macrophage inflammatory protein-1 beta）、並びにインターロイキン、例えばＩＬ－１７、ＩＬ－４及びＩＬ－２２などの、免疫賦活性サイトカインを放出しうる。さらに、提示されたエピトープの認識により活性化されたＣＴＬは、提示細胞の近位の他の細胞を、それらの近位の細胞により提示されるペプチド－ＭＨＣクラスＩ複合体レパートリーを問わず、無差別に殺滅しうる（Wiedemann A et al., Proc Natl Acad Sci USA 103: 10985-90 (2006)）。
【０４０２】
異なる種内のＭＨＣアレル多様性のため、単一のエピトープしか含まない本発明の細胞標的化分子は、同じ種の異なる患者又は対象に対して多様な有効性を示すことができる。しかし、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は各々、標的細胞のＭＨＣクラスＩ系に同時に送達されうる複数のＴ細胞エピトープを含むことができる。したがって、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化分子を使用して、彼らのＭＨＣ分子のエピトープ－ペプチド結合親和性にかなりの差（すなわち、彼らのＭＨＣアレル及び／又はＭＨＣ遺伝子型にかなりの差）がある異なる対象を治療することができる。加えて、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、複数の細胞殺滅機序を同時に（例えば、複数の異なるＴ細胞エピトープによって直接的殺滅及び間接的殺滅を同時に）使用することにより、殺滅を免れることへの標的細胞の適応（例えば、治療有効性を免れるように変異、すなわち「変異エスケープ」、する標的がん細胞）を低減させるか、又は防止する。
【０４０３】
２．細胞に標的化された志賀毒素細胞毒性による直接的細胞殺滅
本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態は、触媒活性志賀毒素エフェクターポリペプチドを含むため、また分子中のいかなる細胞毒性剤又は免疫原性ＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープの存在にも関係なく、細胞毒性である。例えば、内在性エピトープの脱免疫化を伴う又は伴わない本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチドのリボ毒性（ribotoxic）、酵素活性、又は非触媒機序に起因するリボソーム結合及びリボソーム機能への干渉などの、間接的細胞殺滅を伴う応用に、細胞標的化分子の成分として使用することができる。本発明のＣＤ８＋Ｔ細胞高度免疫化細胞標的化分子の、ある特定の実施形態については、細胞標的化結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞の接触時、本発明の細胞標的化分子は、直接的にそれらの細胞を、例えば、標的でない細胞毒性Ｔ細胞エピトープを巻き込むことなく、死

滅させることができる（上記セクションIII－Ｄを参照されたい）。
【０４０４】
Ｄ．細胞型間の選択的細胞毒性
本発明のある特定の細胞標的化分子は、標的でないバイスタンダー細胞の存在下での特異的細胞の選択的殺滅に使用される。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド送達を細胞標的化結合領域によって特異的細胞に標的化することにより、本発明の細胞標的化分子は、選択された細胞型を標的でない細胞の存在下で排他的又は優先的に殺滅する結果となる、細胞型特異的な限定的細胞殺滅活性を示すことができる。同様に、免疫原性Ｔ細胞エピトープの送達を標的細胞のＭＨＣクラスＩ経路に標的化することにより、本発明の細胞標的化分子により誘導される標的細胞のその後のＴ細胞エピトープ提示及びＣＴＬ媒介細胞溶解を、標的でない細胞の存在下での、選択された細胞型の排他的又は優先的殺滅に限定することができる。加えて、細胞毒性志賀毒素エフェクターポリペプチド領域及び免疫原性Ｔ細胞エピトープの細胞への標的送達両方を、本発明の単一の細胞標的化分子により遂行することができ、その結果、両方の潜在的細胞毒性成分の送達は、標的でない細胞の存在下で標的細胞に排他的又は優先的に限定される。
【０４０５】
ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、ある特定の濃度で細胞毒性である。ある特定の実施形態では、細胞型の混合物に本発明の細胞標的化分子を投与すると、細胞毒性細胞標的化分子は、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされていない細胞型と比較して、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞を選択的に殺滅することができる。ある特定の実施形態については、本発明の細胞毒性細胞標的化分子は、２つ又は３つ以上の異なる細胞型の混合物中の特異的細胞型を選択的又は優先的に死滅させることができる。このことにより、標的生体分子を発現しない「バイスタンダー」細胞型と比べて、高い優先性、例えば、３倍の細胞毒性効果で、特異的細胞型への細胞毒性活性の標的化が可能になる。或いは、結合領域の標的生体分子の発現は、標的生体分子が、標的とされることにならないほど少ない量で発現されるか、又は標的とされることにならない少量で細胞型と物理的にカップリングされている場合、１つの細胞型に対して非排他的でありうる。このことにより、有意な量の標的生体分子を発現しないか又は有意な量の標的生体分子と物理的にカップリングされていない「バイスタンダー」細胞型と比べて、高い優先性、例えば、３倍の細胞毒性効果で、特異的細胞型に標的化された細胞殺滅が可能になる。
【０４０６】
ある特定のさらなる実施形態については、２つの異なる細胞型集団に細胞毒性細胞標的化分子を投与すると、細胞毒性細胞標的化分子は、半最大細胞毒性濃度（ＣＤ５０）により定義して、メンバーが細胞毒性細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子を発現する標的細胞の集団に対して、メンバーが細胞毒性細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子を発現しない細胞の集団への同じ細胞標的化分子のＣＤ５０用量の少なくとも１／３の用量で、細胞死を引き起こすことができる。
【０４０７】
ある特定の実施形態について、細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞型の集団に対する本発明の細胞標的化分子の細胞毒性活性は、結合領域のいかなる細胞外標的生体分子とも物理的にカップリングされていない細胞型の集団に対する細胞毒性活性の少なくとも１／３である。本発明によれば、選択的細胞毒性は、（ａ）結合領域の標的生体分子と物理的にカップリングされている特異的細胞型の細胞集団に対する細胞毒性の、（ｂ）結合領域の標的生体分子と物理的にカップリングされていない細胞型の細胞集団に対する細胞毒性に対する比（ａ／ｂ）によって定量されうる。ある特定の実施形態では、細胞毒性比は、結合領域の標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞又は細胞型の集団についての、結合領域の標的生体分子と物理的にカップリングされていない細胞又は細胞型の集団と比較して少なくとも３倍、５倍、１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、４０倍、５０倍、７５倍、１００倍、２５０倍、５００倍、７５０倍、又は

１０００倍高い、選択的細胞毒性を示す。
【０４０８】
ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子の優先的細胞殺滅機能又は選択的細胞毒性は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド中に存在する追加の外在性物質（例えば、細胞毒性物質）及び／又は異種Ｔ細胞エピトープに起因し、必ずしも志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性の結果でない。
【０４０９】
この優先的細胞殺滅機能により、様々な条件下での、及び非標的バイスタンダー細胞、例えば、エクスビボで操作された細胞型混合物、インビトロで培養された組織と細胞型混合物、の存在下での、又はインビボで複数の細胞型の存在下での（例えば、生体内原位置で、若しくは多細胞生物体内の本来の位置での）、本発明の細胞毒性細胞標的化分子による、標的とする細胞の殺滅が可能になる。
【０４１０】
Ｅ．標的細胞の内部区画への分子カーゴの送達
細胞毒性、細胞分裂停止、及び免疫刺激応用に加えて、本発明の細胞標的化分子を、標的化された細胞送達機能のために、例えば、情報収集及び診断機能を伴う応用に、使用することができる。
【０４１１】
それらの細胞毒性低下形態及び／又は非毒性形態を含む、本発明の細胞標的化分子は、細胞標的化分子の結合領域により認識される細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞に侵入することができるので、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態を使用して、標的とした細胞型の内部に追加の外在性物質又は「カーゴ」（例えば、コンジュゲートされている分子）を送達することができる。例えば、本発明の細胞毒性細胞標的化分子の非毒性バリアント、又は細胞毒性であってもよいバリアントを使用して、細胞標的化分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞の内部に追加の外在性物質を送達すること及び／又は内部を標識することができる。少なくとも１つの細胞表面に標的細胞分子を発現する様々な型の細胞及び／又は細胞集団を、本発明の細胞標的化分子は、外在性物質を受け取る標的とすることができる。本発明の機能性成分は、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチド、追加の外在性物質、及び結合領域が、互いに関連して、例えば、腫瘍細胞の非侵襲的なインビボでのイメージングなどの、カーゴ送達を伴う多様な用途に適している細胞標的化分子を提供することができる点で、モジュラーである。
【０４１２】
本発明のある特定の細胞標的化分子の外在性物質機能のこの送達は、多様な条件下で、及び例えば、エクスビボで操作された標的細胞、インビトロで培養された標的細胞、インビトロで培養された組織試料中の標的細胞、又は多細胞生物体内のようなインビトロ設定での標的細胞などの、非標的バイスタンダー細胞の存在下で、遂行されうる。さらに、本発明のある特定の細胞標的化分子による、ある特定の細胞への外在性物質の選択的送達は、様々な条件下で、及び非標的バイスタンダー細胞、例えば、エクスビボで操作された細胞型混合物、インビトロで培養された組織と細胞型混合物の存在下で、又はインビボで複数の細胞型の存在下で（例えば、生体内原位置で、若しくは多細胞生物体内の本来の位置で）、遂行されうる。
【０４１３】
標的細胞を殺滅すること及び／又は埋め込まれた又は挿入されたエピトープを標的細胞のＭＨＣ分子による細胞表面提示のために送達することができない、例えば、ある特定の濃度範囲でない、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子は、それでも、例えば検出促進剤などの外在性物質の細胞への送達に有用でありうる。
【０４１４】
ある特定の実施形態については、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、低い乃至ゼロの細胞毒性を示し、したがって、本書では「非細胞毒性（の）及び／又は細胞毒性

低下（の）」と称される。ある特定の実施形態については、本発明の細胞標的化分子は、低い乃至ゼロの細胞毒性を示し、したがって、「非細胞毒性」及び／又は「細胞毒性低下バリアント」と称されることもある。例えば、本発明の分子の、ある特定の実施形態は、志賀毒素に基づく有意なレベルの細胞毒性を示さず、１，０００ｎＭ未満、５００ｎＭ、１００ｎＭ、７５ｎＭ、５０ｎＭの用量では、例えば、当業者に公知の及び／又は本書に記載されるアッセイにより測定されたときなどの、適切な参照分子と比較されたときに、有意な量の細胞死がない。ある特定のさらなる実施形態については、本発明の分子は、哺乳動物レシピエント１キログラム（ｋｇ）当り１～１００マイクログラム（μｇ）の投薬量で、いかなる毒性も示さない。毒性低下バリアントは、それでも、ある特定の濃度又は投薬量では細胞毒性であることもあるが、例えば、ある特定の状況では有意な志賀毒素細胞毒性レベルを示すことができないなどの、細胞毒性低下を示す。

【０４１５】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、及びそれを含むある特定の細胞標的化分子を、非細胞毒性にすることができ、例えば、本書に記載される例示的置換を含む、当業者に公知の１つ又は２つ以上のアミノ酸置換を加えることによって、志賀毒素Ａサブユニット及び／又は志賀毒素エフェクターポリペプチドを不活性化することなどができる。本発明の細胞標的化分子の非毒性及び細胞毒性低下バリアントは、ある特定の状況では、より細胞毒性が強いバリアントよりも追加の外在性物質の送達に適していることがある。

【０４１６】

Ｆ．診断機能についての情報収集

本発明のある特定の細胞標的化分子は、特異的細胞、細胞型及び／又は細胞集団、並びに前述のもののいずれかの特異的細胞内区画のインビトロ及び／又はインビボでの検出に使用される。検出促進剤とコンジュゲートされている本発明の細胞毒性細胞標的化分子の細胞毒性低下及び／又は非毒性形態は、診断機能に、例えば、同じ結合領域、又は関連結合領域、例えば、同じ標的生体分子、重複エピトープ、及び／若しくは同じエピトープと高親和性で結合する結合領域などを含む、治療レジメンとともに使用されるコンパニオン診断に使用されることがあってもよい。

【０４１７】

ある特定の実施形態では、本書に記載される細胞標的化分子は、診断と治療の両方に、又は診断単独に使用される。同じ細胞毒性細胞標的化分子が、診断と治療の両方に使用される場合、本発明のある特定の実施形態については、診断のための検出促進剤を含む細胞標的化分子バリアントは、本書に記載される例示的置換を含む、１つ又は２つ以上のアミノ酸置換によるその志賀毒素エフェクターポリペプチド領域の触媒不活性化により、その細胞毒性が低下されていることもあり、又は非毒性にされることもある。例えば、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の非毒性バリアントは、１ｍｇ／ｋｇ未満の用量の投与後、標的細胞の５％、４％、３％、２％又は１％未満の死滅を示す。細胞毒性低下バリアントは、それでも、ある特定の濃度又は投薬量では細胞毒性であることもあるが、例えば、本書に記載されるような有意な志賀毒素細胞毒性レベルを示すことができないなどの、細胞毒性低下を示す。

【０４１８】

当技術分野において公知の検出促進剤を本発明の様々な細胞標的化分子とコンジュゲートさせることができることにより、例えば、がん、腫瘍、免疫及び／又は感染細胞などの、ある特定の細胞の検出に有用な組成物が得られる。本発明の細胞標的化分子のこれらの診断実施形態は、当技術分野において公知の様々な技術及びアッセイによる情報収集のために使用することができる。例えば、本発明の細胞標的化分子の診断実施形態は、患者又は生検試料における個々のがん細胞、免疫細胞及び／又は感染細胞の細胞内小器官（例えば、エンドサイトーシス区画、ゴルジ体区画、小胞体区画及びサイトゾル区画）のイメージングによる情報収集に使用することができる。

【０４１９】

診断使用のためにせよ、他の使用のためにせよ、本発明の細胞標的化分子の診断実施形態

を使用して、様々なタイプの情報を収集することができる。この情報は、例えば、新生物細胞型の診断、患者の治療感受性の判定、抗新生物療法の進行の経時的アッセイ、免疫調節療法の進行の経時的アッセイ、抗微生物療法の進行の経時的アッセイ、移植材中の感染細胞の存在の評価、移植材中の望ましくない細胞型の存在の評価、及び／又は腫瘍塊の外科的切除後の残留腫瘍細胞の存在の評価に有用でありうる。

【０４２０】

例えば、本発明の細胞標的化分子の診断用バリアントを使用して収集した情報を使用して患者の部分母集団を突き止められる可能性があり、次いで、個々の患者を、それらの診断実施形態を使用して解明された彼らのユニークな特徴に基づいて、部分母集団にさらに大別することができるだろう。例えば、特異的な薬剤又は治療法の有効性は、患者の部分母集団を定義するために使用される基準になる可能性がある。例えば、本発明の特定の細胞毒性細胞標的化分子の非毒性診断用バリアントを使用して、どの患者が、本発明のその細胞標的化分子の細胞毒性バリアントに対して陽性応答すると予測される患者のクラス又は部分母集団の者であるのかを区別することができる。したがって、本発明の細胞毒性細胞標的化分子の非毒性バリアントを含む、本発明の細胞標的化分子を使用する、関連する患者同定、患者層別化及び診断方法は、本発明の範囲内であると見なされる。

【０４２１】

細胞による標的生体分子の発現は、例えば、直接的細胞殺滅、間接的細胞殺滅、Ｔ細胞エピトープのような外在性物質の送達、及び／又は情報収集などのための、本発明の細胞標的化分子による細胞標的化のために、ネイティブである必要はない。標的生体分子の細胞表面発現は、感染、病原体の存在、及び／又は細胞内微生物病原体の存在の結果であることもある。標的生体分子の発現は、例えば、ウイルス発現ベクターでの感染後の強制又は誘導発現（例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス及びレトロウイルス系を参照されたい）などによる、人工的なものであることもある。標的生体分子の発現の誘導の例は、全トランス型レチノイン酸及び様々な合成レチノイドのようなレチノイド、又は任意のレチノイン酸受容体（ＲＡＲ，retinoic acid receptor）アゴニストに曝露された細胞のＣＤ３８発現のアップレギュレーションである（Drach J et al., Cancer Res 54: 1746-52 (1994)、Uruno A et al., J Leukoc Biol 90: 235-47 (2011)）。ＣＤ３０の発現を、Ｂ細胞とＴ細胞の両方において、マイトジェン、植物性血液凝集素（ＰＨＡ）、ブドウ球菌（staphylococcal）プロテインＡ、ＥＢＶウイルス、ヒトＴ細胞白血病ウイルス１又は２（ＨＴＬＶ－１又はＨＴＬＶ－２）への曝露により誘導することができる（例えば、Stein H et al., Blood 66: 848-58 (1985)を参照されたい）。別の例では、ＣＤ２０、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ発現を細胞の電離放射線への曝露により誘導することができる（Wattenberg M et al., Br J Cancer 110: 1472-80 (2014)）。さらに、ＰＳＭＡ発現は、アンドロゲン枯渇に応答してアップレギュレートされる（例えば、Chang S et al., Cancer 88: 407-15 (2000)；Meller B et al., EJNMMI Res 5: 66 (2015)を参照されたい）。

【０４２２】

ある特定の実施形態では、本発明の分子は、例えば、インビボでの、組織培養での、及び／又は実験室センサーによる追跡などの、不活性志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子の挙動の追跡に有用である。例えば、本発明の色素コンジュゲート型志賀毒素エフェクターポリペプチドを、実験中、例えば、抗志賀毒素抗体インキュベーションステップの前及び後に、光センサーを使用して追跡することができる。

【０４２３】

ＩＶ．本発明の細胞標的化分子を含む医薬組成物及び診断用組成物

本発明は、下記でより詳細に説明される状態、疾患、障害又は症状（例えば、がん、悪性腫瘍、非悪性腫瘍、増殖異常、免疫障害、及び微生物感染症）の治療又は発症予防のために、医薬組成物において、単独で又は１つ若しくは２つ以上の治療剤と組み合わせて使用するための、志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子を提供する。本発明は、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は媒体とともに、本発明に従っ

て、本発明の志賀毒素ポリペプチド若しくは細胞標的化分子、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、本発明による医薬組成物をさらに提供する。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子のホモ多量体及び／又はヘテロ多量体形態を含みうる。本発明の医薬組成物は、下記でさらに詳細に説明される疾患、状態、障害又は症状を治療、改善又は予防する方法に有用である。各々のそのような疾患、状態、障害又は症状は、本発明による医薬組成物の使用に関する別の実施形態であると考えられる。本発明は、下記でより詳細に説明されるような、本発明による少なくとも１つの治療方法において使用するための医薬組成物をさらに提供する。

【０４２４】

本書において使用される場合、用語「患者」及び「対象」は、少なくとも１つの疾患、障害又は状態の症状、兆候及び／又は徴候を呈するあらゆる生物、一般には、脊椎動物、例えばヒト及び動物を指すために同義で使用される。これらの用語は、霊長類、家畜動物（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、伴侶動物（例えば、ネコ、イヌなど）及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラットなど）の非限定的な例などの、哺乳動物を含む。

【０４２５】

本書において使用される場合、「治療する」、「治療すること」又は「治療」及びその文法上の異形は、有益な又は所望の臨床結果を得るための手法を指す。これらの用語は、状態、障害若しくは疾患の発症の若しくは発生速度を緩徐化すること、それに関連する症状を軽減若しくは緩和すること、状態の完全若しくは部分的退縮を生じさせること、又は上記のいずれかについての幾つかの組合せを指しうる。本発明の目的では、有益な又は所望の臨床結果は、検出可能であるか、検出不能であるかにかかわらず、症状の軽減又は緩和、疾患の程度の低下、病状の安定化（例えば、悪化しないこと）、疾患進行の遅延又は緩徐化、病状の改善又は緩和、及び寛解（部分寛解であるか完全寛解あるかに関わらず）を含むが、これらに限定されない。「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、治療をうけない場合の予想生存期間に対して生存期間を延長することも意味しうる。したがって、治療を必要とする対象（例えば、ヒト）は、問題の疾患又は障害で既に苦しんでいる対象でありうる。用語「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、治療の非存在に関連する病的状態又は症状についての重症度上昇の、抑制又は低下を含み、関連疾患、障害又は状態の完全休止を含意するようには必ずしも意図されない。腫瘍及び／又はがんに関して、治療は、全腫瘍量及び／又は個々の腫瘍サイズの低下を含む。

【０４２６】

本書において使用される場合、用語「予防する」、「予防すること」、「予防」、及びその文法上の異形は、状態、疾患若しくは障害の発生を予防するための、又は状態、疾患若しくは障害の病態を変化させるための手法を指す。したがって、本発明の目的では、「予防」は、発症予防対策、又は予防対策を指しうる。本発明の目的では、有益な又は所望の臨床結果は、検出可能であるか、検出不能であるかに関わらず、疾患の症状、進行又は発生の予防又は緩徐化を含むが、これらに限定されない。したがって、予防を必要とする対象（例えば、ヒト）は、問題の疾患又は障害で未だ苦しんでいない対象でありうる。用語「予防」は、治療の非存在に関連する疾患発症の緩徐化を含み、関連疾患、障害又は状態の永久的予防を含意するようには必ずしも意図されない。したがって、状態を「予防すること」又は状態の「予防」は、ある特定の状況では、状態が発生するリスクを低下させること、又は状態に関連する症状の発生を予防すること若しくは遅延させることを指しうる。

【０４２７】

本書において使用される場合、「有効量」又は「治療有効量」は、対象において、標的状態を予防すること若しくは治療すること、又は状態に関連する症状を有益に緩和することなどの、少なくとも１つの所望の治療効果を生じさせる組成物（例えば、治療用組成物、治療用化合物、又は治療剤）の量又は用量である。最も望ましい治療有効量は、それを必要とする所与の対象のために当業者により選択された特定の治療の所望の有効性を生じさ

せることになる量である。この量は、当業者により理解されている様々な因子に依存して変わることになり、そのような因子は、治療用組成物の特性（活性、薬物動態、薬力学、及びバイオアベイラビリティを含む）、対象の生理的状態（年齢、性別、病型、病期、全身健康状態、所与の投薬量に対する応答性、及び薬物療法の種類を含む）、製剤中の薬学的に許容される担体（単数又は複数）の性質、及び投与経路を含むが、これらに限定されない。臨床及び薬理学技術分野の当業者は、通例の実験によって、すなわち、組成物の投与に対する対象の応答をモニターし、それに応じて投薬量を調整することにより、治療有効量を決定することができるであろう（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro A, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, U.S., 19th ed., 1995)を参照されたい）。

【０４２８】

本発明の診断用組成物は、本発明の細胞標的化分子、及び１つ又は２つ以上の検出促進剤を含む。本発明の診断用組成物を生産又は製造する際、本発明の細胞標的化分子を１つ又は２つ以上の検出促進剤と直接的又は間接的に連結させることができる。様々な検出促進剤を、分子のタンパク質又はタンパク質性成分に、特に、免疫グロブリン及び免疫グロブリン由来ドメインに、組み込む、取り付ける及び／又はコンジュゲートさせるための、当業者に公知の非常に多数の標準的技術がある。

【０４２９】

生物の疾患、障害又は状態に対する診断及び／又は治療応用のためのものなどの、情報収集方法のための、本発明のポリペプチド又は細胞標的化分子と作動可能に連結させることができる、当業者に公知の非常に多くの検出促進剤、例えば、同位体、色素、比色分析剤、造影補助剤、蛍光剤、生物発光剤及び磁性剤がある（例えば、Cai W et al., J Nucl Med 48: 304-10 (2007)；Nayak T, Brechbiel M, Bioconjug Chem 20: 825-41 (2009)；Paudyal P et al., Oncol Rep 22: 115-9 (2009)；Qiao J et al., PLoS ONE 6: e18103 (2011)；Sano K et al., Breast Cancer Res 14: R61 (2012)を参照されたい）。これらの薬剤を、任意の適切な位置で本発明のポリペプチド又は細胞標的化分子と会合させてもよく、それに連結させること及び／又はその中に組み込むことができる。例えば、検出促進剤の連結又は組込みは、本発明の分子のアミノ酸残残基を介してであってもよく、又はリンカー及び／若しくはキレーターを介するものを含む、当技術分野において公知の何らかの種類の連結を介してであってもよい。薬剤の組込みは、スクリーニング、アッセイ、診断手順、及び／又はイメージング技術での診断用組成物の存在の検出を可能にするような方法での組込みである。

【０４３０】

同様に、医学分野で一般に使用されるインビボでの非侵襲的イメージング技術、例えば、コンピューター断層撮影（ＣＴ，computed tomography）イメージング（ＣＴスキャン）、光学イメージング（ダイレクト、蛍光及び生物発光イメージングを含む）、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ，magnetic resonance imaging）、ポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ，positron emission tomography）、単一光子放射型コンピューター断層撮影（ＳＰＥＣＴ，single-photon emission computed tomography）、超音波、及びＸ線コンピューター断層撮影イメージングなどの、当業者に公知の非常に多くのイメージング手法がある。

【０４３１】

Ｖ．固体支持体上に固定化された本発明の分子

本発明のある特定の実施形態は、固体支持体上に固定化された本発明の分子（例えば、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場、細胞標的化分子、融合タンパク質、若しくはポリヌクレオチド）又はそれらのあらゆるエフェクター断片を含む。本明細書において企図される固体支持体は、マイクロビーズ、ナノ粒子、ポリマー、マトリックス材料、マイクロアレイ、マイクロタイタープレート、又は当技術分野において公知の任意の固体表面を含むが、これらに限定されない（例えば、米国特許第７，７７１，９５５号明細書を参照されたい）。これらの実施形態に従って、当

業者に公知の技術を使用して、本発明の分子を、例えばビーズ、粒子又はプレートなどの、固体支持体に、共有結合又は非共有結合で連結させることができる（例えば、Jung Y et al., Analyst 133: 697-701 (2008)を参照されたい）。本発明の固定化された分子は、当技術分野において公知の技術を使用するスクリーニング応用に使用することができる（例えば、Bradbury A et al., Nat Biotechnol 29: 245-54 (2011)；Sutton C, Br J Pharmacol 166: 457-75 (2012)；Diamante L et al., Protein Eng Des Sel 26: 713-24 (2013)；Houlihan G et al., J Immunol Methods 405: 47-56 (2014)を参照されたい）。

【０４３２】

本発明の分子を固定化することができる固体支持体の非限定的な例は、マイクロビーズ、ナノ粒子、ポリマー、ナノポリマー、ナノチューブ、磁性ビーズ、常磁性ビーズ、超常磁性ビーズ、ストレプトアビジン被覆ビーズ、逆相磁性ビーズ、カルボキシ末端基を有するビーズ、ヒドラジン末端基を有するビーズ、シリカ（ナトリウムシリカ）ビーズ及びイミノ二酢酸（ＩＤＡ）修飾ビーズ、アルデヒド修飾ビーズ、エポキシ活性化ビーズ、ジアミノジプロピルアミン（ＤＡＤＰＡ）修飾ビーズ（第一級アミン表面基を有するビーズ）、生分解性ポリマービーズ、ポリスチレン支持体、アミノ－ポリスチレン粒子、カルボキシル－ポリスチレン粒子、エポキシ－ポリスチレン粒子、ジメチルアミノ－ポリスチレン粒子、ヒドロキシ－ポリスチレン粒子、着色粒子、フローサイトメトリー粒子、スルホネート－ポリスチレン粒子、ニトロセルロース表面、強化ニトロセルロース膜、ナイロン膜、ガラス表面、活性化ガラス表面、活性化石英表面、ポリビニリデンジフルオリド（ＰＶＤＦ）膜、ポリアクリルアミド系支持体、ポリ塩化ビニル支持体、ポリメチルメタクリレート支持体、ポリ（ジメチルシロキサン）支持体、及び共有結合性連結を形成できる光活性種（例えばニトレン、カルベン及びケチルラジカル）を含有するフォトポリマーを含む。本発明の分子を固定化することができる固体支持体の他の例、例えば、細胞表面、ファージ及びウイルス粒子などは、分子ディスプレイシステムで一般に使用される。

【０４３３】

VI．本発明の細胞標的化分子を含む医薬組成物及び診断用組成物の生産又は製造

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、志賀毒素エフェクターポリペプチド足場、及び細胞標的化分子のいずれかについての薬学的に許容される塩又は溶媒和物は、本発明の範囲内である。加えて、本発明の細胞標的化分子の塩又は溶媒和物を含む医薬組成物は、本発明の範囲内である。

【０４３４】

本発明に関して、用語「溶媒和物」は、溶質（すなわち、本発明によるタンパク質性化合物又はその薬学的に許容される塩）と溶媒との間で形成される被定義化学量論組成の複合体を指す。これに関連して、溶媒は、例えば、水、エタノール、又は別の薬学的に許容される、通常小分子の有機種、例えば、これらに限定されないが、酢酸若しくは乳酸でありうる。問題の溶媒が水である場合、そのような溶媒和物は、通常は水和物と称される。

【０４３５】

本発明のポリペプチド及びタンパク質、又はその塩を、保管又は投与用に調製される医薬組成物として製剤化することができ、そのような医薬組成物は、通常、薬学的に許容される担体中の治療有効量の本発明の分子又はその塩を含む。用語「薬学的に許容される担体」は、あらゆる標準的医薬担体を含む。治療分子使用に薬学的に許容される担体は、製薬技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing社（A. R. Gennaro ed. 1985））に記載されている。本書において使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、任意の及び全ての生理的に許容される、すなわち適合性の、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗微生物剤、等張剤、及び吸収遅延剤、並びにこれらに類するものを含む。薬学的に許容される担体又は希釈剤は、経口、直腸、経鼻又は非経口投与（皮下、筋肉内、静脈内、皮内及び経皮投与）に適している製剤において使用されるものを含む。例示的な薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液又は水性分

散液、及び無菌注射用液剤又は懸濁剤の即時調製のための無菌粉末を含む。本発明の医薬組成物に利用することができる適切な水性及び非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びこれらに類するもの）、及びそれらの適切な混合物、植物油、例えばオリーブ油、並びに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルを含む。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用により、分散液の場合は必要粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により、維持することができる。ある特定の実施形態では、担体は、（例えば、注射又は注入による）静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄又は表皮投与に適している。選択される投与経路に依存して、タンパク質又は他の医薬成分は、低ｐＨの作用から、及び活性タンパク質が特定の投与経路により患者に投与されたときに遭遇することがある他の自然不活性化条件から、化合物を保護することを目的とする材料で、コーティングされうる。

【０４３６】

本発明の治療用組成物は、通常、無菌であり、製造及び保管条件下で安定している。組成物は、溶液、溶媒和物、塩、粉末、マイクロエマルジョン、リポソーム、又は高い薬物濃度に適している他の規則構造として、製剤化されうる。担体は、例えば、水、アルコール、例えばエタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、又は任意の適切な混合物を含有する、溶媒又は分散媒であることもある。適正な流動体は、例えば、当技術分野において周知の製剤化学に従って、レシチンなどのコーティング剤の使用により、分散液の場合は必要粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により、維持することができる。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、糖、多価アルコール、並びに／又はマンニトール、ソルビトール及び塩化ナトリウムのようなイオンなどの、１つ又は２つ以上の等張剤を含むこともある。

【０４３７】

本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例は、アルギニン、硫酸アルギニン、グリセロール、マンニトール、メチオニン、ポリソルベート、塩化ナトリウム、ソルビトール、スクロース、及び／又はトレハロースを含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。本発明の医薬組成物の、ある特定の実施形態では、賦形剤は、例えば、哺乳動物への投与及び／又は反復投与後などに、細胞標的化分子の免疫原性を及び／又は免疫原性の可能性を低下させる及び／又は制限するように機能する。

【０４３８】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上のアジュバント、例えば、緩衝剤、等張性調整剤（等張剤）、抗酸化剤、界面活性剤、安定剤、保存薬、乳化剤、凍結保護剤、湿潤剤及び／若しくは分散剤、又は当業者に周知の他の添加剤、例えば結合剤など、を含むこともある。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体及び薬学的に許容されるアジュバント又は他の添加剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容されるアジュバント又は他の添加剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。薬学的に適切な安定剤の非限定的な例は、ヒトアルブミンである。

【０４３９】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される緩衝剤を含むことがある。適切な緩衝剤の非限定的な例は、酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、リン酸塩及びコハク酸塩緩衝剤である。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される緩衝剤を含む、水性担体を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される緩衝剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又

は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。

【０４４０】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される等張剤又は等張性調整剤を含むことがある。適切な等張剤の非限定的な例は、糖（例えば、デキストロース）、糖アルコール、塩化ナトリウム及びこれらに類するものを含む。適切な糖のさらなる例は、スクロース及びトレハロースのような、二糖類を含む。例示的な薬学的に許容される糖アルコールは、グリセロール、マンニトール及びソルビトールを含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体及び薬学的に許容される等張剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される等張剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。

【０４４１】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される抗酸化剤を含むことがある。例示的な薬学的に許容される抗酸化剤は、水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、メチオニン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム及びこれらに類するものなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロール及びこれらに類するものなど；並びに金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸及びこれらに類するものなど、を含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体及び薬学的に許容される抗酸化剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される抗酸化剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。

【０４４２】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される界面活性剤及び／又は乳化剤（emulsifying agent／emulsifier）を含むことがある。適切な界面活性剤及び／又は乳化剤の非限定的な例は、例えば、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウリン酸エステル（ポリソルベート２０）、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウリパルミチン酸エステル（ポリソルベート４０）、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアリン酸エステル（ポリソルベート６０）、及びポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレイン酸エステル（ポリソルベート８０）などの、ポリソルベートを含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体、並びに薬学的に許容される界面活性剤及び／又は乳化剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される界面活性剤及び／又は乳化剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。本発明の細胞標的化分子の凝集を防止するために役立つように、本発明の医薬組成物において１つ又は２つ以上の界面活性剤及び／又は乳化剤が望ましいこともありうる。

【０４４３】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される保存剤を含むことがある。例えば、滅菌手順と、本発明の組成物に、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸及びこれらに類するものなどの、様々な抗菌及び抗真菌剤を組み入れることとの、両方により、微生物の存在を確実に防止することができる。

【０４４４】

本発明の医薬組成物は、１つ又は２つ以上の薬学的に許容される凍結防止剤（抗凍結剤）を含むことがある。適切な抗凍結剤の非限定的な例は、エチレングリコール、グリセロール、スクロース、及びトレハロースを含む。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性担体及び薬学的に許容される抗凍結剤を含む。ある特定の他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される抗凍結剤を含むフリーズドライ、凍結乾燥、脱水及び／又は昇華乾燥組成物などの、塩及び／又は粉末を含む。

【０４４５】
加えて、例えば、モノステアリン酸塩、モノステアリン酸アルミニウム及び／又はゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤を組み入れることにより、注射用医薬品形態の持続的吸収をもたらすことができる。
【０４４６】
別の態様では、本発明は、本発明の種々のポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子、又は前述のもののいずれかについてのエステル、塩若しくはアミド、の１つ又は組合せと、少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。
【０４４７】
本発明の医薬組成物のｐＨは、塩酸若しくは水酸化ナトリウムなどの、酸又は塩基で、又は酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、リン酸塩及びこれらに類するものを有する緩衝剤で、調整することができる。本発明の医薬組成物における使用のための薬学的に許容される溶媒又は担体の非限定的な例は、本発明の細胞標的化分子と、例えば、ｐＨ５．０、６．０、７．０又は４．０にそれぞれ調整されたクエン酸塩、ヒスチジン、リン酸塩又はクエン酸塩などの、緩衝剤とを含む、水溶液を含む。本発明のある特定の実施形態は、本発明の上述の溶媒及び／又は担体のうちの１つを含む組成物を含む。
【０４４８】
皮内又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液である、本発明の医薬組成物は、通常、次のもののうちの１つ又は２つ以上を含む：滅菌希釈剤、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、メチオニン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸及びリン酸；界面活性剤、例えば、ソルベート；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン及びリン酸塩緩衝剤；並びに等張性調整剤、例えば、デキストロース、グリセロール、マンニトール、塩化ナトリウム、ソルビトール、スクロース及びトレハロースなど。そのような調製物を、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器又は複数回投与用バイアルに封入してもよい。
【０４４９】
無菌注射用液剤は、適切な溶媒中の必要量の本発明のタンパク質又は細胞標的化分子を、必要に応じて、上記成分の１つ又は組合せと併せ、その後、滅菌精密濾過（sterilization microfiltration）を行うことにより、調製することができる。分散液は、分散媒と上記のものなどの他の必要成分とを含有する滅菌媒体に活性化合物を混ぜ入れることにより調製することができる。滅菌注射用液剤の調製のための滅菌粉末の場合、調製方法は、任意の追加の所望成分に加えて活性成分の粉末をそれらの滅菌濾過溶液から生じさせる、真空乾燥及びフリーズドライ（凍結乾燥）である。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、ソルビトール、トレハロース、クエン酸ナトリウム、及びポリソルベート－２０を含む粉末を含み、さらにグリセロール及び／又はメチオニンを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、クエン酸ナトリウム、トレハロース、及びポリソルベート－２０を含み、さらにグリセロール及び／又はメチオニンを含んでいてもよい。
【０４５０】
治療有効量の本発明のポリペプチド及び／又は細胞標的化分子が、例えば、静脈内、皮膚又は皮下注射により投与されるように計画される場合、結合剤は、発熱物質不含の非経口的に許容される水溶液の形態となる。適切なｐＨ、等張性、安定性及びこれらに類することを考慮に入れて、非経口的に許容されるタンパク質溶液を調製するための方法は、当技術分野における技能の範囲内である。静脈内、皮膚又は皮下注射に好ましい医薬組成物は、結合剤に加えて、等張媒体、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、乳酸リンゲル注射液、又は当技術分野において公知であるような他の媒体を含有することになる。

【０４５１】
ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、ソルビトール、クエン酸ナトリウム、及びポリソルベート－２０を含み、さらにアルブミン、グリセロール及び／又はメチオニンを含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、ソルビトール、ヒスチジン、及びポリソルベート－２０を含み、さらにアルブミン、グリセロール及び／又はメチオニンを含んでいてもよい。
【０４５２】
本発明の医薬組成物の製剤は、単位剤形で適便に提供することができ、薬学技術分野において周知の方法のいずれかにより調製することができる。そのような形の場合、組成物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に分割される。単位剤形は、包装された調製物、個別量の調製物が入っているパッケージ、例えば、バイアル又はアンプル中の小包装錠剤、カプセル及び粉末であってもよい。単位剤形はまた、カプセル、カシェー若しくは錠剤自体であってもよく、又は適切な数のこれらのいずれかの包装形態であってもよい。それを、単一用量注射用形態で、例えば、自己注射又はペンの形態で提供することができる。本発明の組成物を任意の適切な投与経路及び投与手段用に製剤化することができる。皮下又は経皮投与方法は、本書に記載される治療用分子に特に適しているだろう。
【０４５３】
本書の他の箇所に記載されるように、本発明のポリペプチド又は細胞標的化分子を、活性治療剤が急速に放出されないように保護することになる担体を用いて、例えば、インプラント、経皮パッチ、及びマイクロカプセル化送達系を含む、放出制御製剤として調製することができる。生分解性、生体適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸を使用することができる。そのような製剤の多くの調製方法が、特許を受けており、一般に当業者に公知である（例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (Robinson J, ed., Marcel Dekker社、NY, U.S., 1978)を参照されたい）。
【０４５４】
ある特定の実施形態では、本発明の組成物（例えば、医薬組成物及び／又は診断用組成物）を、本発明の細胞標的化分子がインビボで確実に望ましく分布するように、製剤化することができる。例えば、血液脳関門は、多くの大きい及び／又は親水性の化合物を排除する。本発明の治療用分子又は組成物を特定のインビボでの位置に標的化するために、それらを、例えば、特異的細胞又は器官に選択的に輸送される、１つ又は２つ以上の部分構造を含むことができるリポソームに製剤化し、かくて薬物の標的送達を増進することができる。例示的な標的化部分構造は、葉酸塩又はビオチン、マンノシド、抗体、界面活性剤プロテインＡ受容体、ｐ１２０、及びこれらに類するものを含む。
【０４５５】
医薬組成物は、インプラント又は微粒子系として使用されるように設計された非経口製剤を含む。インプラントの例は、エマルジョン、イオン交換樹脂及び可溶性塩溶液などの、高分子又は疎水性成分で構成されているデポー製剤である。微粒子系の例は、マイクロスフェア、マイクロ粒子、ナノカプセル、ナノスフェア、及びナノ粒子である（例えば、Honda M et al., Int J Nanomedicine 8: 495-503 (2013)；Sharma A et al., Biomed Res Int 2013: 960821 (2013)；Ramishetti S, Huang L, Ther Deliv 3: 1429-45 (2012)を参照されたい）。放出制御製剤は、例えば、リポソーム、ポロクサマー４０７及びヒドロキシアパタイトなどの、イオンに対して感受性のポリマーを使用して調製することができる。
【０４５６】
VII．本発明のポリヌクレオチド、発現ベクター及び宿主細胞
本発明のポリペプチド及び細胞標的化分子に加えて、本発明のポリペプチド、タンパク質及び細胞標的化分子又はそれらの機能性部分をコードするポリヌクレオチドも、本発明の範囲内である。用語「ポリヌクレオチド」は、用語「核酸」と同意義であり、これらの各々は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）のポリマー、リボ核酸（ＲＮＡ）のポリマー、ヌクレ

オチド類似体を使用して生成されたこれらのＤＮＡ又はＲＮＡの類似体、並びにそれらの誘導体、断片及びホモログのうちの１つ又は２つ以上を含む。本発明のポリヌクレオチドは、一本鎖状であってもよく、二本鎖状であってもよく、又は三本鎖状であってもよい。具体的には、例示的タンパク質をコードすることができる、例えば、ＲＮＡコドンの第３位において許容されることが公知のゆらぎを考慮に入れて、異なるＲＮＡコドンと同じアミノ酸をさらにコードすることができる、全てのポリヌクレオチドを含むようなポリヌクレオチドが開示される（例えば、Stothard P, Biotechniques 28: 1102-4 (2000)を参照されたい）。

【０４５７】

一態様では、本発明は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子又はその断片若しくは誘導体をコードする、ポリヌクレオチドを提供する。ポリヌクレオチドは、例えば、本発明のポリペプチド又は細胞標的化分子のアミノ酸配列のうちの１つを含むポリペプチドと少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％又はそれを超えて同一のポリペプチドをコードする核酸配列を含みうる。本発明は、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子又はその断片若しくは誘導体をコードするポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、又はあらゆるそのような配列のアンチセンス若しくは相補配列、を含むポリヌクレオチドも含む。

【０４５８】

本発明の分子の誘導体又は類似体（例えば、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及びそれを含む細胞標的化分子）は、特に、ポリヌクレオチド（又は本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子）と、例えば、同じサイズのポリヌクレオチド（若しくはポリペプチド）配列に対して、又はアラインされた配列（このアラインメントは当技術分野において公知のコンピューター相同性プログラムにより行われる）と比較されたとき、少なくとも約４５％、５０％、７０％、８０％、９５％、９８％又はさらには９９％の同一性（８０～９９％の同一異性が好ましい）により、実質的に相当である領域を有する、ポリヌクレオチド（又はポリペプチド）分子を含む。例示的プログラムは、デフォルト設定を使用するＧＡＰプログラム（ＵＮＩＸのＷｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｐａｃｋａｇｅ、バージョン８、Genetics Computer Group社、University Research Park、Madison、WI、U.S.）であり、これは、Smith T, Waterman M, Adv Appl Math 2: 482-9 (1981)のアルゴリズムを使用する。本発明の細胞標的化タンパク質をコードする配列の相補配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドも含まれる（例えば、Ausubel F et al., Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, New York, NY, U.S., 1993)、及び下記を参照されたい）。ストリンジェントな条件は、当業者に公知であり、例えば、Current Protocols in Molecular Biology （John Wiley & Sons, NY, U.S., Ch. Sec. 6.3.1-6.3.6 (1989)）の中で見つけることができる。

【０４５９】

本発明は、本発明の範囲内のポリヌクレオチドを含む発現ベクターをさらに提供する。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子をコードすることができるポリヌクレオチドは、発現ベクターを作製するための当技術分野において周知の材料及び方法を使用して、細菌プラスミド、ウイルスベクター及びファージベクターを含む、当技術分野において公知のベクターに、挿入することができる。そのような発現ベクターは、選ばれた任意の宿主細胞内又は無細胞発現系（例えば、ｐＴｘｂ１及びｐＩＶＥＸ２．３）内への本発明の企図される志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子の産生を支持するために必要なポリヌクレオチドを含むであろう。特異的な種類の宿主細胞又は無細胞発現系とともに使用するための発現ベクターを含む特異的ポリヌクレオチドは、当業者に周知であり、通例の実験を使用してそのようなポリヌクレオチドを決定することができ、及び／又はそのようなポリヌクレオチドを購入してもよい。

【０４６０】

用語「発現ベクター」は、本書において使用される場合、１つ又は２つ以上の発現ユニットを含む、直鎖状又は環状の、ポリヌクレオチドを指す。用語「発現ユニット」は、所望のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドセグメントであって、宿主細胞において核酸セグメントの発現をもたらすことができるポリヌクレオチドセグメントを示す。発現ユニットは、通常、転写プロモーター、所望のポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム、及び転写ターミネーターを、全て、作動可能構造で含む。発現ベクターは、１つ又は２つ以上の発現ユニットを含有する。したがって、本発明に関して、単一のポリペプチド鎖を含む本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又は細胞標的化分子をコードする発現ベクターは、その単一のポリペプチド鎖についての発現ユニットを少なくとも含むが、例えば２本又は３本以上のポリペプチド鎖（例えば、V_Lドメインを含む１本の鎖、及び毒素エフェクターポリペプチドと連結されているV_Hドメインを含む第２の鎖）を含む、タンパク質は、そのタンパク質の２本のポリペプチド鎖の各々に１つずつ、少なくとも２つの発現ユニットを含む。本発明の多鎖細胞標的化タンパク質の発現のために、各ポリペプチド鎖についての発現ユニットが、異なる発現ベクター上に別々に含有されることもある（例えば、各ポリペプチド鎖の発現ベクターを導入した単一の宿主細胞で発現を果たすことができる）。

【０４６１】

ポリペプチド及びタンパク質の一過的又は安定的発現を指示することができる発現ベクターは、当技術分野において周知である。発現ベクターは、一般に、異種シグナル配列又はペプチド、複製起点、１つ又は２つ以上のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター、及び転写終結配列のうちの１つ又は２つ以上を、これらに限定されないが含み、これらの各々が当技術分野において周知である。利用することができる任意の調節制御配列、組込み配列及び有用なマーカーは、当技術分野において公知である。

【０４６２】

用語「宿主細胞」は、発現ベクターの複製又は発現を支持することができる細胞を指す。宿主細胞は、大腸菌（E. coli）などの原核細胞であってもよく、又は真核細胞（例えば、酵母、昆虫、両生類、鳥類若しくは哺乳類の細胞）であってもよい。本発明のポリヌクレオチドを含む又は本発明のポリペプチド及び／若しくは細胞標的化分子を産生することができる宿主細胞株の生成及び単離は、当技術分野において公知の標準的技術を使用して遂行することができる。

【０４６３】

本発明の範囲内の志賀毒素エフェクターポリペプチド及び／又はタンパク質は、１つ若しくは２つ以上のアミノ酸を変化させること又は１つ若しくは２つ以上のアミノ酸を欠失させる若しくは挿入することによる、細胞標的化分子のポリペプチド及び／又はタンパク質性成分をコードするポリヌクレオチドの修飾であって、そのポリヌクレオチドを宿主細胞によるより最適な発現などの所望の特性の達成により適するようにさせることができる修飾によって産生される、本書に記載されるポリペプチド及び分子のバリアント又は誘導体でありうる。

【０４６４】

VIII. 送達デバイス及びキット

ある特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象に送達するための本発明の１つ又は２つ以上の物の組成物、例えば医薬組成物又は診断用組成物、を含むデバイスに関する。例えば、本発明の１つ又は２つ以上の組成物を含む送達デバイスを使用して、静脈内、皮下、筋肉内若しくは腹腔内注射、経口投与、経皮投与、肺若しくは経粘膜投与、インプラント、浸透圧ポンプ、カートリッジ若しくはマイクロポンプによる又は当業者に認知されている他の手段による投与を含む、様々な送達方法により本発明の物の組成物を患者に投与することができる。

【０４６５】

本発明の少なくとも１つの物の組成物を含むキットであって、包装容器及び使用説明書を含んでいてもよいキットも、本発明の範囲内である。キットは、薬物投与及び／又は診断

情報収集に有用でありうる。本発明のキットは、少なくとも１つの追加の試薬（例えば、基準物質、マーカー及びこれらに類するもの）を含むことがあってもよい。キットは、通常、キットの内容の使用目的を示すラベルを含む。キットは、試料中又は対象体内の細胞型（例えば、腫瘍細胞）を検出するための、又は本発明の化合物、組成物、若しくは本発明の関連方法、例えば本書に記載される方法など、を使用する治療戦略に対して反応する群に患者が属するのかを診断するための、試薬及び他のツールをさらに含むこともある。

【０４６６】

IX．本発明の細胞標的化分子並びに／又はそれらを含む医薬組成物及び／若しくは診断用組成物を使用する方法

一般に、ある特定のがん、腫瘍、増殖異常、免疫障害、又は本書において言及されるさらなる病的状態などの、疾患、障害及び状態の予防及び／又は治療に使用することができる薬理活性薬剤及びそれらを含む組成物を提供することが、本発明の目的である。したがって、本発明は、細胞の標的殺滅のために、標的とする細胞に追加の外在性物質を送達するために、標的とする細胞の内部を標識するために、診断情報を収集するために、標的細胞のＭＨＣクラスＩ提示経路にＴ細胞エピトープを送達するために、並びに本書に記載されるような疾患、障害及び状態を治療するために、本発明のポリペプチド、細胞標的化分子及び医薬組成物を使用する方法を提供する。例えば、本発明の方法を使用して、がん、がん発生、腫瘍発生、転移、及び／又は疾患再発を予防又は治療することができる。

【０４６７】

特に、当技術分野において現在公知である薬剤、組成物及び／又は方法と比較して、ある特定の利点がある、そのような薬理活性薬剤、組成物及び／又は方法を提供することが、本発明の目的である。したがって、本発明は、特異的タンパク質配列を有する志賀毒素エフェクターポリペプチド及び細胞標的化分子並びにそれらの医薬組成物を使用する方法を提供する。例えば、配列番号４～１１４０のアミノ酸配列のいずれかを、下記の方法において、又は例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６０１７７２８４明細書及び国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットに記載されている様々な方法などの、当業者に公知の細胞標的化分子のいずれかの使用方法において使用される、細胞標的化分子の成分として、特に利用することができる。

【０４６８】

本発明は、細胞を殺滅する方法であって、細胞を、インビボ又はインビトロのどちらかで、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子及び医薬組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、細胞（単数又は複数）を請求項記載の物の組成物の１つと接触させると、特異的細胞型を殺滅することができる。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、がん細胞、感染細胞及び／又は血液細胞を含む混合物などの、異なる細胞型の混合物中の、特異的細胞型を殺滅することができる。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、異なる細胞型の混合物中のがん細胞を殺滅することができる。ある特定の実施形態では、本発明の細胞毒性志賀毒素細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、事前移植組織などの、異なる細胞型の混合物中の、特異的細胞型を殺滅することができる。ある特定の実施形態では、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、治療を目的とした事前投与材料などの、異なる細胞型の混合物中の、特異的細胞型を殺滅することができる。ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物を使用して、ウイルス若しくは微生物に感染した細胞を選択的に殺滅すること

ができ、又は細胞表面生体分子などの特定の細胞外標的生体分子を発現する細胞を別様に選択的に殺滅することができる。本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子、及び医薬組成物には、例えば、インビトロ又はインビボどちらかで組織から望ましくない細胞型を枯渇させる際の使用、移植片対宿主を治療するために免疫応答を調節する際の使用、抗ウイルス剤としての使用、抗寄生虫剤としての使用、及び望ましくない細胞型の移植組織を一掃する際の使用を含む、多様な応用がある。

【０４６９】

ある特定の実施形態では、単独での、又は他の化合物若しくは医薬組成物と組み合わせでの、本発明のある特定の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子及び医薬組成物は、対象における、例えば、治療を必要とする患者における、細胞集団にインビトロ又はインビボで投与されたとき、強力な細胞殺滅活性を示すことができる。特異的細胞型との高親和性結合領域を使用して酵素的に活性な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド及び／又はＴ細胞エピトープの送達を標的化することにより、生物体内のある特定の細胞型、例えば、ある特定のがん細胞、新生物細胞、悪性細胞、非悪性腫瘍細胞及び／又は感染細胞を特異的且つ選択的に殺滅するように細胞殺滅活性を限定することができる。

【０４７０】

本発明は、それを必要とする患者における細胞を殺滅する方法であって、本発明の少なくとも１つの細胞標的化分子又はその医薬組成物を患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０４７１】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を使用して、がん又は腫瘍細胞と物理的にカップリングした状態で見出される細胞外標的生体分子に標的化することにより、患者におけるがん細胞を殺滅することができる。用語「がん細胞」又は「がん性細胞」は、異常に加速された及び／又は無秩序な様式で増殖し分裂する、当業者には明白であるだろう、様々な新生物細胞を指す。用語「腫瘍細胞」は、悪性細胞と非悪性細胞の両方を含む。一般に、がん及び／又は腫瘍は、治療及び／又は予防可能である疾患、障害又は状態と定義されうる。本発明の方法及び組成物の恩恵を受けうるがん細胞及び／又は腫瘍細胞からなるがん及び腫瘍（悪性又は非悪性どちらか）は、当業者には明白であるだろう。新生物細胞は、次のうちの１つ又は２つ以上を伴うことが多い：増殖のアップレギュレション、分化の欠如、局所組織浸潤、血管新生、及び転移。ある特定のがん細胞及び／又は腫瘍細胞を標的とする本発明の方法及び組成物の恩恵を受けうる、がん及び／腫瘍（悪性若しくは非悪性のどちらか）の結果として生じる疾患、障害及び状態は、当業者は明白であるだろう。

【０４７２】

本発明の細胞標的化分子及び組成物の、ある特定の実施形態を使用して、一般に、ゆっくりと分裂し、化学療法及び放射線のようながん療法に耐性である、がん幹細胞、腫瘍幹細胞、前悪性がん始原細胞、及び腫瘍始原細胞を殺滅することができる。例えば、本発明でＡＭＬ幹細胞及び／又は休止状態のＡＭＬ前駆細胞を殺滅することにより、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を治療することができる（例えば、Shlush L et al., Blood 120: 603-12 (2012)を参照されたい）。がん幹細胞は、本発明の細胞標的化分子の、ある特定の実施形態の、ある特定の結合領域の標的でありうる、例えばＣＤ４４、ＣＤ２００及び本書に列挙される他のものなどの、細胞表面標的を過剰発現することが多い（例えば、Kawasaki B et al., Biochem Biophys Res Commun 364:778-82 (2007)；Reim F et al., CancerRes 69: 8058-66 (2009)を参照されたい）。

【０４７３】

志賀毒素Ａサブユニットに基づく作用機序のため、本発明の物の組成物は、例えば、化学療法、免疫療法、放射線、幹細胞移植、及び免疫チェックポイント阻害剤などの、他の治療法とのそれらの組合せを含む方法、若しくはそのような他の治療法と補完的様式での方法において、より有効に使用することができ、並びに／又は化学療法抵抗性／放射線耐性

及び／若しくは休止腫瘍細胞／腫瘍始原細胞／幹細胞に対して有効である。同様に、同じ疾患、障害又は状態のための、同じエピトープ以外の標的、重複しない標的又は異なる標的を標的とする他の細胞標的療法と組み合わせでのものを含む方法で、本発明の物の組成物をより有効に使用することができる。

【０４７４】

本発明の細胞標的化分子又はそれらの医薬組成物の、ある特定の実施形態を使用して、免疫細胞と物理的にカップリングした状態で見出される細胞外標的生体分子に標的化することにより、患者における免疫細胞（健常であっても、悪性であっても）を殺滅することができる。

【０４７５】

悪性、新生物性又は別様に望ましくないＴ細胞及び／又はＢ細胞の患者細胞集団（例えば、骨髄）を一掃し、その後、その患者にＴ細胞及び／又はＢ細胞枯渇物質を再注入することを目的として、本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を利用することは、本発明の範囲内である（例えば、van Heeckeren W et al., Br J Haematol 132: 42-55 (2006)を参照されたい；例えば、Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012)を参照されたい）。

【０４７６】

患者から取り出された単離された細胞集団からＴ細胞及び／又はＢ細胞をエクスビボで枯渇させることを目的として、本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を利用することは、本発明の範囲内である。１つの非限定的な例では、ドナー臓器又は組織を、移植前に、本発明の細胞毒性細胞標的化分子又はその医薬組成物で潅流して、その臓器からドナーＴ細胞及び／又はＢ細胞を一掃する、臓器及び／又は組織移植拒絶反応の発症予防方法において、本発明の細胞標的化分子を使用することができる（例えば、Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012)を参照されたい）。

【０４７７】

骨髄及び／又は幹細胞移植を受ける患者における、移植片対宿主病に対する発症予防としてのドナー細胞集団からＴ細胞及び／又はＢ細胞の枯渇、及び寛容の誘導を目的として、本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を利用することも、本発明の範囲内である（例えば、van Heeckeren W et al., Br J Haematol 132: 42-55 (2006)を参照されたい；例えば、Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012)を参照されたい）。

【０４７８】

本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド若しくは細胞標的化分子、又はその医薬組成物の、ある特定の実施形態を使用して、感染細胞と物理的にカップリングした状態で見出される細胞外標的生体分子に標的化することにより、患者における感染細胞を殺滅することができる。

【０４７９】

本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物の、ある特定の実施形態を使用して、脊索動物体内の部位に非自己Ｔ細胞エピトープ－ペプチド提示細胞を「播種」して、免疫系を活性化して、その部位の監視を強化することができる。本発明のこの「播種」方法の、ある特定のさらなる実施形態では、その部位は、腫瘍塊又は感染組織部位である。本発明のこの「播種」方法の好ましい実施形態では、非自己Ｔ細胞エピトープ－ペプチドは、細胞標的化分子の標的細胞によりまだ提示されていないペプチド、標的細胞により発現されるいかなるタンパク質中にも存在しないペプチド、標的細胞のプロテオソーム又はトランスクリプトーム内に存在しないペプチド、播種される部位の細胞外微小環境に存在しないペプチド、及び標的とされる腫瘍塊又は感染組織部位に存在しないペプチドからなる群から選択される。

【０４８０】

この「播種」方法は、エフェクターＴ細胞による認識及び下流の免疫応答の活性化のために、脊索動物体内の１つ又は２つ以上の標的細胞を、１つ又は２つ以上のＭＨＣクラスＩ

提示Ｔ細胞エピトープで標識するように働く。本発明の細胞標的化分子の細胞内在化機能、細胞内の経路決定機能、及びＴ細胞エピトープ送達機能を活用することにより、送達されたＴ細胞エピトープを提示する標的細胞を利用して、宿主Ｔ細胞による提示Ｔ細胞の認識、及びＣＴＬによる標的細胞殺滅を含む、さらなる免疫応答の誘導を誘導することができる。本発明の細胞標的化分子を使用するこの「播種」方法は、例えば、腫瘍塊又は感染組織部位などの、播種された微小環境内の細胞を、細胞標的化分子により送達されたＴ細胞エピトープを提示しているか否かに関わらず、攻撃するように適応免疫を誘導することにより、一時的なワクチン接種効果をもたらすことができる。この「播種」方法は、脊索動物体内の標的細胞集団、腫瘍塊、及び／又は感染組織部位に対する免疫寛容の破綻も誘導することができる。

【０４８１】

脊索動物体内の部位に対する１つ又は２つ以上の抗原性及び／又は免疫原性エピトープの播種を含む、本発明のある特定の方法は、ある特定の抗原に対する免疫応答を刺激するために、局所投与されるのか、全身投与されるのかにかかわらず、免疫原性アジュバントの投与と組み合わせること（例えば、サイトカイン、細菌産物又は植物サポニンのような１つ又は２つ以上の免疫原性アジュバントと本発明の組成物の併用投与など）ができる。本発明の方法における使用に適切でありうる免疫アジュバントの他の例は、アルミニウム塩及び油、例えば、ミョウバン、水酸化アルミニウム、鉱油、スクアレン、パラフィン油、ピーナッツ油、及びチメロサールなどを含む。

【０４８２】

加えて、本発明は、患者における疾患、障害及び／又は状態を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本発明の細胞標的化分子又はそれらの医薬組成物の少なくとも１つを投与するステップを含む方法を提供する。この方法を使用して治療することができる、考えられる疾患、障害及び状態は、がん、悪性腫瘍、非悪性腫瘍、増殖異常、免疫障害、及び微生物感染症を含む。本発明の組成物の「治療有効投薬量」の投与は、疾患症状の重症度の低下、疾患症状のない期間の頻度及び継続期間の増加、又は疾患の苦痛に起因する機能障害又は身体障害の予防をもたらすことができる。

【０４８３】

本発明の組成物の治療有効量は、投与経路、治療される生物の種類、及び考察中の特定の患者の身体的特徴に依存することになる。この量を決定するためのこれらの因子及びそれらの関係は、医学技術分野における当業者に周知である。この量及び投与方法は、最適な有効性を達成するように調整することができ、体重、食事、併用薬物療法、及び医学技術分野における当業者に周知の他の因子に依存しうる。ヒトへの使用に最も適した投薬量サイズ及び投薬レジメンを、本発明により得られる結果によって導くことができ、適切に設計された臨床試験で確認することができる。有効な投薬量及び治療プロトコールは、実験動物において低用量で開始し、その後、効果をモニターしながら投薬量を漸増させ、そしてまた投薬レジメンを系統的に変化させる、従来の手段により決定することができる。所与の対象に最適な投薬量を決定するとき、非常に多くの因子が臨床医により考慮されうる。そのような考慮事項は、当業者に公知である。

【０４８４】

許容される投与経路は、これらに限定されないが、エアロゾル、経腸、経鼻、眼科的、経口、非経口、直腸、経膣、又は経皮（例えば、クリーム、ゲル若しくは軟膏の、又は経皮パッチによる、局所投与）を含む、当技術分野において公知のあらゆる投与経路を指しうる。「非経口投与」は、通常、眼窩下、注入、動脈内、嚢内、心臓内、皮内、筋肉内、腹腔内、肺内、脊髄内、胸骨内、髄腔内、子宮内、静脈内、クモ膜下、嚢下、皮下、経粘膜、又は経気管投与を含む、目標作用部位に対する又はその部位と接続されている注射を伴う。

【０４８５】

本発明の医薬組成物の投与については、投薬量範囲は、一般に、対象の体重１キログラム当り約０．００１～１０ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）であり、及びさらに通常は０．００１

～０．５ｍｇ／ｋｇである。例示的投薬量は、体重１ｋｇ当り０．０１ｍｇ、体重１ｋｇ当り０．０３ｍｇ、体重０．０７ｍｇ、体重１ｋｇ当り０．９ｍｇ、若しくは体重１ｋｇ当り０．１ｍｇでありうる、又は０．０１～０．１ｍｇ／ｋｇの範囲内でありうる。例示的投薬レジメンは、１日１回若しくは２回の投与、又は週に１回若しくは２回の投与、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、１カ月に１回、２若しくは３カ月に１回、又は３～６カ月に１回である。投薬量は、熟練した医療専門家により、必要に応じて、特定の患者についての治療的有用性を最大にするように、選択及び再調整されうる。

【０４８６】

本発明の医薬組成物は、通常は、同じ患者に何度も投与されることになる。単一投薬量間の間隔は、例えば、２～５日、週１回、月１回、２～３カ月に１回、６カ月に１回、又は年１回でありうる。投与間の間隔は、対象又は患者における血中レベル又は他のマーカーの調節に基づき、不規則であることもある。本発明の組成物の投薬レジメンは、組成物の６回分の投薬量が２～４週間に１回投与される、体重１ｋｇ当り１ｍｇ又は体重１ｋｇ当り３ｍｇの静脈内投与、その後、３カ月に１回、体重１ｋｇ当り３ｍｇ又は体重１ｋｇ当り１ｍｇでの静脈内投与を含む。

【０４８７】

本発明の医薬組成物は、当技術分野において公知の様々な方法の１つ又は２つ以上を使用して、１又は２つ以上の投与経路によって投与することができる。当業者には理解されるであろうが、投与経路及び／又は投与方法は、所望の結果に依存して変わるであろう。本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物についての投与経路は、例えば、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄、又は他の非経口、例えば注射若しくは注入による、投与経路を含む。他の実施形態については、本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物を、非経口経路でない経路、例えば、局所、表皮又は粘膜投与経路により投与することができ、例えば、鼻腔内、経口、経膣、直腸、舌下又は局所投与することができる。

【０４８８】

本発明の治療用細胞標的化分子又は医薬組成物は、当技術分野において公知の様々な医療デバイスの１つ又は２つ以上で投与することができる。例えば、一実施形態では、本発明の医薬組成物を、無針皮下注射デバイスで投与することができる。本発明において有用な周知のインプラント及びモジュールの例が、当技術分野にあり、例えば、速度制御送達のための移植可能な微量注入ポンプ、皮膚を通して投与するためのデバイス、正確な注入速度で送達するための注入ポンプ、連続薬物送達のための移植可能な可変流量注入デバイス、及び浸透圧薬物送達システムを含む。これらの及び他のそのようなインプラント、送達システム、及びモジュールは、当業者に公知である。

【０４８９】

本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物を、単独で投与してもよく、又は１つ若しくは２つ以上の他の治療剤若しくは診断剤と組み合わせて投与してもよい。併用療法は、治療される特定の患者、疾患又は状態に基づいて選択される少なくとも１つの他の治療剤と組み合わせられた、本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を含みうる。他のそのような薬剤の例は、特に、細胞毒性抗がん若しくは化学療法剤、抗炎症若しくは抗増殖剤、抗微生物若しくは抗ウイルス剤、増殖因子、サイトカイン、鎮痛薬、治療活性小分子若しくはポリペプチド、単鎖抗体、古典的抗体若しくはその断片、又は１つ若しくは２つ以上のシグナル伝達経路を調節する核酸分子、及び補完することができる又は治療的若しくは発症予防的処置レジメンにおいて別様に有益でありうる同様の調節治療分子を含む。

【０４９０】

本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物での患者の治療は、好ましくは、標的とした細胞の細胞死、及び／又は標的とした細胞の増殖阻害をもたらす。したがって、本発明の細胞毒性細胞標的化分子、及びそれらを含む医薬組成物は、標的細胞を殺滅又は枯渇することが有益でありうる様々な病的障害、例えば、特に、がん、腫瘍、他の増殖異常、免疫障害、及び感染細胞を治療する方法において有用であるであろう。本発明は、細胞増殖を抑制するための、並びに新形成、過剰活性Ｂ細胞及び過剰活性Ｔ細胞を含む、細胞障害を治療

するための、方法を提供する。
【０４９１】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物を使用して、がん、腫瘍（悪性及び非悪性）、増殖異常、免疫障害、及び微生物感染症を治療又は予防することができる。さらなる態様では、上記のエクスビボでの方法を上記のインビボでの方法と組み合わせて、骨髄移植レシピエントにおける拒絶反応を治療又は予防する方法、及び免疫学的寛容を達成するための方法を提供することができる。
【０４９２】
ある特定の実施形態では、本発明は、ヒトなどの哺乳動物対象における悪性疾患又は新生物及び他の血液細胞関連がんを治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の細胞毒性細胞標的化分子又は医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。
【０４９３】
本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物には、例えば、望ましくないＴ細胞を除去する際の使用、移植片対宿主を治療するために免疫応答を調節する際の使用、抗ウイルス剤としての使用、抗微生物剤としての使用、及び望ましくない細胞型の移植組織を一掃する際の使用を含む、多様な応用がある。本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物は、一般に、抗新生物剤であり、これは、それらが、がん若しくは腫瘍細胞の増殖を阻害すること及び／又はそれらの死滅を引き起こすことにより、新生物細胞又は悪性細胞の発生、成熟又は拡散を治療及び／又は予防することができることを意味する。
【０４９４】
ある特定の実施形態では、本発明の細胞標的化分子又は医薬組成物は、例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫、ヒト免疫不全ウイルス関連疾患、アミロイドーシス、溶血性尿毒症症候群、多発動脈炎、敗血症性ショック、クローン病、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、乾癬、喘息、シェーグレン症候群、移植片対宿主病、移植片拒絶反応、糖尿病、血管炎、強皮症、及び全身性ループスエリテマトーデスなどの、Ｂ細胞媒介、形質細胞媒介又は抗体媒介疾患又は障害を治療するために使用される。
【０４９５】
別の態様では、本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物の、ある特定の実施形態は、抗微生物剤であり、これは、それらが、ウイルス、細菌、真菌、プリオン又は原虫により引き起こされるものなどの、微生物病原性感染症の獲得、発生又は結果を治療及び／又は予防することができることを意味する。
【０４９６】
Ｔ細胞又はＢ細胞により媒介される疾患又は状態の発症予防又は治療であって、患者におけるＴ細胞及び／又はＢ細胞の殺滅を目的として本発明の細胞標的化分子又はその医薬組成物を患者に投与することを含む発症予防又は治療は、本発明の範囲内である。この利用は、移植材料源、例えば、ヒト又は非ヒト源を問わず、骨髄移植、幹細胞移植、組織移植、又は臓器移植のための患者の準備又は前処置に適合する。
【０４９７】
本発明の細胞毒性細胞標的化分子又は医薬組成物を使用する宿主Ｔ細胞の標的化された細胞殺滅による移植片対宿主病の発症予防又は治療のための骨髄レシピエントを提供することは、本発明の範囲内である。
【０４９８】
本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物の、ある特定の実施形態を、がんを治療する方法に利用することができ、この方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本発明の細胞標的化分子及び／又は医薬組成物を投与することを含む。本発明の方法の、ある特定の実施形態では、治療されることになるがんは、骨がん（例えば、多発性骨髄腫又はユーイング肉腫）、乳がん、中枢／末梢神経系がん（例えば、脳がん、神経線維腫症、又は神経膠芽腫）、消化器がん（例えば、胃がん又は結腸直腸がん）、胚細胞がん（例えば、卵巣がん及び精巣がん）、腺がん（例えば、膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、唾液腺が

ん、又は甲状腺がん）、頭頸部がん（例えば、上咽頭がん、口腔がん、又は咽頭がん）、血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、又は骨髄腫）、腎臓・尿路がん（例えば、腎がん及び膀胱がん）、肝臓がん、肺／胸膜がん（例えば、中皮腫、小細胞肺癌、又は非小細胞肺癌）、前立腺がん、肉腫（例えば、血管肉腫、線維肉腫、カポジ肉腫、又は滑膜肉腫）、皮膚がん（例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、又はメラノーマ）、及び子宮がんからなる群から選択される。

【０４９９】

本発明の細胞標的化分子及び医薬組成物の、ある特定の実施形態を、免疫障害を治療する方法に利用することができ、この方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本発明の細胞標的化分子及び／又は医薬組成物を投与することを含む。本発明の方法の、ある特定の実施形態では、免疫障害は、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、クローン病、糖尿病、移植片拒絶反応、移植片体宿主病、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、ＨＩＶ関連疾患、ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、多発動脈炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎及び血管炎からなる群から選択される疾患に関連する炎症に関連している。

【０５００】

本発明のある特定の実施形態の中には、がん、腫瘍、他の増殖異常、免疫障害、及び／又は微生物感染症の治療又は予防のための医薬組成物又は医薬品の成分としての、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子の使用がある。例えば、患者の皮膚に症状が見つかる免疫障害を、炎症を軽減するために、そのような医薬品で治療することができる。別の例では、皮膚腫瘍を、腫瘍サイズを低下させるために又は腫瘍を完全に除去するために、そのような医薬品で治療することができる。

【０５０１】

本発明のある特定の細胞毒性細胞標的化分子及びそれらの組成物は、免疫破壊（immunolesioning）及びニューロントレーシングなどの、分子脳外科応用に使用することができる。例えば、標的化ドメインは、神経回路特異的Ｇタンパク質共役型受容体などの、ニューロン表面受容体に結合することにより特異的神経細胞型を標的とする、神経伝達物質及び神経ペプチドなどの、様々なリガンドから選択してもよく、又はそれらに由来してもよい。同様に、標的化ドメインは、ニューロン表面受容体に結合する抗体から選択してもよく、又はそれらに由来してもよい。ある特定の志賀毒素エフェクターポリペプチドは、それら自体の逆行軸索輸送を強固に指示するため、本発明のある特定の細胞標的化分子を使用して、細胞体から離れた細胞毒性タンパク質注射部位で細胞外標的を発現するニューロンを殺滅することができる。神経細胞型を特異的に標的とする、本発明のこれらの標的化された細胞毒性分子は、神経科学研究において、例えば、知覚の機序を解明するために、並びにパーキンソン病及びアルツハイマー病などの神経変性疾患のモデルシステムを作出するために使用される。

【０５０２】

本発明の特定の実施形態の中には、新生物細胞及び／又は免疫細胞型の内部を標識又は検出するために、本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子、医薬組成物及び／又は診断用組成物を使用する方法がある。この方法は、特異的細胞型に侵入し、検出のために標識しようとしている特異的細胞型の内部区画への細胞内逆行輸送による細胞内の経路を決定する、本発明のある特定の細胞標的化分子の能力に基づきうる。これを、患者体内の生体内原位置の細胞に対して、又は生物から除去した細胞及び組織、例えば、生検試料に対して行うことができる。

【０５０３】

本発明のある特定の実施形態の中には、疾患、状態及び／又は障害に関する情報収集を目的として細胞型の存在を検出ために本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子、医薬組成物、及び／又は診断用組成物を使用する方法がある。この方法は、本発明の細胞標的化分子の診断的に十分な量と細胞を接触させて、アッセイ又は診断技術により分子を検出するステップを含む。句「診断的に十分な量」は、利用される特定のアッ

セイ又は診断技術による情報収集のために妥当な検出及び正確な測定を行える量を指す。一般に、全生物のインビボでの診断使用のための診断的に十分な量は、１対象につき、対象１ｋｇ当り、検出促進剤が連結された本発明の細胞標的化分子０．００１～１０ミリグラムの非累積用量であるであろう。通常、これらの情報収集方法において使用される本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド又は細胞標的化分子の量は、可能な限り低い量であろうが、それでも診断的に十分な量であることを条件とする。例えば、生物におけるインビボでの検出のために、対象に投与される本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子物又は医薬組成物の量は、実行可能な限り低いであろう。

【０５０４】

検出促進剤と組合せられた本発明の細胞標的化分子の細胞型特異的標的化は、本発明の分子の結合領域の細胞外標的生体分子と物理的にカップリングされている細胞の検出及びイメージング方法をもたらす。本発明の細胞標的化分子を使用する細胞のイメージングは、当技術分野において公知の任意の適切な技術により、インビトロで又はインビボで行うことができる。生物の全身イメージングを含む、当技術分野において公知の様々な方法を使用して、又は生物から採取した試料をエクスビボで使用して、診断情報を収集することができる。本書において使用される用語「試料」は、任意の数の物、これらに限定されないが、流体、例えば、血液、尿、血清、リンパ液、唾液、肛門分泌液、膣分泌液及び精液、並びに生検手順により得られる組織を指す。例えば、様々な検出促進剤を、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）、光学的方法（例えば、ダイレクト、蛍光及び生物発光イメージング）、ポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）、単一光子放射型コンピューター断層撮影（ＳＰＥＣＴ）、超音波、Ｘ線コンピューター断層撮影、及び前述のものの組合せなどの技術による、インビボでの非侵襲的腫瘍イメージングに利用することができる（総説については、例えば、Kaur S et al., Cancer Lett 315: 97-111 (2012)を参照されたい）。

【０５０５】

本発明のある特定の実施形態の中には、血液細胞、がん細胞、腫瘍細胞、感染細胞及び／又は免疫細胞の内部を標識又は検出するための診断用組成物に本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、細胞標的化分子又は医薬組成物を使用する方法がある（例えば、Koyama Y et al., Clin Cancer Res 13: 2936-45 (2007)；Ogawa M et al., Cancer Res 69: 1268-72 (2009)；Yang L et al., Small 5: 235-43 (2009)を参照されたい）。特異的細胞型に侵入し、細胞内逆行輸送による細胞内の経路を決定する本発明のある特定の細胞標的化分子の能力に基づいて、特異的細胞型の内部区画が、検出のために標識される。これを、患者体内の生体内原位置の細胞に対して、又は生物から除去した細胞及び組織、例えば、生検試料に対して行うことができる。

【０５０６】

本発明の診断用組成物を使用して、疾患、障害又は状態を、本発明の関連医薬組成物により治療できる可能があると特徴付けることができる。本発明のある特定の物の組成物を使用して、本書に記載されるような本発明の化合物、組成物若しくは関連方法を使用する治療戦略又は本発明の送達デバイスの使用によく適している治療戦略に応答する群に患者が属するかどうかを判定することができる

【０５０７】

本発明の診断用組成物を、疾患、例えばがんが検出された後に使用してそれをよりよく特徴付けること、例えば、遠隔転移、不均一性、及びがんの進行度をモニターすることができる。疾患、障害又は感染症の表現型評定は、治療決定中の予想及び予測に役立ちうる。疾患再発の際に、本発明のある特定の方法を使用して、局所性の問題であるのか、全身性の問題であるのかを判定することができる。

【０５０８】

本発明の診断用組成物を使用して、治療の種類、例えば、小分子薬、生物学的製剤、又は細胞療法を問わず、治療に対する応答を評定することができる。例えば、本発明の診断法の、ある特定の実施形態を使用して、腫瘍サイズの変化を測定すること、数及び分布を含む、抗原陽性細胞集団の変化を測定すること、又は既に患者に投与した治療により標的と

された抗原以外の、異なるマーカーをモニタリングすることができる（例えば、Smith-Jones P et al., Nat. Biotechnol 22: 701-6 (2004)；Evans M et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 108: 9578-82 (2011)を参照されたい）。

【０５０９】

細胞型の存在を検出するために使用される方法の、ある特定の実施形態を使用して、例えば、骨がん（例えば、多発性骨髄腫又はユーイング肉腫）、乳がん、中枢／末梢神経系がん（例えば、脳がん、神経線維腫症、又は神経膠芽腫）、消化器がん（例えば、胃がん又は結腸直腸がん）、胚細胞がん（例えば、卵巣がん及び精巣がん）、腺がん（例えば、膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、唾液腺がん、又は甲状腺がん）、頭頸部がん（例えば、上咽頭がん、口腔がん、又は咽頭がん）、血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、又は骨髄腫）、腎臓・尿路がん（例えば、腎がん及び膀胱がん）、肝臓がん、肺／胸膜がん（例えば、中皮腫、小細胞肺癌、又は非小細胞肺癌）、前立腺がん、肉腫（例えば、血管肉腫、線維肉腫、カポジ肉腫、又は滑膜肉腫）、皮膚がん（例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、又はメラノーマ）、子宮がん、ＡＩＤＳ、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、喘息、自閉症、心臓発生、クローン病、糖尿病、エリテマトーデス、胃炎、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、溶血性尿毒症症候群、ＨＩＶ関連疾患、ループスエリテマトーデス、リンパ増殖性障害（移植後リンパ増殖性障害を含む）、多発性硬化症、重症筋無力症、神経炎症、多発動脈炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強皮症、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、全身性ループスエリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、血管炎、細胞増殖、炎症、白血球活性化、白血球接着、白血球走化性、白血球成熟、白血球遊走、ニューロン分化、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ球性白血病／リンパ腫（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病、急性骨髄系白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ－ＢＰ）、慢性骨髄系白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病（ＨＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ形質細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（ＭＭ）、ナチュラルキラー細胞白血病、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（nodal marginal B-cell lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、形質細胞白血病、形質細胞腫、原発性滲出性リンパ腫、前リンパ球性白血病、前骨髄球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）、重鎖病、単クローン性免疫グロブリン血症、単クローン性免疫グロブリン沈着症、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、くすぶり型多発性骨髄腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症などの、疾患、障害及び状態に関する情報を収集することができる。

【０５１０】

本発明は、上述のポリペプチドを含み、ある特定の細胞型に特異的に標的化することができる、１）本発明の志賀毒素エフェクターポリペプチド、２）本発明の細胞標的化分子、及び３）本発明の細胞毒性細胞標的化分子についての以下の非限定的な例により、さらに例証される。

［実施例］

【０５１１】

以下の実施例は、本発明のある特定の実施形態を実証するものである。しかし、これらの実施例は、例証を目的としたものに過ぎず、本発明の条件及び範囲に関して完全に確定的であるように意図されたものでも、そのように見なされるべきものでもないことを、理解されたい。以下の実施例における実験は、別段の詳細な説明がある場合を除き、当業者にとって周知であり、通例である、標準的技術を使用して行った。

【０５１２】

ユニークなアミノ酸残基に基づく部位特異的コンジュゲーション戦略は、例えば、改変されたシステイン残基、非天然アミノ酸残基、及び／又は酵素的コンジュゲーションを使用する戦略などの、コンジュゲーション反応の産物の均一性を制御するのに役立ちうる。ユ

ニークなコンジュゲーション部位を使用することにより、不均一性を最小にすることができ、結果として得られる組成物は、バッチ間の一貫性がより高くなり、予測通りの特性を有する。

【０５１３】

これらの実施例は、各々が、様々な分子との部位特異的コンジュゲーションのためのアミノ酸残基、例えば、志賀毒素エフェクターポリペプチド又は志賀毒素エフェクターポリペプチド足場中のユニークな遊離システイン又はリジン残基などを、ユニークな遊離システイン又はリジン残基が、異所性の位置にあるのか、天然に存在する位置にあるのかに関わらず含む、様々な分子の生成及び試験を説明するものである。ある特定の実施例では、志賀毒素エフェクターポリペプチドを、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレットに記載されているように脱免疫化する。ある特定の実施例では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレットに記載されているような、埋め込まれた異種のＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープを含む。ある特定の実施例では、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットに記載されているように、ある特定の分子の成分としての志賀毒素エフェクターポリペプチドにプロテアーゼ切断感受性の低下をもたらす破壊されたフーリン切断モチーフを志賀毒素Ａ１断片由来の領域のカルボキシ末端に含む。ある特定の実施例では、国際公開第２０１６／１９６３４４号パンフレットに記載されているように、志賀毒素エフェクターポリペプチドを脱免疫化し、志賀毒素エフェクターポリペプチドは、埋め込まれた異種のＣＤ８＋Ｔ細胞エピトープを含み、志賀毒素Ａ１断片のカルボキシ末端に破壊されたフーリン切断モチーフを含む。

【０５１４】

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチドを、本発明の例示的な細胞標的化分子の成分としての志賀毒素エフェクター機能の保持について試験した。細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分による強力な細胞毒性の保持は、志賀毒素エフェクターポリペプチドが、ある特定の、最小レベルの、サイトゾルへの逆行性の細胞内の経路決定を保持することを含意する。例示的な細胞標的化分子中の遊離システイン残基の存在を、細胞標的化タンパク質単量体を連結する分子間ジスルフィド結合の形成により実証した。

【０５１５】

志賀毒素Ａサブユニットエフェクター足場中の遊離システイン残基及び／又はユニークなリジン残基の存在は、様々な分子を制御された様式で志賀毒素エフェクターポリペプチド足場の特異的残基と連結させるための適用可能な結合点をもたらす。そのような連結される分子は、（１）細胞標的化剤、（２）細胞標的化、タンパク質性分子、（３）遊離制御のためのものを含む、細胞内送達用に設計されたカーゴ、並びに／又は（４）例えば、脊椎動物体内での半減期を延長する及び／若しくは足場の免疫原性部分を隠蔽する生物学的不活性部分構造などの、細胞外機能を有する薬剤でありうる。志賀毒素Ａサブユニットエフェクターを含む細胞標的化分子のカーゴ（例えば、細胞毒性「ペイロード」）とのコンジュゲーションにより、標的細胞の内部位置へのカーゴ又は「ペイロード」の標的送達が可能になる。カーゴの例は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、核酸複合体、酵素、タンパク質、ペプチド、蛍光タンパク質又はペプチド、及び細胞毒性小分子を含む。ある特定の実施例は、標準的技術を使用して、例えば、ペプチド、核酸、タンパク質、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤、抗生物質及び／又は検出促進剤などの、カーゴとコンジュゲートさせた異所性システイン残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、例示的な細胞標的化分子を示す。

【実施例１】

【０５１６】

部位特異的コンジュゲーションのためのシステイン残基を含む本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド

この実施例では、１つの異所性システイン残基を各々が含む、本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）－バリアント（

ここで、Ｃｙｓ（ｐ）は、ユニークな位置における改変されたシステイン残基を表す））を、本発明の例示的な細胞標的化分子の成分として生成し、試験した。

【０５１７】

Ａ．アミノ酸残基置換による遊離システイン残基の付加による本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチドの構築

このセクションは、１つの異所性システイン残基を各々が含む志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、様々な足場の生成を説明する。異所性システイン残基を、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させない遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入した。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）－バリアント：：ｓｃＦｖ（ｎ））を生成した。

【０５１８】

この実施例では、１つの異所性システイン残基を有する志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを各々が含む細胞標的化分子を生成し、試験した。これらの細胞標的化分子各々は、細胞外標的生体分子と高い親和性で結合することができるポリペプチドを含む、細胞標的化、免疫グロブリン型、結合領域を含んだ。

【０５１９】

この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、内在性システイン残基のみを除去するための置換Ｃ２４２Ｓを含む、志賀様毒素のＡ１断片（ＳＬＴ－１Ａ１）（配列番号４）である。２４２位におけるシステインのセリンへの変異（Ｃ２４２Ｓ）は、Ａ１断片の触媒活性に対して明確な作用を及ぼさなかった。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々が１つの異所性システイン残基を有し、他のシステイン残基を有さない、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（例えば、表１を参照されたい）。表１に記載する、正確に１つの異所性システイン残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、配列番号５～８４を参照されたい）を含む細胞標的化分子（例えば、配列番号７７３～７８３を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、下で説明する実験の１つ又は２つ以上で試験した。

【０５２０】

【表３】

表 1. 志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入した異所性のシステイン残基

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド	システイン置換	配列バリアント (SLT-1A-Cys(p)-バリアント))
SLT-1A-Cys1	K1C	配列番号 5、15、25、35、45、55、65、75、85、95、105、及び 115
SLT-1A-Cys2	S8C	配列番号 6、16、26、36、46、56、66、76、86、96、106、及び 116
SLT-1A-Cys3	S16C	配列番号 7、17、27、37、47、57、67、77、87、97、107、及び 117
SLT-1A-Cys4	S22C	配列番号 8、18、28、38、48、58、68、78、88、98、108、及び 118
SLT-1A-Cys5	S33C	配列番号 9、19、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、及び 1101
SLT-1A-Cys6	S43C	配列番号 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、及び 120
SLT-1A-Cys7	S45C	配列番号 11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、及び 1102
SLT-1A-Cys8	S146C	配列番号 12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、及び 1103
SLT-1A-Cys9	S186C	配列番号 13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、123、及び 1104
SLT-1A-Cys10	V54C	配列番号 14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、及び 124

【０５２１】

Ｂ．志賀毒素機能の保持についての志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドの試験

志賀毒素エフェクターポリペプチド及びそれらを含む分子を、当業者に公知の技術を使用して志賀毒素機能について試験することができる（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開２０１６０１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）。例示的な細胞標的化分子を、志賀毒素Ａサブユニット機能について試験した。分析した志賀毒素Ａサブユニット機能は、触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定であった。

【０５２２】

１．志賀毒素触媒活性、及びリボソーム機能を阻害する能力の試験

例示的な細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の触媒活性を、リボソーム阻害アッセイを使用して試験した。本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号９、１１及び１４）を含む例示的な細胞標的化分子についての触媒活性を

試験した。

【０５２３】

この実施例の例示的な細胞標的化分子のリボソーム不活性化能力は、ＴＮＴ（登録商標）Ｑｕｉｃｋ Ｃｏｕｐｌｅｄ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ／Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｌ１１７０、Promega社、Madison、WI、U.S.）に基づく、無細胞の、インビトロでの、タンパク質翻訳アッセイを使用して判定した。リボソーム活性反応を、製造業者の使用説明書に従って準備した。試験することになる細胞標的化分子の１０倍希釈系列を、適切な緩衝剤で調製し、一連の同一ＴＮＴ反応混合物を希釈度ごとに生成した。希釈系列の各試料を、Luciferase T7 Control DNA（L4821、Promega社、Madison, WI, U.S.）とともに各々のＴＮＴ反応混合物と合わせた。被検試料を１．５時間、摂氏３０度（℃）でインキュベートした。インキュベーション後、Luciferase Assay Reagent（E1483、Promega社、Madison, WI, U.S.）を全ての被検試料に添加し、存在するルシフェラーゼタンパク質の量を製造業者の使用説明書に従って発光により測定した。陽性対照を試験した：野生型志賀毒素Ａ１断片（（ＳＬＴ－１Ａ１－ＷＴ）（配列番号８３０）。この無細胞の、インビトロでの、タンパク質翻訳アッセイを使用して、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８２）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１０：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８３）のリボソーム不活性化能力を判定した。

【０５２４】

翻訳阻害レベルは、相対発光単位（ＲＬＵ，relative luminescence unit）に対する全タンパク質の対数変換濃度の非線形回帰解析により決定した。Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ社、San Diego、CA、U.S.）を使用し、用量－応答－阻害という見出しの下にある、応答に対する対数（阻害）のＰｒｉｓｍソフトウェア関数（３変数）［Y=最低値+((最高値-最低値)/(1+10^(X-LogIC$_{50}$)))］を使用して、半最大阻害濃度（ＩＣ５０）値を試料ごとに算出した。１回又は２回以上の実験から各細胞標的化分子のＩＣ５０値を計算した。それらを表２にピコモル濃度（ｐＭ）で示す。このアッセイでは、タンパク質合成阻害の測定値は、志賀毒素エフェクターポリペプチド触媒活性の１つの測定基準である、試料分子のリボソーム不活性化活性を表す。参照分子の１０倍以内のＩＣ５０を示すいずれの分子も、本書では、参照分子に匹敵するリボソーム阻害活性を示すと見なす。実施例で報告する場合、参照分子により示されるＩＣ５０の１０パーセント未満又は以内のＩＣ５０を示す分子を、参照分子と同等のリボソーム阻害活性を示すと見なす。

【０５２５】

【表４】

表 2. 例示的な細胞標的化分子のリボソーム阻害活性

試験した分子	システイン位置	リボソーム阻害 IC_{50} (pM)
SLT-1A-Cys5::scFv1 (配列番号 781)	C33	190
SLT-1A-Cys7::scFv1 (配列番号 782)	C45	109
SLT-1A-Cys10::scFv1 (配列番号 783)	C54	78
SLT-1A1-WT (野生型) (配列番号 830)	なし	185

【０５２６】

細胞標的化分子に関して試験した全ての志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）のリボソーム不活性化活性は、野生型志賀毒素Ａ１断片の触媒活性と同等

であった（表２）。表２に示した通り、配列番号７８１、７８２及び７８３を含むか又はこれらからなる例示的な細胞標的化分子は、野生型志賀毒素Ａ１断片（配列番号８３０）からなる単離された志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドの陽性対照と同等の強力なリボソーム阻害を示した。このアッセイの結果は、本発明の複数の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号９、１１及び１４）が、細胞標的化分子に関して、単一の内在性システイン残基を２４２位に含む野生型志賀毒素エフェクターポリペプチドの活性と同等の触媒活性を示すことを示した（表２）。他の実験では、２４２位の内在性システイン残基である、システイン残基を有さない、又は単一の遊離システイン残基のみを有する、志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、野生型ＳＬＴ－１Ａ１（配列番号１のアミノ酸１～２５１））の変異を含む細胞標的化分子が、互いの活性に匹敵する、及び野生型志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号１のアミノ酸１～２５１）を含む細胞標的化分子の活性に匹敵する、触媒活性を示すことを実証した。

【０５２７】

２．本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性の試験

例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性の作用強度及び特異性を試験して、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の機能を評定した。志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｐ）を各々が含む例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイ（「細胞殺滅アッセイ」）を使用して判定した。例示的な細胞標的化分子の細胞毒性を、結合領域ｓｃＦｖ１、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ３及び／又はｓｃＦｖ４の標的などの適切な細胞外標的生体分子の有意な量を細胞表面で発現する細胞を使用して判定した。この実施例で使用した細胞は、ＡＴＣＣ（Manassas VA、U.S.）、米国国立がん研究所（National Cancer Institute of the U.S.）（Frederick、MD、U.S.）、及び／又はＤＳＺＭ（Braunschweig、DE）から入手可能な、不死化、ヒト腫瘍細胞であった。下で言及する細胞は、ＨＣＣ－１９５４、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、Ｈ９２９、ＳＴ４８６、Ｌ１２３６、ＨＣＣ８２７、Ｄａｕｄｉ、ＨＤＬＭ－２、及びＵ－２６６、又はより単純に、それぞれ、細胞株Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ及びＩであった。各細胞標的化分子の結合領域の標的生体分子に対して陽性の標的生体分子と陰性の標的生体分子の両方を含む細胞殺滅アッセイを使用して、ある特定の細胞標的化分子を試験した。

【０５２８】

細胞毒性アッセイは、次のように行った。ある特定のヒト腫瘍細胞株を３８４ウェルプレートの２０μＬ細胞培養培地に播種した（概して、接着細胞については１ウェル当たり細胞２×１０^{3}個で細胞標的化分子添加の前日に播種した、又は浮遊細胞については１ウェル当たり細胞７．５×１０^{3}個で細胞標的化分子添加と同じ日に播種した）。試験する分子の１０倍系列希釈物を適切な緩衝剤で調製し、５μＬの希釈物又は緩衝剤対照を播種細胞に添加した。細胞培養培地のみを含有する対照ウェルをベースライン補正に使用した。細胞試料を細胞標的化分子とともに又は緩衝剤のみとともに３又は５日間、３７℃で、５％二酸化炭素（CO_2）雰囲気で、インキュベートした。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ又はＲｅａｌＴｉｍｅ－Ｇｌｏ（登録商標）ＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Promega社、Madison、WI、U.S.）を製造業者の使用説明書に従って使用し、発光の読出し情報を使用して、総細胞生存数又は生存パーセントを決定した。

【０５２９】

実験ウェルの生存パーセントは、次の等式を使用して算出した：（試験RLU-平均培地RLU）÷（平均細胞RLU-平均培地RLU）×100。Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ社、San Diego、CA、U.S.）で細胞標的化分子タンパク質濃度の対数を生存パーセントに対してプロットし、ｌｏｇ（阻害剤）対応答（３変数）解析及びｌｏｇ（阻害剤）対正規化応答解析を使用して、被験分子の半最大細胞毒性濃度（ＣＤ５０）を決定した。試験した各分子のＣＤ５０値を、可能な場合、算出し、表３に示した。試験した濃度についての曲線の形状に基づいてＣＤ５０値を算出できなかった場合には、最大ＣＤ５０値は、試

験した最大値を超える、例えば、試験した最高試料濃度、例えば１００又は２００ナノモル濃度（ｎＭ）で細胞の５０％を殺滅しなかった試料については１００ナノモル濃度より高い（「＞１００ｎＭ」）又は２００ナノモル濃度より高い（「＞２００ｎＭ」）、と記した。一部の実験では、細胞標的化分子の最大濃度で処理した生体分子標的陰性細胞は、緩衝剤だけの対照と比較して生存率のいかなる変化も示さなかった。本書において実施例で報告する場合、参照分子により示されるＣＤ５０の１０倍以内のＣＤ５０を示す分子は、その参照分子に匹敵する細胞毒性性を示すと見なす。生体分子標的陽性細胞集団に対して、同じ結合領域と、いかなるシステイン残基も欠いている関連志賀毒素エフェクターポリペプチド成分とを含む参照分子の１００倍～１０倍以内のＣＤ５０を示した細胞標的化分子を、本書では、「弱毒化されている」が活性と言う。例示的な細胞標的化分子についてのＣＤ５０値を表３に示し、関連する細胞殺滅アッセイデータを図２～３に示す。この実施例において細胞毒性活性について試験した分子は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８２）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１０：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７８０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ３－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）、ＳＬＴ－１Ａ１－ＷＴ（配列番号８３０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１－Ｃ２４２：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３９）を含むか又はこれらからなる細胞標的化分子を含んだ。

【０５３０】

【表５】

表 3. 例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性

試験した分子	SLT-1A システイン位置	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)
実験 1					
SLT-1A-Cys5::scFv1	C33	細胞株 A (陽性)	0.67	細胞株 B (陰性)	> 200 nM
SLT-1A-Cys7::scFv1	C45	細胞株 A (陽性)	0.44	細胞株 B (陰性)	> 200 nM
SLT-1A-Cys10::scFv1	C54	細胞株 A (陽性)	0.42	細胞株 B (陰性)	> 200 nM
SLT-1A1-WT	C242	細胞株 A (n/a)	373.00	細胞株 B (n/a)	> 200 nM
実験 2					
SLT-1A-Cys2-D1::scFv2	C8	細胞株 C (陽性)	0.0023	細胞株 D (陽性)	0.0074
SLT-1A-Cys6-D1::scFv2	C43	細胞株 C (陽性)	0.0041	細胞株 D (陽性)	0.0588
SLT-1A-Cys7-D1::scFv2	C45	細胞株 C (陽性)	0.0012	細胞株 D (陽性)	0.0063
SLT-1A-Cys8-D1::scFv2	C146	細胞株 C (陽性)	0.0010	細胞株 D (陽性)	0.0038
SLT-1A-Cys9-D1::scFv2	C186	細胞株 C (陽性)	0.0046	細胞株 D (陽性)	0.0176
SLT-1A-D1::scFv2	none	細胞株 C (陽性)	0.0026	細胞株 D (陽性)	0.0073
SLT-1A-D1	none	細胞株 C (n/a)	> 100 nM	細胞株 D (n/a)	> 100 nM
実験 3					
SLT-1A-Cys2-D1::scFv3	C8	細胞株 E (陽性)	54.8		
SLT-1A-Cys3-D1::scFv3	C16	細胞株 E (陽性)	34.8		
SLT-1A-Cys5-D1::scFv3	C33	細胞株 E (陽性)	17.4		
SLT-1A-D1-C242::scFv3	C242	細胞株 E (陽性)	40.3		
SLT-1A-D1::scFv3	none	細胞株 E (陽性)	55.7		

* 「n/a」は、試験した分子を標的化しなかったため、特定の標的生体分子の存在又は非存在が関係ないことを示す。

【０５３１】

ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８２）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１０：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７８０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ３－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：

ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）により表される本発明の例示的な細胞標的化分子は、各々、標的陽性細胞に対して毒性であり、一般に、１００ｎＭ未満のＣＤ５０値を示した。表３で報告した結果は、志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５（配列番号９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７（配列番号１１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１０（配列番号１４）のいずれかを含む細胞標的化分子が、試験した細胞株に依存して一般に１００ｎＭ～５マイクロモル濃度（μＭ）未満のＣＤ５０値を伴う作用強度で、標的陽性細胞に対して細胞毒性であったことを示す（表３；図２～３を参照されたい）。細胞標的化分子の成分として試験した志賀毒素エフェクターポリペプチドの多くについての細胞毒性は、関連細胞標的化分子（配列番号８３７）の成分としての関連志賀毒素エフェクターポリペプチド（いかなるシステイン残基も欠いている（配列番号８３１）か、又は２４２位に内在性システインを有する（配列番号８３２）、どちらか）の細胞毒性に匹敵した（表３；図２～３）。

【０５３２】

図２は、本発明の３つの異なる例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８２）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ１０：：ｓｃＦｖ１（配列番号７８３）により示された標的陽性細胞に対する強力な細胞毒性活性を、標的化されていないＳＬＴ－１Ａ１－ＷＴ単独（配列番号８３０）と比較して（上のパネル）、及び標的陰性細胞に対するそれらの活性と比較して（下のパネル）を示す。

【０５３３】

図３は、本発明の３つの異なる例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）により示された細胞毒性活性を示すものであり、図３に示した細胞毒性活性は、いかなるシステイン残基も欠いている志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号８３１）を含む関連細胞標的化分子（ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）により提示された活性に匹敵した。

【０５３４】

所与の細胞標的化分子の細胞毒性活性の特異性は、細胞標的化分子の結合領域の標的生体分子の有意な量を発現する細胞（標的陽性細胞）に対する細胞殺滅活性を、いかなる細胞表面とも物理的にカップリングされている、細胞に標的化された分子の結合領域のいかなる標的生体分子のいかなる有意な量も有さない細胞（標的陰性細胞）に対する細胞殺滅活性と比較することにより、判定することができる。これは、分析した細胞標的化分子の標的生体分子の細胞表面発現について陽性であった細胞集団に対する所与の細胞標的化分子のＣＤ５０値を、分析した分子のいかなる標的生体分子の細胞表面発現についても陰性であった細胞集団に対する同じ分子のＣＤ５０値と比較することにより遂行した。

【０５３５】

上で説明し、表３及び図２～３に示した、細胞殺滅アッセイの結果は、触媒活性の志賀毒素Ａサブユニット機能、真核生物リボソームの触媒不活性化、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの推定自律細胞内経路決定を、有意に損なうことなく、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチド足場への様々な異所性システイン残基の導入が可能であることを示した。

【実施例２】

【０５３６】

毒素エフェクター領域の外部に遊離システイン残基を含む本発明の例示的な細胞標的化分子
この実施例では、いずれかの毒素エフェクター領域の外部に１つの遊離システイン残基を各々が含む本発明の例示的な細胞標的化分子を生成し、試験した。

【０５３７】

Ａ．全ての志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の外部に遊離システイン残基を含む本発明の例示的な細胞標的化分子の構築

このセクションは、遊離システイン残基を含む様々な細胞標的化分子の生成を説明する。標準的技術を使用して、システイン残基を、細胞標的化タンパク質中のアミノ酸残基の総数を変化させない遺伝的にコードされた置換として、細胞標的化タンパク質に改変により導入した。この実施例では、試験した各細胞標的化分子は、細胞外標的生体分子と高い親和性で結合することができるポリペプチドを含む、細胞標的化、免疫グロブリン型、結合領域を含んだ（表４を参照されたい）。当業者に公知の及び／又は以前に記載されたような標準的技術（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、及び国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）を使用して、例えばＣａｐｔｏ（商標）－Ｌ（GE Healthcare社、Marlborough、MA、U.S.）を使用して、これらの細胞標的化分子のタンパク質発現及び精製を行った。

【０５３８】

【表６】

表 4. 細胞標的化タンパク質に改変により導入した遊離システイン残基

細胞標的化分子成分	遊離システイン位置	成分を伴う例示的な細胞標的化分子
リンカー-Cys1 (配列番号 757)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	配列番号 803–806
リンカー-Cys2 (配列番号 758)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
リンカー-Cys3 (配列番号 759)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
リンカー-Cys4 (配列番号 760)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
scFv-リンカー-Cys1 (配列番号 769)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	配列番号 807–808
scFv-リンカー-Cys2 (配列番号 770)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	配列番号 809–811
scFv-リンカー-Cys3 (配列番号 771)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	
scFv-リンカー-Cys4 (配列番号 772)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	
scFv(n)-Cys-C2	結合領域の C 末端から 2 つ目の残基	配列番号 812–815
V_HH(n)-Cys-C2	結合領域の C 末端から 2 つ目の残基	配列番号 816–817

【０５３９】

Ｂ．本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性の試験

本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性の作用強度及び特異性を試験して、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の機能性を評定した。リンカー－Ｃｙｓ（ｐ）、ｓｃＦｖ（ｎ）－リンカー－Ｃｙｓ（ｐ）、又はｓｃＦｖ（ｎ）－Ｃｙｓ（ｐ）成分の１つを各々が含む例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性を、実施例１（上記）で説明した細胞殺滅アッセイを使用して判定した。ｓｃＦｖ２の適切な細胞外標的生体分子の有意な量を細胞表面で発現する細胞を使用して、例示的な細胞標的化分子の細胞毒性を判定した。細胞毒性アッセイを使用して、試験した各分子のＣＤ５０値を算出した（表５）。

関連する細胞殺滅アッセイデータを図４に示す。試験した濃度についての曲線の形状に基づいてＣＤ５０値を算出できなかった場合には、最大ＣＤ５０値は、試験した最大値を超える、例えば、試験した最高試料濃度、例えば１００ｎＭで細胞の５０％を殺滅しなかった試料については１００ｎＭより高い（「＞１００ｎＭ」）、と記した。例えば、配列番号８０３、８０７及び８１２を含むか又はそれらからなる細胞標的化分子などの、本発明の例示的な細胞標的化分子について、細胞毒性活性を試験した。

【０５４０】

【表７】

表 5. 例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性

試験した分子	遊離システインの位置	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)
SLT-1A-D1::リンカー-Cys1::scFv2 (配列番号 803)	毒素エフェクターと結合領域の間	細胞株 C (陽性)	0.0006	細胞株 D (陽性)	0.0089
SLT-1A-D1::scFv2-リンカー-Cys1 (配列番号 807)	scFv2 の可変ドメイン間	細胞株 C (陽性)	0.0038	細胞株 D (陽性)	0.0273
SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2 (配列番号 812)	scFv2 の可変ドメイン内	細胞株 C (陽性)	0.0002	細胞株 D (陽性)	0.002
SLT-1A-D1::scFv2 (配列番号 838)	なし	細胞株 C (陽性)	0.0026	細胞株 D (陽性)	0.0073
SLT-1A-D1 (配列番号 831)	なし	細胞株 C (n/a)	> 100 nM	細胞株 D (n/a)	> 100 nM

【０５４１】

表５及び図４は、いずれか志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の外部に遊離システイン残基を含む細胞標的化分子の例（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２））からの実験結果を示す。ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２）の細胞毒性活性は、その志賀毒素エフェクターポリペプチド成分中のいかなるシステイン残基も欠いている親分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）の活性に匹敵した。表５で報告した結果は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２を含むか又はそれらからなる細胞標的化分子が全て、３０ｐＭ未満のＣＤ５０値で、標的陽性細胞に対して細胞毒性であったことを示す。これらの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分（ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３１））の細胞毒性は、陽性対照、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３７）の成分と同一の志賀毒素エフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３１））の細胞毒性に匹敵した（表５；図４を参照されたい）。

【実施例３】

【０５４２】
精製細胞標的化分子の分子間ジスルフィド結合についての試験
当業者に公知の通例の方法を使用して、この実施例の、ある特定の例示的な細胞標的化分子を、産生し、精製し、次いで、分子間ジスルフィド結合について分析した。この実施例において試験した細胞標的化分子は、単一の遊離システイン残基を含むもの、例えば、＃１）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１－Ｃ２４２：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３８）、＃２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、＃３）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７８０）、＃４）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ３－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７９）、＃５）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、＃６）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、＃７）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、＃８）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、＃９）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）、＃１０）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、＃１１）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及び＃１２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２）、並びに様々な対照として使用した他の細胞標的化分子、例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３９）を含んだ。
【０５４３】
例示的な細胞標的化分子調製物をドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）により分析した。例示的な細胞標的化分子及び参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ（ｎ）を、等しい濃度で、反復、４～２０％、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（Lonza社、Basel、CH）にロードし、変性条件下、又は変性及び還元条件下で電気泳動させた。得られたゲルを、クマシー染色により、ジスルフィド結合形成を示す分子間会合について分析した（図５及び６に示す）。
【０５４４】
図５～６中、左側は、還元及び変性条件下で泳動させた、クマシー染色ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示し、右側は、非還元、変性条件下で泳動させた、反復クマシー染色ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示す。図の説明文に、反復ゲルの各レーンにロードして泳動させた試料を列挙する。「ＭＷマーカー」と記された第一のレーンは、タンパク質分子量ラダーの泳動パターンを示し、各ラダータンパク質バンドの近似サイズが、キロダルトン（ｋＤａ）で表示されている。
【０５４５】
図５中の２～６の番号を付けたレーンにロードして泳動させた試料が、図の説明文に示されている：＃２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３９）、＃３）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１－Ｃ２４２：：ｓｃＦｖ３（配列番号８３７）、＃４）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、＃５）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ３－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７９）、及び＃６）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７８０）。
【０５４６】
図６中の、２～１０の番号を付けたレーンにロードして泳動させた試料が、図の説明文に示されている：＃２）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）、＃３）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、＃４）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、＃５）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）、＃６）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、＃７）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、＃８）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２）、＃９）ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、及び＃１０）ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）。

【０５４７】
この分析の及び図５～６に示したような結果は、分子間ジスルフィド結合に基づく多量体形成が、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ３（配列番号７７８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ６－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７６）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７７）に関する試料で起ったことであった。加えて、ある特定の細胞標的化分子のトランケーションが分析した試料の一部に認められた。トランケーションのサイズは、精製中間体の予想サイズと一致する。
【０５４８】
精製した例示的な細胞標的化分子間で形成された分子間会合の性質をさらに分析するために、２つの試料をさらに精製し、分析した。上記実験で使用した例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２及びＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２の試料を、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）カラム（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ、GE Healthcare社、Marlborough、MA、U.S.）に流し、市販の分子サイズ移動参照標準物質と比較してサイズを推定した（例えば、図７～８を参照されたい）。分子サイズ移動標準物質、及び試料中に存在する可能性のある分子種の知識を使用することによって、ピーク中の分子種のサイズを推定することができ、ピーク中の分子種の正体を推測することができる。或いは、又は加えて、当業者に公知の及び／又は本書に記載される補完的方法（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ又は質量分析）を使用して、ある特定のピークの構成分子をより明確に決定することができる。
【０５４９】
サイズ及び移動特性が分かっている分子（標準物質）を分析して較正し、どの滞留時間時間が、どのタンパク質サイズに対応するのかを、分析した試料中に存在する精製タンパク質のアミノ酸組成及び／又はＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析から予測した。市販のサイズ標準物質から収集したクロマトグラフィーデータを使用して較正曲線を作成して、試料中の分子種のサイズの推定に役立て、分析の的を特定の滞留時間範囲に絞った。
【０５５０】
図６及び７に示す実験結果は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ２－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７３）試料中二量体タンパク質が、主に共有結合性二量体により構成されず、その代わりに、主に非共有結合性二量体複合体により構成されたことを示す。これは、配列番号２６の８位のシステイン残基が、単に、配列番号２６の８位の他のシステイン残基との分子間対合に利用不能であったこと、或いは、より一般的には、配列番号２６の８位のシステイン残基が、ある特定のサイズの分子（例えば、２５アミノ酸残基より大きいポリペプチド）との対合に利用不能であるか又はいかなる分子との対合にも全く利用不能である（例えば、タンパク質の疎水性コアの中に埋まっている、及び／若しくは二次構造の中に密充填されている）ことを示しうる。
【０５５１】
図６及び８に示す実験結果は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７７５）試料中のタンパク質が、非共有結合性二量体複合体によってばかりでなく、酸化還元感受性の共有結合性二量体複合体によっても構成されたことを示し、これは、配列番号３１の４５位のシステイン残基が、比較的大きい（例えば、約５０～６０ｋＤａの質量を有する）ペプチド及びタンパク質を含むタンパク質性分子との対合に利用可能であることを示す。志賀毒素エフェクターポリペプチドの４５位の異所性システインは、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：ｓｃＦｖ２の２分子間の共有結合性相互作用を媒介した。したがって、志賀毒素エフェクターポリペプチドの４５位のシステイン残基が表面露出性であり、より一般的には、他の分子中のシステイン残基との対合に利用不能であると、推測することができる。
【実施例４】
【０５５２】

本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを含む、カーゴ連結細胞標的化分子の構築
当業者に公知の常例的方法を使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（配列番号７８９、７９１～７９３、８０４、８０８、８１３、及び１１４１）を産生し、精製し、マレイミド活性化蛍光色素とコンジュゲートさせた。使用したマレイミド活性化蛍光色素は、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）４８８　Ｃ５マレイミド及びＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）５５５　Ｃ２マレイミド（Thermo Fisher Scientific社、Waltham、MA、U.S.）であった。
【０５５３】
試料ごとに、２００マイクログラム（μｇ）の例示的な細胞標的化分子を、２ｍＭ　ＴＣＥＰとともに、ｐＨ７及び室温で、２０分間インキュベートした。５倍モル過剰の４８８マレイミド活性化色素又は５５５マレイミド活性化色素のどちらかを各試料に添加し、化学反応を室温で１時間、進行させた。次いで、試料ごとに、精製用樹脂（Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ、カタログ番号Ａ３３０８８、Thermo Fisher Scientific社、Waltham、MA、U.S.）を製造業者の使用説明書に従って使用して未結合色素からタンパク質を分離し、２８０ｎＭの波長に光に対する各試料の吸光度を測定することによりタンパク質濃度を推定した。
【０５５４】
使用したコンジュゲーション方法（すなわち、１時間のインキュベーション期間中の化学反応）は、色素のマレイミド官能基を細胞標的化分子のポリペプチド成分の遊離システイン残基と連結させることを意図したものであった。対照として、いかなる遊離システインも欠いている関連細胞標的化分子を、上で説明した同じ化学反応及び方法ステップに付した。
【０５５５】
ある特定の実施形態では、本発明の例示的な細胞標的化分子は、細胞標的化分子の毒素エフェクター成分中の不活性化を引き起こすことが当技術分野において公知の変異を含む。例えば、変異Ｅ１６７Ｄを含む志賀毒素エフェクターポリペプチド（ここで、１６７は、志賀毒素Ａサブユニットの本来の位置を指す）を、本書の実施例では、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａと言い、このＩＡは、科学文献の記載と一致して、また当業者に認知されているように、著しく低下した触媒活性の結果として非細胞毒性又は細胞毒性低下バリアントについて触媒的に不活性であるか又は触媒的に損なわれていることを示す（例えば、Hovde C et al., Proc Natl Acad Sci USA 85: 2568-72 (1988)；Jackson M et al., J Bacteriol 172: 3346-50 (1990)；Gordon V et al., Infect Immun 60: 485-90 (1992)；Ohmura M et al., Microb Pathog 15: 169-76 (1993)を参照されたい）。Ｅ１６７Ｄ変異を含む志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子：ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３４）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１バリアント２（配列番号１１０１）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１（配列番号１１０２）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１（配列番号１１０３）、又はＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１（配列番号１１０４））を含む、例示的な細胞標的化分子を生成し、実施例５で試験した。
【実施例５】
【０５５６】
部位特異的遊離システイン残基と連結されているカーゴを含む本発明のカーゴ連結細胞標的化分子の試験
当業者に公知の標準的技術を使用して、カーゴ連結細胞標的化分子を細胞標的化分子機能（例えば、標的結合、細胞結合、細胞内在化、細胞内の経路決定効率、及び細胞殺滅）について試験した（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許

出願公開２０１５／０２５９４２８号明細書、及び国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレットを参照されたい）。例示的な細胞標的化分子を、細胞内在化及び細胞毒性、並びに推論により触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、及びサイトゾルへの自律細胞内経路決定の、志賀毒素Ａサブユニット機能について試験した。本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、配列番号７８９を含むか又はそれからなる例示的な細胞標的化分子に基づいて試験した。加えて、カーゴ連結細胞標的化分子によるカーゴの細胞内在化を、特異的システイン残基と連結されているカーゴを各々が含む細胞標的化分子のカーゴ送達機能性を実証するために、試験した。

【０５５７】

Ａ．細胞標的化の保持についてのカーゴ連結細胞標的化分子の試験

当業者に公知の通例の技術を使用して、例示的なカーゴ連結細胞標的化分子を、細胞結合、及び推論により標的生体分子結合機能について試験した。細胞標的化分子の標的を細胞表面でどちらかが発現する不死化ヒト細胞株（細胞株Ｃ及びＧ）、又は陰性対照として、試験した細胞標的化分子の標的を細胞表面で発現しない細胞株（細胞株Ｈ）を使用して、当業者に公知の標準的フローサイトメトリーアッセイ（例えば、蛍光標識細胞分取（ＦＡＣＳ））により、各々の色素連結細胞標的化分子の細胞結合能力を測定した。

【０５５８】

試験した細胞試料及び細胞型ごとに、細胞３００，０００個を、氷上で、１時間、２００ｎＭの各々の色素連結細胞標的化分子試料を含有する培地中でインキュベートした。次いで、細胞を洗浄し、ＰＢＳに再懸濁させ、ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ（商標）Ｃ６フローサイトメーターをその製造業者の（BD Biosciences社、San Jose、CA、U.S.）の使用説明書に従って使用して分析した。各々の特異的標的についてのアッセイ対照として、各々の細胞株を、同じアッセイで、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）とコンジュゲートされている同じ標的に特異的なモノクローナル抗体を陽性対照として、及びＦＩＴＣとコンジュゲートされている同じ標的に特異的なアイソタイプ陰性モノクローナル抗体を陰性対照として使用して、試験した。例えば、試験した各細胞株からの細胞３００，０００個を、氷上で１時間、１μｇの陽性対照抗体又は陰性対照抗体のどちらかを含有する培地中でインキュベートし、同じ方法及びパラメーターで分析した。各試料のＦＡＣＳ分析は、側方散乱に対する前方散乱に基づいてゲートを設定することによる生細胞の選別を含んだ。陽性についてのＦＡＣＳゲートは、アイソタイプ陰性対照試料（陰性集団を包含する）に基づくものであり、そのゲートを陽性対照モノクローナル抗体（例えば、抗標的２ｍＡｂ－ＦＩＴＣ）で確認した。

【０５５９】

このアッセイで試験した例示的な細胞標的化分子は、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号１１４１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ７－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７９３）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ８－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７９１）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ９－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７９２）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－ＤＩ：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０４）、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－ＤＩ：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０８）、及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－ＤＩ：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ１（配列番号８１３）を含んだ。２００ｎＭの細胞標的化分子又は対照抗体とともにインキュベートした細胞についてのＦＡＣＳ細胞結合アッセイ測定の結果を表６に収載し、幾つかの代表ＦＡＣＳヒストグラムオーバーレイデータを図９～１１に示す。図９～１１には、計数した細胞の数（細胞数）を、ＦＬ１－Ａチャネルにおける蛍光強度に対してプロットする。図９～１１中の灰色の線は、アイソタイプ陰性対照試料を使用して測定したときの陰性集団を示し、黒色の線は、色素連結細胞標的化分子又は抗体陽性対照（抗抗体２　ｍＡｂ－ＦＩＴＣ）を示す。表６には、陽性ゲートで計数した細胞のパーセンテージを、試験した細胞株ごとに「陽性パーセント」として示す。表６には、試験した各標的陽性細胞株についての、ＭＦＩと陽性パーセンテージの積である、蛍光強度の指標（ｉＭＦＩ，indexed mean fluorescent intensity）も収載す

る。表６中の、「Ｎ／Ａ」は、「該当せず」を指す。ここに収載したモノクローナル抗体は、実験細胞標的化分子の標的生体分子との細胞表面結合についての陽性対照として使用したからである。

【０５６０】

【表８】

表 6. 200nM の細胞標的化分子濃度で標的陽性細胞との結合を示した例示的なカーゴ連結細胞標的化分子

色素と連結させて細胞結合をアッセイすることにより試験した分子	システイン位置	標的陽性細胞株 C		標的陽性細胞株 G		標的陰性細胞株 H
		標的陽性パーセンテージ	iMFI	標的陽性パーセンテージ	iMFI	標的陽性パーセンテージ
IA-SLT-1A-D1::scFv2 (配列番号 843)	なし	5 %	1,130	6 %	361	7 %
IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2 (配列番号 1141)	33	99 %	52,462	100 %	83,443	9 %
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2 (配列番号 789)	33	99 %	52,466	100 %	92,173	7 %
IA-SLT-1A-Cys7-D1::scFv2 (配列番号 793)	45	98 %	39,793	100 %	81,658	7 %
IA-SLT-1A-Cys8-D1::scFv2 (配列番号 791)	146	89 %	26,388	100 %	103,075	7 %
IA-SLT-1A-Cys9-D1::scFv2 (配列番号 792)	186	97 %	33,677	100 %	60,459	6 %
IA-SLT-1A-DI::リンカー-Cys1::scFv2 (配列番号 804)	リンカー	97 %	37,627	100 %	101,105	6 %
IA-SLT-1A-DI::scFv2-リンカー-Cys1 (配列番号 808)	リンカー	99 %	64,287	100 %	131,920	6 %
IA-SLT-1A-DI::scFv2-Cys1 (配列番号 813)	scFv-Cys1	90 %	18,634	100 %	35,528	5 %
抗標的 2 mAb	N/A	98 %	48,505	100 %	156,783	2 %

【０５６１】

表６における結果は、例示的なカーゴ連結細胞標的化分子が、標的陽性細胞と結合し、それらの細胞をそれらの色素－カーゴで標識することを実証した。しかし、いかなる遊離システイン残基も欠いている対照タンパク質ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８４３）は、同じ色素コンジュゲーション手順に付した後、細胞を標識することが

できなかった（表６）。例示的なカーゴ連結細胞標的化分子は、認識できる数の標的陰性細胞を標識しなかった（表６）。

【０５６２】

加えて、表６に要約した細胞結合結果は、幾つかのカーゴと細胞標的化分子のペアが、他のものほどうまくいかなかったことを示す。例えば、標的陽性細胞株についてのより低いＭＦＩ値及びｉＭＦＩをもたらした試料は、これらの試料が、試験した他の試料より、効率の低いマレイミド－システインコンジュゲーション反応及び／又は効果の低い細胞結合特性を有したことを示唆する。

【０５６３】

２００ｎＭの細胞標的化分子又は抗体とともにインキュベートした細胞についてのＦＡＣＳ細胞結合アッセイ測定の結果を図９～１１にヒストグラムオーバーレイで示す。表９～１１は、同じ色素カーゴと連結された、同じシステイン残基（Ｃｙｓ５）を各々が含む２つの異なる例示的なカーゴ連結細胞標的化分子（配列番号７８９及び１１４１）についての細胞結合アッセイ結果を示す。これら２つの分子は、一方が志賀毒素エフェクターポリペプチド成分においてアミノ酸残基置換Ｅ１６７Ｄにより触媒的に損なわれていた点のみが異なる。図９～１１に示した結果は、本発明の２つのカーゴ連結細胞標的化分子の異なる細胞型との結合能力を実証する。

【０５６４】

これらのＦＡＣＳ結果は、例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号１１４１）が、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素カーゴとのコンジュゲーション後に、標的陽性細胞に結合することを示す（表６；図９～１１）。同様の結果が、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素カーゴとのコンジュゲーション後の本発明の他の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子、例えば、Ａｌｅｘａ－４８８又はＡｌｅｘａ－５５５とコンジュゲートされた配列番号７９１、７９２、８０４、８０８、８１３、７９３及び１１４１のいずれか１つを含むか又はそれからなる細胞標的化分子などについて、観察された。

【０５６５】

Ｂ．カーゴ連結細胞標的化分子のそれらのカーゴの細胞内在化についての試験

例示的なカーゴ連結細胞標的化分子を、当業者に公知の通例の顕微鏡法に基づく蛍光技術を使用して細胞内在化について試験した（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５０２５９４２８号明細書を参照されたい）。細胞に投与した蛍光分子の挙動及び局在を、蛍光顕微鏡法を使用して観察した。本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞内在化を検査するために、蛍光顕微鏡法に基づくアッセイを使用して、細胞への投与後のカーゴ連結細胞標的化分子の局在を観察した。このセクションで試験した分子は、Ａｌｅｘａ－４８８又はＡｌｅｘａ－５５５などのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素とコンジュゲートされたＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１（配列番号２９）又はＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１バリアント２（配列番号１１０１）のどちらかの志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、ｓｃＦｖ２標的化分子の活性又は不活性バージョン（ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号１１４１））であった。

【０５６６】

この細胞内在化アッセイでは、１試料当り細胞おおよそ５００，０００個を、３７℃で１時間、２００ｎＭの例示的な色素連結細胞標的化分子、プロテアーゼ阻害剤カクテル、及びヒトBD Fc Block（商標）とともにインキュベートした。次いで、細胞試料を洗浄し、ＢＤ　Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ（商標）（BD Biosciences社、San Jose、CA、U.S.）で固定した。次いで、細胞試料をＰＢＳに再懸濁させ、ポリＬ－リジン被覆スライドガラスに塗り広げた。スライドごとに、４’，６－ジアミノ－２－フェニルインドール（ＤＡＰＩ）含有ＶＥＣＴＡＳＨＩＥＬＤ（登録商標）溶液（カタログ番号ＮＣ９５２４６１２、Fisher Scientific社、Waltham、MA、U.S.）を使用してカバースリップを封入

し、蛍光顕微鏡法を使用してスライドを見た。

【０５６７】

図１２～１４は、このアッセイからの細胞内在化結果の一部、具体的には、標的陽性細胞株（Ｃ及びＧ）及び標的陰性細胞株（Ｈ）を使用して観察したＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ａｌｅｘａ－５５５及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ａｌｅｘａ－５５５を含むものを示す。図１２～１４は、青色で示されたＤＡＰＩのものと、赤色で示されたＡｌｅｘａ－５５５についてのものである、２つの異なるフルオロフォア測定の融合画像を示す。

【０５６８】

Ａｌｅｘａ－４８８とコンジュゲートさせた細胞標的化分子、及びＡｌｅｘａ－５５５とコンジュゲートさせた細胞標的化分子、両方が、同様の定性的結果を生じたが、Ａｌｅｘａ－５５５シグナルは、Ａｌｅｘａ－４８８シグナルより強いように見えた。幾つかを図１２～１４に示す、この細胞内在化アッセイからの結果は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－５５５、ＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－５５５、ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－４８８、及びＩＡ－ＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２＿Ａｌｅｘａ－４８８の各々が、１時間以下のうちに標的陽性細胞と結合し、それらの細胞に内在化したことを示す（図１２～１４）。

【０５６９】

Ｃ．サイズシフトを使用するコンジュゲーションについての細胞標的化分子の試験

コンジュゲートしていない分子より大きい質量を有するコンジュゲートを観察する試みの中で、カーゴ連結細胞標的化分子試料をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析した。

【０５７０】

図１５は、カーゴＡｌｅｘａ－４８８又Ａｌｅｘａ－５５５と連結させる前及びさせた後のＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ５－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号７８９）の試料についてのＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析の結果を示す。図１５の結果は、１，０００ダルトンの色素分子とのコンジュゲーション後に、予測通りの、標的バンドの質量の変化を示した。ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析は、存在するタンパク質種の大部分が色素－カーゴとコンジュゲートされている、本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の比較的純粋な試料を示す（図１５）。

【０５７１】

Ｄ．細胞毒性の保持についてのカーゴ連結細胞標的化分子の試験

例示的なカーゴ連結細胞標的化分子を、細胞に標的化された細胞毒性、並びに推論により触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、及びサイトゾルへの自律細胞内経路決定の、志賀毒素Ａサブユニット機能について試験した。細胞毒性アッセイは、実施例１及び実施例２で説明した通りに行った。表７及び図１６は、本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子についての細胞殺滅アッセイの結果を示す。実施例１～２の場合とは異なり、カーゴ連結細胞標的化分子の試料の細胞毒性を、コンジュゲートされたいかなるカーゴも欠いている同じ細胞標的化分子の試料の細胞毒性と比較した。

【０５７２】

【表９】

表 7. 標的陽性細胞に対して強力且つ特異的な細胞毒性を示した例示的なカーゴ連結細胞標的化分子

試験した分子	SLT-1A システイン位置	カーゴ	標的陽性細胞		標的陰性細胞株 H IC_{50} (ng/mL)
			細胞株 C IC_{50} (ng/mL)	細胞株 G IC_{50} (ng/mL)	
SLT-1A-D1::scFv2 (配列番号 838)	なし	なし	1.11	22	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2 (配列番号 789)	33	なし	0.67	12	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488	33	Alexa488	1.32	48	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555	33	Alexa555	1.93	71	> 10,000

【０５７３】

図１６及び表７に示した細胞毒性アッセイ結果は、この実施例のカーゴ連結細胞標的化分子が、標的陽性細胞に対して強力且つ特異的な細胞毒性を保持したことを実証する。色素連結細胞標的化分子は、それらの対応するコンジュゲートされていない細胞標的化分子の６倍以内の、及び遊離システイン残基を含有しない関連細胞標的化分子の細胞毒性と同様の、細胞毒性を示した（表７）。

【０５７４】

実施例４～５における実験の結果は、カーゴ分子を、本発明の細胞標的化分子の遊離システイン残基と、有意なレベルの、（１）結合領域成分の細胞を標的として標的に結合する機能が存在する、（２）標的陽性細胞の内部へのカーゴ分子送達、及び／又は（３）志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド成分の細胞毒性機能が存在するように、コンジュゲートさせることができることを実証した。

【実施例６】

【０５７５】

部位特異的コンジュゲーションのためのユニークなリジン残基を含む本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド

この実施例は、１つのユニークなリジン残基を各々が含有する志賀毒素エフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）－バリアント（ここで、Ｌｙｓ（ｐ）は、ユニークな位置のリジン残基を表す））を含む様々な足場の生成を説明するものであり、これらの足場を生成し、本発明の例示的な細胞標的化分子の成分として試験した。全ての他のリジン残基を、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させない遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドから除去した。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）：：ｓｃＦｖ（ｎ））を生成した。

【０５７６】

この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）である。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々が１つのユニークなリジン残基を有する様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（表８を参照されたい）。表８に記載する、正確に１つのユニークなリジン残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、配列番号１９７、１９８、２００～２０２、及び２０５を参照されたい）を含む細胞標的化分子（例えば、配列番号

８１８～８２３を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、実施例１で説明したように志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。

【０５７７】

【表１０】

表 8. ユニークなリジン残基を有するように改変した志賀毒素エフェクターポリペプチド

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド	ユニークなリジン残基	配列バリアント (志賀毒素 A サブユニット-Lys(p)-バリアント)
SLT-1A-Lys1	K1	配列番号 125～128、134～137、143～146、152～155、161～164、170～173、179～182、188～191、197～200、206～209、215～218、及び 224～227
SLT-1A-Lys2	K11	配列番号 129～133、138～142、147～151、156～160、165～169、174～178、183～187、192～196、201～205、210～214、219～223、及び 228～232

【０５７８】

本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分から内在性リジン残基の除去後、実施例１で説明したように志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。分析した志賀毒素Ａサブユニット機能は、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定であった。

【０５７９】

志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）を各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定して、主として、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の機能を評定した。例示的な細胞標的化分子の細胞毒性を、結合領域ｓｃＦｖ４の標的などの適切な細胞外標的生体分子の有意な量を細胞表面で発現する細胞を使用して判定した。この実施例で使用した細胞は、ＡＴＣＣ（Manassas VA、U.S.）、米国国立がん研究所（Frederick、MD、U.S.）、及び／又はＤＳＺＭ（Braunschweig、DE）から入手可能な、不死化、ヒト腫瘍細胞、例えば、ＨＣＣ－１９５４、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、Ｄａｕｄｉ、及びＵ－２６６細胞、又はより単純に、それぞれ、細胞株Ａ、Ｂ、Ｇ及びＩであった。各細胞標的化分子の結合領域の標的生体分子に対して、陽性の標的生体分子と陰性の標的生体分子の両方を含むある特定の細胞標的化分子を、細胞殺滅アッセイを使用して試験した。

【０５８０】

細胞毒性アッセイは、次のように行った。ある特定の、ヒト腫瘍細胞株を、３８４ウェルプレートの２０μＬ細胞培養培地に播種した（概して、接着細胞については１ウェル当たり細胞２×１０^{3}個で細胞標的化分子添加の前日に播種した、又は浮遊細胞については１ウェル当たり細胞７．５×１０^{3}個で細胞標的化分子添加と同じ日に播種した）。試験する分子の１０倍系列希釈物を適切な緩衝剤で調製し、５μＬの希釈物又は緩衝剤対照を播種細胞に添加した。細胞培養培地だけを含有する対照ウェルをベースライン補正に使用した。細胞試料を細胞標的化分子とともに又は緩衝剤のみとともに３又は５日間、３７℃で、５％二酸化炭素（CO_2）雰囲気で、インキュベートした。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ又はＲｅａｌＴｉｍｅ－Ｇｌｏ（登録商標）ＭＴ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ

（Promega社、Madison、WI、U.S.）を製造業者の使用説明書に従って使用して、発光の読出し情報を使用して、総細胞生存数又は生存パーセントを決定した。

【０５８１】

実験ウェルの生存パーセントは、次の等式を使用して算出した：（試験RLU-平均培地RLU）÷（平均細胞RLU-平均培地RLU）×100。Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ社、San Diego、CA、U.S.）で細胞標的化分子タンパク質濃度の対数を生存パーセントに対してプロットし、ｌｏｇ（阻害剤）対応答（３変数）解析及びｌｏｇ（阻害剤）対正規化応答解析を使用して、被験分子の半最大細胞毒性濃度（ＣＤ５０）を決定した。試験した各分子のＣＤ５０値を、可能な場合、算出し、表９に示した。試験した濃度についての曲線の形状に基づいてＣＤ５０値を算出できなかった場合には、最大ＣＤ５０値は、試験した最大値を超える、例えば、試験した最高試料濃度、例えば１００又は２００ナノモル濃度（ｎＭ）で細胞の５０％を殺滅しなかった試料については２０，０００ナノグラム／ミリリットルより高い（「＞２０，０００ｎｇ／ｍＬ」）、と記した。一部の実験では、細胞標的化分子の最大濃度で試験した生体分子標的陰性細胞は、緩衝剤だけの対照と比較して生存率のいかなる変化も示さなかった。例示的な細胞標的化分子についてのＣＤ５０値を表９に示し、関連する細胞殺滅アッセイデータを図１７～１８に示す。

【０５８２】

【表１１】

表 9. 例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性

試験した細胞型	SLT-1A リジン位置	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)
SLT-1A-Lys1-D3-バリアント-1::scFv4 配列番号 818	K1	細胞株 A (陽性)	1.61	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys1-D3-バリアント-2::scFv4 配列番号 819	K1	細胞株 A (陽性)	1.89	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys1-D3-バリアント-4::scFv4 配列番号 820	K1	細胞株 A (陽性)	2.99	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys2-D3-バリアント-1::scFv4 配列番号 821	K11	細胞株 A (陽性)	0.58	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys2-D3-バリアント-2::scFv4 配列番号 822	K11	細胞株 A (陽性)	2.40	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys2-D3-バリアント-5::scFv4 配列番号 823	K11	細胞株 A (陽性)	2.99	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 対照 配列番号 828	K1/K11	細胞株 A (陽性)	1.22	細胞株 G (陰性)	> 20,000

【０５８３】

この実施例で細胞毒性活性について試験した分子は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１８）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント－２：：ｓｃＦｖ４（配列番号８１９）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ１－Ｄ３－バリアント４：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２０）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２１）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント２

：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２２）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ２－Ｄ３－バリアント－５：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２３）を含むか又はこれらからなる、細胞標的化分子を含んだ。配列番号８１８～８２３により表される本発明の例示的な細胞標的化分子は、各々、標的陽性細胞に対して細胞毒性であり、試験した細胞株に依存して、一般に３ｎｇ／ｍＬ未満のＣＤ５０値を示した。細胞標的化分子の成分として試験した志賀毒素エフェクターポリペプチド（配列番号１９７、１９８、２００～２０２、及び２０５）の細胞毒性は、２つ又は３つ以上の内在性リジン残基を有する関連志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性に匹敵した（例えば、表９及び図１７～１８におけるＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）について測定した細胞毒性を参照されたい）。

【０５８４】

実施例１～５におけるシステイン残基の使用と同様に、ユニークなリジン残基を、当業者に公知のコンジュゲーション化学反応を使用する他の分子の部位特異的結合に使用することができる。一般に、２つの分子が、リジンの官能基のアシル化によって連結される。

【実施例７】

【０５８５】

アミノ酸残基置換によるリジン残基除去による本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチドの構築

この実施例は、１つのユニークなリジン残基を各々が含む志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、様々な足場の生成を説明する。全ての他のリジン残基を、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させなかった遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドから除去する。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ｓｃＦｖ（ｎ）：：ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）：：ｓｃＦｖ（ｎ）（ここで、「ｐ」は、ユニークなリジン残基に番号を付ける）を生成する。

【０５８６】

この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）及び志賀様毒素２のＡサブユニット（ＳＬＴ－２Ａ）（配列番号３）である。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々が１つのユニークなリジン残基を有する様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（例えば、表１０を参照されたい）。表１０に記載する、正確に１つのユニークなリジン残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、配列番号１２５～２３２、１１０９～１１４０を参照されたい）を含む細胞標的化分子（例えば、配列番号７７３～７８３を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、実施例１で説明したように志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。

【０５８７】

【表１２】

表 10. ユニークなリジン残基を有するように改変した志賀毒素エフェクターポリペプチド

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド	ユニークなリジン残基	配列バリアント (志賀毒素 A サブユニット-Lys(p)-バリアント)
StxA-Lys1	K1	配列番号 1109 及び 1112
StxA-Lys2	K11	配列番号 1110 及び 1113～1114
StxA-Lys3	K274	配列番号 1111 及び 1115～1116
SLT-1A-Lys1	K1	配列番号 1117 及び 1120
SLT-1A-Lys2	K11	配列番号 1118 及び 1121～1122
SLT-1A-Lys3	K274	配列番号 1119 及び 1123～1124
SLT-2A-Lys1	K11	配列番号 1125 及び 1130
SLT-2A-Lys2	K255	配列番号 1126、1131、1138 及び 1135
SLT-2A-Lys3	K257	配列番号 1127、1132、1136、1139
SLT-2A-Lys4	K270	配列番号 1128、1133、1137 及び 1140
SLT-2A-Lys5	K288	配列番号 1129 及び 1134

【０５８８】
本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分から内在性リジン残基の除去後、志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。分析する志賀毒素Ａサブユニット機能は、触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定である。
【０５８９】
この実施例の例示的な細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の触媒活性を、リボソーム阻害アッセイを使用して試験する。細胞標的化分子に関して試験した全ての志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）のリボソーム不活性化活性は、全ての本来存在するリジン残基及び／又は野生型志賀毒素Ａ１断片（配列番号１若しくは配列番号２のアミノ酸１～２５１、又は配列番号３のアミノ酸１～２５０）を含む、同様に脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性と同等である。
【０５９０】
志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｐ）を各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定する。本発明の例示的な細胞標的化分子は、各々、標的陽性細胞に対して細胞毒性であり、試験する細胞株に依存して、一般に１００ｎＭ未満のＣＤ５０値を示す。細胞標的化分子の成分として試験する志賀毒素エフェクターポリペプチドの多くについての細胞毒性は、２つ又は３つ以上の内在性リジン残基を有する関連志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性に匹敵する。
【０５９１】
この実施例の例示的な細胞標的化分子を、当業者に公知の通例の方法を使用して、産生し、精製し、細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分のリジン残基を介して別の分子と（例えば、この他の分子が、スクシンイミジルエステル－蛍光色素又はイソシアネート／イソチオシアネート－蛍光色素を含む場合など）コンジュゲートさせる。これらの細胞標的化分子を、実施例５で説明したように、細胞標的化、内在化、多量体化及び／又は細胞毒性について試験する。細胞毒性アッセイの結果は、この実施例のカーゴ連結細胞標的化分子が、作用強度及び活性の点でこれらの細胞標的化分子のコンジュゲート

していないバリアントに匹敵する、標的陽性細胞に対する強力且つ特異的な細胞毒性を保持することを示す。この実施例における実験の結果は、カーゴ分子を、本発明の細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドのユニークなリジン残基とコンジュゲートさせることができること、並びにさらに、そのようなコンジュゲートさせた細胞標的化分子が、標的陽性細胞の内部へのカーゴ分子の有用な送達レベル及び／又は標的とした細胞に対する有用な細胞毒性レベルを示すことを実証する。

【実施例８】

【０５９２】

アミノ酸残基置換によるリジン残基除去による本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチドの構築

この実施例は、ゼロ個のリジン残基を各々が含む志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、様々な足場の生成を説明する。全ての他のリジン残基それぞれを、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させなかった遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドから除去する。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）：：ｓｃＦｖ（ｎ）（ここで、「ｎｕｌｌ」は、志賀毒素Ａサブユニット成分中の一切のリジン残基の欠如を指す））を生成する。

【０５９３】

この実施例における親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）及び志賀様毒素２のＡサブユニット（ＳＬＴ－２Ａ）（配列番号３）である。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々がいかなるリジン残基も欠いている様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（例えば、表１１を参照されたい）。志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、配列番号２３３～７２０を参照されたい）を含む細胞標的化分子（例えば、配列番号７７３～７８３、及び８２４～８２７を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、実施例１及び６の場合と同様に志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。

【０５９４】

【表１３】

表 11. ユニークなリジン残基を有するように改変した志賀毒素エフェクターポリペプチド

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド	リジン Null	配列バリアント (志賀毒素 A サブユニット-Lys(null)-バリアント)
SLT-1A-Lys(null)	リジンなし	配列番号 233～252、314～333、477～496、及び 558～577
SLT-1A-Lys(null)-FR	リジンなし	配列番号 253～272、334～353、497～516、及び 578～597
SLT-1A-Lys(null)-D1	リジンなし	配列番号 273～292、354～373、517～536、及び 598～617
SLT-1A-Lys(null)-D2	リジンなし	配列番号 293～313、374～394、537～557、及び 618～638
SLT-1A-Lys(null)-D3	リジンなし	配列番号 395～414、436～455、639～658、及び 680～699
SLT-1A-Lys(null)-D4	リジンなし	配列番号 415～435、456～476、659～679、及び 700～720

【０５９５】
本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分から全てのリジン残基の除去後、志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。分析した志賀毒素Ａサブユニット機能は、触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定である。
【０５９６】
この実施例の例示的な細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の触媒活性を、リボソーム阻害アッセイを使用して試験する。志賀毒素エフェクターポリペプチドＳｔｘＡ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）バリアント、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）バリアント及びＳＬＴ－２Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）バリアントのリボソーム不活性化活性を、細胞標的化分子に関して試験し、全ての内在性の本来存在するリジン残基及び／又は野生型志賀毒素Ａ１断片（例えば、配列番号１若しくは配列番号２のアミノ酸１～２５１、又は配列番号３のアミノ酸１～２５０など）を含む、同様に脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性と同等であることが判明する。
【０５９７】
志賀毒素エフェクターポリペプチドＳｔｘＡ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）、又はＳＬＴ－２Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）を各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定する。
【０５９８】
本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分から全ての内在性リジン残基の除去後、実施例６で説明したように志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。分析した志賀毒素Ａサブユニット機能は、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定であった。表１１に記載したような志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）バリアントを各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定して、主として、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の機能を評定した。例示的な細胞標的化分子についてのＣＤ５０値を表１２に示し、関連する細胞殺滅アッセイデータを図１７～１９に示す。
【０５９９】

【表１４】

表 12. 例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性

試験した細胞型	SLT-1A リジン位置	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)
SLT-1A-Lys(null)-D3-バリアント-21::scFv4 配列番号 824	なし	細胞株 A (陽性)	1.62	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys(null)-バリアント-27::scFv4 配列番号 825	なし	細胞株 A (陽性)	2.4	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys(null)-D3-バリアント-40::scFv4 配列番号 826	なし	細胞株 A (陽性)	8.81	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys(null)-D4-バリアント-42::scFv4 配列番号 827	なし	細胞株 A (陽性)	1.04	細胞株 I (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 対照 配列番号 828	K1/K11	細胞株 A (陽性)	1.01	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D5::scFv4 対照 配列番号 829	K1/K11	細胞株 A (陽性)	1.36		

【０６００】

本発明の例示的な細胞標的化分子（配列番号８２４～８２７）は、各々、標的陽性細胞に対して細胞毒性であり、試験した細胞株に依存して、一般に１０ｎｇ／ｍＬ未満のＣＤ５０値を示す（表１２及び図１７～１９を参照されたい）。細胞標的化分子の成分として試験した志賀毒素エフェクターポリペプチドの多く（配列番号６３９、６４５、６５８及び６７９）についての細胞毒性は、２つ又は３つ以上の内在性リジン残基を有する関連志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性に匹敵した（例えば、表１２及び図１８におけるＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ５：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２９）について測定した細胞毒性を参照されたい）。

【０６０１】

この実施例の例示的な細胞標的化分子を、当業者に公知の通例の方法を使用して、産生し、精製し、細胞標的化分子のリジン残基を介して別の分子（例えば、この他の分子が、スクシンイミジルエステル－蛍光色素又はイソシアネート／イソチオシアネート－蛍光色素を含む場合など）とコンジュゲートさせる。これらの細胞標的化分子を、実施例５で説明したように、細胞標的化、内在化、多量体化及び／又は細胞毒性について試験する。細胞毒性アッセイの結果は、この実施例のカーゴ連結細胞標的化分子が、作用強度及び活性の点でこれらの細胞標的化分子のコンジュゲートしていないバリアントに匹敵する、標的陽性細胞に対する強力且つ特異的な細胞毒性を保持することを示す。この実施例における実験の結果は、カーゴ分子を、リジン残基を欠いている志賀毒素エフェクターポリペプチドだけを含む本発明の細胞標的化分子の成分の遊離リジン残基とコンジュゲートさせることができること、並びにさらに、そのようなコンジュゲートさせた細胞標的化分子が、標的陽性細胞の内部へのカーゴ分子の有用な送達レベル及び／又は標的とした細胞に対する有

用な細胞毒性レベルを示すことを実証する。
【実施例９】
【０６０２】
毒素エフェクター領域の外部に部位特異的コンジュゲーションのためのリジン又は遊離システインを含む本発明の例示的な細胞標的化分子
この実施例は、各々がいかなるシステイン残基も又はいかなるリジン残基も欠いている、志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む、様々な足場の生成を説明する。これらの足場の多くは、いかなるシステイン又はリジン残基も欠いている志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドと直接融合しているペプチド又はポリペプチドからなる、リンカー又は伸長部を含む。この実施例で使用する場合、「リンカー」は、細胞外標的生体分子に結合することができる細胞標的化結合領域と志賀毒素エフェクターポリペプチドを連結する細胞標的化分子における構造を表し、この場合のリンカーは、志賀毒素エフェクターポリペプチド領域構造の一部でも、細胞標的化結合領域構造の一部でもない。
【０６０３】
この実施例では、いかなるシステイン及び／又はリジン残基も欠いている志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（例えば、実施例８で説明したＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）バリアントなど）を生成し、細胞標的化部分構造と融合させた。これにより、毒素エフェクター領域の外部にユニークなリジン又は遊離システインが存在する、そのような志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子の生成が可能になる。毒素エフェクター領域からの全てのシステイン又はリジン残基の除去は、そのような細胞標的化分子を用いてある特定のコンジュゲーション反応を行うときに他のコンジュゲーション部位が利用されうることを防止する。本発明の細胞標的化分子の志賀毒素成分の外部の遊離システイン又はユニークなリジン残基は、当業者に公知のコンジュゲーション化学反応を使用する他の分子の部位特異的結合に使用することができる。
【０６０４】
当業者に公知の通例の技術を使用して、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させなかった遺伝的にコードされた置換のような、１つ又は２つ以上のアミノ酸残基置換を導入することにより、全てのシステイン及び／又はリジン残基を志賀毒素エフェクターポリペプチドから除去する。この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）及び志賀様毒素２のＡサブユニット（ＳＬＴ－２Ａ）（配列番号３）である。親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（例えば、表１１を参照されたい）。そのような「ｎｕｌｌ」志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（例えば、配列番号２３３～７５６を参照されたい）を含む細胞標的化分子（例えば、配列番号７７３～７８３、及び８２４～８２７を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、実施例１及び６の場合と同様に志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。
【０６０５】
標準的技術を使用して、この実施例の志賀毒素エフェクターポリペプチドを、正確に１つのシステイン又はリジン残基を含むリンカーと融合させて、本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場（本書では「志賀毒素エフェクター足場」とも言う）を生成した。どちらかアミノ酸残基の志賀毒素エフェクターポリペプチドに非存在であるほう（例えば、システイン又はリジン）を、志賀毒素エフェクターポリペプチド中の単一のユニークな位置に組み入れた。
【０６０６】
１つ又は２つ以上のリジン及び／又は遊離システイン残基をいずれかの毒素エフェクター領域の外部に各々が含む本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド足場を生成し、細胞標的化分子に関して、実施例１及び６の場合のように志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。この実施例において試験した本発明の各々の例示的な志賀毒素エフェクター足場は、志賀毒素エフェクターポリペプチド領域の外部の

追加のタンパク質性構造を含んだ（表１３を参照されたい）。

【０６０７】

【表１５】

表 13. コンジュゲーションのための 1 つだけのリジン残基を含む本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド足場

足場	下記のものについて null である毒素エフェクター	コンジュゲーションに利用可能な残基	志賀毒素 A サブユニット足場配列
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 1	システイン	257 位のシステイン	配列番号 762
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 2	システイン	257 位のシステイン	配列番号 763
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 1	リジン及びシステイン	255 位のリジン	配列番号 764
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 2	リジン及びシステイン	255 位のリジン	配列番号 765
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 3	リジン及びシステイン	255 位のリジン	配列番号 766
SLT-1A-Lys(null) 足場バリアント 4	リジン及びシステイン	255 位のリジン	配列番号 767

【０６０８】

標準的技術を使用し、「ｎｕｌｌ」志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）又はＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｎｕｌｌ）（ここで、「ｎｕｌｌ」は、それぞれ、一切のリジン又はシステイン残基の欠如を示す））を使用して、いずれかの毒素エフェクター領域の外部に１つ又は２つ以上のリジン及び／又は遊離システイン残基を各々が含む本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）：：ｓｃＦｖ（ｎ）又はＳＬＴ－１Ａ－Ｃｙｓ（ｎｕｌｌ）：：ｓｃＦｖ（ｎ）という名称のもの）を生成した。この実施例の例示的な細胞標的化分子の幾つかは、この実施例の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド足場（配列番号７６２～７６７から選択されるもの；表１３も参照されたい）を含む。

【０６０９】

そのような「ｎｕｌｌ」志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（配列番号２３３～７５６）に基づく細胞標的化分子（例えば、配列番号７７３～７８３、及び８２４～８２７を参照されたい）を、標準的技術を使用して作製し、実施例１及び６の場合と同様に志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験した。この実施例で試験した各細胞標的化分子は、細胞外標的生体分子と高い親和性で結合することができるポリペプチドを含む、細胞標的化、免疫グロブリン型、結合領域を含んだ（表１３～１５を参照されたい）。当業者に公知の及び／又は以前に記載されたような標準的技術（例えば、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、及び国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレットを参照されたい）を使用して、例えばＣａｐｔｏ（商標）－Ｌ（GE Healthcare社、Marlborough、MA、U.S.）を使用して、これらの細胞標的化分子のタンパク質発現及び精製を行った。

【０６１０】

【表１６】

表 14. コンジュゲーションに利用可能な改変された遊離システインを含む本発明の例示的な細胞標的化分子成分

細胞標的化分子成分	コンジュゲーション部位の位置	成分を伴う例示的な細胞標的化分子
リンカー-Cys1 (配列番号 757)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	配列番号 803～806
リンカー-Cys2 (配列番号 758)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
リンカー-Cys3 (配列番号 759)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
リンカー-Cys4 (配列番号 760)	結合領域と毒素エフェクター領域の間	
scFv-リンカー-Cys1 (配列番号 769)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	配列番号 807～808
scFv-リンカー-Cys2 (配列番号 770)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	配列番号 809～811
scFv-リンカー-Cys3 (配列番号 771)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	
scFv-リンカー-Cys4 (配列番号 772)	scFv の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間	
scFv(n)-Cys-C2	結合領域の C 末端から 2 つ目の残基	配列番号 812～815
V_HH(n)-Cys-C2	結合領域の C 末端から 2 つ目の残基	配列番号 816～817

【０６１１】

適切な細胞外標的生体分子の有意な量を細胞表面で発現する細胞を使用して、例示的な細胞標的化分子の細胞毒性を判定した。細胞毒性アッセイを使用して、試験した各分子のＣＤ５０値を算出（及び表１５で報告）した。関連する細胞殺滅アッセイデータを図４、及び１７～１８に示す。試験した濃度についての曲線の形状に基づいてＣＤ５０値を算出できなかった場合には、ＣＤ５０値は、試験した最大値を超える、例えば、試験した最高試料濃度、例えば１００ｎＭで細胞の５０％を殺滅しなかった試料については１００ｎＭより高い（「＞１００ｎＭ」）、と記した。各々が、次の成分：ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）足場バリアント、リンカー－Ｃｙｓ（ｐ）、ｓｃＦｖ（ｎ）－リンカー－Ｃｙｓ（ｐ）、又はｓｃＦｖ（ｎ）－Ｃｙｓ（ｐ）のうちの１つを含む、本発明の例示的な細胞標的化分子について、細胞毒性活性を試験した。これらの実験は、配列番号８０３、８０７、８１２、及び８２４～８２６を含むか又はこれらからなる本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性の測定を含んだ。例示的な細胞標的化分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２７：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２５）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－４０：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２６）は、志賀毒素エフェクター足場配列番号７６４、７６５及び７６６をそれぞれ含む（例えば、表１３を参照されたい）。

【０６１２】

【表１７】

表 15. 例示的な細胞標的化分子の細胞毒性活性

試験した分子	遊離システインの位置	試験した細胞型(標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)	試験した細胞型(標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (nM)
SLT-1A-D1::リンカー-Cys1::scFv2 (配列番号 803)	毒素エフェクターと結合領域の間	細胞株 C (陽性)	0.0006	細胞株 D (陽性)	0.0089
SLT-1A-D1::scFv2-リンカー-Cys1 (配列番号 807)	**Fv2** の可変ドメイン間	細胞株 C (陽性)	0.0038	細胞株 D (陽性)	0.0273
SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2 (配列番号 812)	**Fv2** の可変ドメイン内	細胞株 C (陽性)	0.0002	細胞株 D (陽性)	0.002
SLT-1A-D1::scFv2 (配列番号 838)	なし	細胞株 C (陽性)	0.0026	細胞株 D (陽性)	0.0073
試験した分子	リジン位置	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)	試験した細胞型 (標的陽性又は陰性)	細胞毒性 CD_{50} (ng/mL)
SLT-1A-Lys(null)-D3-バリアント-21::scFv4 (配列番号 824)	毒素エフェクターと結合領域の間の **K256**	細胞株 A (陽性)	1.62	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys(null)-D3-バリアント-27::scFv4 (配列番号 825)	毒素エフェクターと結合領域の間の **K256**	細胞株 A (陽性)	2.4	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-Lys(null)-D3-バリアント-40::scFv4 (配列番号 826)	毒素エフェクターと結合領域の間の **K256**	細胞株 A (陽性)	8.81	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 (配列番号 828)	毒素エフェクターと結合領域の間の **K1**、**K11**、及び **K256**	細胞株 A (陽性)	1.22	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 (配列番号 828)	毒素エフェクターと結合領域の間の **K1**、**K11**、及び **K256**	細胞株 A (陽性)	1.01	細胞株 G (陰性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 バリアント 2 (配列番号 829)	**K1, K11**	細胞株 A (陽性)	1.36		

【０６１３】

表１５及び図４は、いずれかの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の外部に遊離システイン残基を含む細胞標的化分子の例（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２））からの実験結果を示す。ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８０３）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１（配列番号８０７）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２（配列番号８１２）の細胞毒性活性は、その志賀毒素エフェクターポリペプチド成分中のい

かなるシステイン残基も欠いている親分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３８）の活性に匹敵した。表１５で報告した結果は、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：リンカー－Ｃｙｓ１：：ｓｃＦｖ２、ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－リンカー－Ｃｙｓ１及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２－Ｃｙｓ－Ｃ２を含むか又はそれらからなる細胞標的化分子が全て、３０ｐＭ未満のＣＤ５０値で、標的陽性細胞に対して細胞毒性であったことを示す。これらの細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分（ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３１））の細胞毒性は、陽性対照、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１：：ｓｃＦｖ２（配列番号８３７）の成分と同一の志賀毒素エフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ１（配列番号８３１））の細胞毒性に匹敵した（表１５；図４を参照されたい）。

【０６１４】

表１５及び図１７～１８は、本発明のリジンｎｕｌｌ志賀毒素エフェクターポリペプチド（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－バリアント）に基づく本発明の志賀毒素エフェクター足場（配列番号７６４、７６５又は７６６）を各々が含む例示的な細胞標的化分子（配列番号８２４～８２６）の試験からの実験結果を示す。これらの各分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２７：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２５）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－４０：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２６）は、いずれかの志賀毒素エフェクターポリペプチド領域の外部である２５６位にリジンを含む。ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２１：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２４）、ＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－２７：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２５）、及びＳＬＴ－１Ａ－Ｌｙｓ（ｎｕｌｌ）－Ｄ３－バリアント－４０：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２６）の細胞毒性活性を、参照分子ＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４（配列番号８２８）及びＳＬＴ－１Ａ－Ｄ３：：ｓｃＦｖ４バリアント２（配列番号８２９）（これらは、両方とも、野生型ＳＬＴ－１Ａ１断片中に存在する全ての内在性の本来存在するリジン含む）の活性に匹敵した。表１５で報告した結果は、配列番号８２４、８２５又は８２６を含むか又はそれからなる細胞標的化分子が、各々、１０ｎｇ／ｍＬ未満のＣＤ５０値で標的陽性細胞に対して細胞毒性であったことを示す（表１５；図１７～１８を参照されたい）。したがって、配列番号７６４、７６５又は７６６を含む細胞標的化分子は、細胞標的化分子に関して、１０ｎｇ／ｍＬ未満のＣＤ５０値で標的陽性細胞に対して細胞毒性を示すことができる。

【実施例１０】

【０６１５】

部位特異的コンジュゲーションのためのユニークなセレノシステイン残基を含む本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド

この実施例では、１つの異所性セレノシステイン残基を各々が含む、本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｓｅｃ（ｐ）－バリアント（ここで、Ｓｅｃ（ｐ）は、ユニークな位置における改変されたセレノシステイン残基を表す））を、本発明の例示的な細胞標的化分子の成分として生成し、試験する。異所性セレノシステイン残基を、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させなかった遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入する。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｓｅｃ（ｐ）－バリアント：：ｓｃＦｖ（ｎ）、ｓｃＦｖ（ｎ）：：ＳＬＴ－１Ａ－Ｓｅｃ（ｐ）－バリアント、ＳｔｘＡ－Ｓｅｃ（ｐ）－バリアント：：ｓｃＦｖ（ｎ）、及びｓｃＦｖ（ｎ）：：ＳｔｘＡ－Ｓｅｃ（ｐ）－バリアント）を生成する。

【０６１６】

この実施例では、１つの異所性セレノシステイン残基を有する志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを各々が含む細胞標的化分子を生成し、試験する。これらの細胞標的化分子各々は、細胞外標的生体分子と高い親和性で結合することができるポリペプチ

ドを含む、細胞標的化、免疫グロブリン型、結合領域を含んだ。
【０６１７】
この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、親分子における唯一の内在性システイン残基を除去するための置換Ｃ２４１Ｓ又はＣ２４２Ｓを含んでいてもよい、志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）及び志賀様毒素２のＡサブユニット（ＳＬＴ－２Ａ）（配列番号３）のＡ１断片である。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々が１つのユニークな異所性のセレノシステイン残基を有し、システイン残基を有さなくてもよい、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（表１６を参照されたい）。表１６に記載する、正確に１つの異所性セレノシステイン残基を有する志賀毒素エフェクターポリペプチドを含む細胞標的化分子を、標準的技術を使用して生成し、上記実施例で説明したように試験する。表１６中のコード「Ｓｅ－Ｃ」は、セレノシステインを指す。
【０６１８】
【表１８】

【表１８】

表 16. 志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入した異所性のセレノシステイン残基

例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド StxA-Sec(p) 及び SLT-1A-Sec(p)	セレノシステイン置換
StxA-Sec1 及び SLT-1A-Sec1	K1Se-C
StxA-Sec2 及び SLT-1A-Sec2	S8Se-C
StxA-Sec3 及び SLT-1A-Sec3	S16Se-C
StxA-Sec4 及び SLT-1A-Sec4	S22Se-C
StxA-Sec5 及び SLT-1A-Sec5	S33Se-C
StxA-Sec6 及び SLT-1A-Sec6	S43Se-C
StxA-Sec7 又は SLT-1A-Sec7(同一)	S45Se-C
StxA-Sec8 及び SLT-1A-Sec8	V54Se-C
StxA-Sec9 及び SLT-1A-Sec9	S146Se-C
StxA-Sec10 及び SLT-1A-Sec10	S186Se-C

【０６１９】
本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分へのセレノシステイン残基の導入後、志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。分析する志賀毒素Ａサブユニット機能は、触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定である。
【０６２０】
この実施例の例示的な細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の触媒活性を、リボソーム阻害アッセイを使用して試験する。細胞標的化分子に関して試験した全ての志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｓｅｃ（ｐ）のリボソーム不活性化活性は、全ての本来存在するシステイン残基及び／又は野生型志賀毒素Ａ１断片（配列番号１若しくは配列番号２のアミノ酸１～２５１、又は配列番号３のアミノ酸１～２５０）を含む、同様に脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性と同等である。
【０６２１】

志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｓｅｃ（ｐ）を各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定する。本発明の例示的な細胞標的化分子は、各々、標的陽性細胞に対して細胞毒性であり、試験する細胞株に依存して、一般に１００ｎＭ未満のＣＤ５０値を示す。細胞標的化分子の成分として試験する志賀毒素エフェクターポリペプチドの多くについての細胞毒性は、全てのその内在性システイン残基を有する関連志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性に匹敵する。

【０６２２】

この実施例の例示的な細胞標的化分子を、当業者に公知の通例の方法を使用して、産生し、精製し、細胞標的化分子のセレノシステインを介して別の分子（例えば、この他の分子が、スクシンイミジルエステル－蛍光色素又はイソシアネート／イソチオシアネート－蛍光色素を含む場合など）とコンジュゲートさせる。これらの細胞標的化分子を、実施例５で説明したように、細胞標的化、内在化、多量体化及び／又は細胞毒性について試験する。細胞毒性アッセイの結果は、この実施例のカーゴ連結細胞標的化分子が、作用強度及び活性の点でこれらの細胞標的化分子のコンジュゲートしていないバリアントに匹敵する、標的陽性細胞に対する強力且つ特異的な細胞毒性を保持することを示す。この実施例における実験の結果は、カーゴ分子を、本発明の細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分のセレノシステイン残基とコンジュゲートさせることができること、並びにさらに、そのようなコンジュゲートさせた細胞標的化分子が、標的陽性細胞の内部へのカーゴ分子の有用な送達レベル及び／又は標的とした細胞に対する有用な細胞毒性レベルを示すことを実証する。

【実施例１１】

【０６２３】

部位特異的コンジュゲーションのためのユニークなピロリン－カルボキシ－リジン残基を含む本発明の例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド

この実施例では、１つの異所性ピロリン－カルボキシ－リジン残基を各々が含む、本発明の例示的な志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチド（ＳＬＴ－１Ａ－Ｐｃｌ（ｐ）－バリアント（ここで、Ｐｃｌ（ｐ）は、ユニークな位置における改変されたピロリン－カルボキシ－リジン残基を表す））を、本発明の例示的な細胞標的化分子の成分として生成し、試験する。異所性ピロリン－カルボキシ－リジン残基を、ポリペプチド中のアミノ酸残基の総数を変化させなかった遺伝的にコードされた置換として、志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入する。これらの志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、本発明の例示的な細胞標的化分子（例えば、ＳＬＴ－１Ａ－Ｐｃｌ（ｐ）－バリアント：：ｓｃＦｖ（ｎ）、ｓｃＦｖ（ｎ）：：ＳＬＴ－１Ａ－Ｐｃｌ（ｐ）－バリアント）、ＳｔｘＡ－Ｐｃｌ（ｐ）－バリアント：：ｓｃＦｖ（ｎ）、及びｓｃＦｖ（ｎ）：：ＳｔｘＡ－Ｐｃｌ（ｐ）－バリアント）を生成する。

【０６２４】

この実施例では、１つの異所性ピロリン－カルボキシ－リジン残基を有する志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを各々が含む細胞標的化分子を生成し、試験する。これらの細胞標的化分子各々は、細胞外標的生体分子と高い親和性で結合することができるポリペプチドを含む、細胞標的化、免疫グロブリン型、結合領域を含んだ。

【０６２５】

この実施例の親志賀毒素エフェクターポリペプチドは、親分子の唯一の内在性システイン残基を除去するための置換Ｃ２４１Ｓ又はＣ２４２Ｓを含んでいてもよい、志賀毒素のＡサブユニット（配列番号２）、志賀様毒素１のＡサブユニット（配列番号１）及び志賀様毒素２のＡサブユニット（ＳＬＴ－２Ａ）（配列番号３）のＡ１断片である。標準的技術を使用し、親志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、各々が１つのユニークな異所性のピロリン－カルボキシ－リジン残基を有し、リジン残基を有さなくてもよい、様々な志賀毒素エフェクターポリペプチドを作製する（表１７を参照されたい）。表１７に記載する、正確に１つの異所性ピロリン－カルボキシ－リジン残基を有する志賀毒素エフェ

クターポリペプチドを含む細胞標的化分子を、標準的技術を使用して生成し、上記実施例で説明したように試験する。表１７中のコード「Ｐｃｌ」は、ピロリン－カルボキシ－リジンを指す。

【０６２６】

【表１９】

表 17. 志賀毒素エフェクターポリペプチドに改変により導入した異所性のピロリン-カルボキシ-リジン残基

志賀毒素エフェクターポリペプチド StxA-Pcl(p)、SLT-1A-Pcl(p)、又は SLT-2A-Pcl(p)	ユニークな Pcl 残基置換位置
StxA-Pcl1	K1Pcl
StxA-Pcl2	K11Pcl
StxA-Pcl3	K27Pcl
SLT-1A-Pcl1	K1Pcl
SLT-1A-Pcl2	K11Pcl
SLT-1A-Pcl3	K274Pcl
SLT-2A-Pcl1	K11Pcl
SLT-2A-Pcl2	K255Pcl
SLT-2A-Pcl3	K257Pcl
SLT-2A-Pcl4	K270Pcl
SLT-2A-Pcl5	K288Pcl

【０６２７】

本発明の例示的な細胞標的化分子を、それらの志賀毒素エフェクターポリペプチド成分へのピロリン－カルボキシ－リジン残基の導入後、志賀毒素Ａサブユニット機能の保持について試験する。分析する志賀毒素Ａサブユニット機能は、触媒活性、真核生物リボソーム機能の阻害、細胞毒性、及び推論によりサイトゾルへの自律的細胞内経路決定である。

【０６２８】

この実施例の例示的な細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチド成分の触媒活性を、リボソーム阻害アッセイを使用して試験する。細胞標的化分子に関して試験した全ての志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｐｃｌ（ｐ）のリボソーム不活性化活性は、全ての本来存在するリジン残基及び／又は野生型志賀毒素Ａ１断片（配列番号１若しくは配列番号２のアミノ酸１～２５１、又は配列番号３のアミノ酸１～２５０）を含む、同様に脱免疫化された志賀毒素エフェクターポリペプチドの触媒活性と同等である。

【０６２９】

志賀毒素エフェクターポリペプチドＳＬＴ－１Ａ－Ｐｃｌ（ｐ）を各々が含む、この実施例の例示的な細胞標的化分子の、細胞毒性活性の作用強度及び特異性を、当業者に公知の組織培養細胞に基づく細胞毒性アッセイを使用して判定する。本発明の例示的な細胞標的化分子は、各々、標的陽性細胞に対して細胞毒性であり、試験する細胞株に依存して、一般に１００ｎＭ未満のＣＤ５０値を示す。細胞標的化分子の成分として試験した志賀毒素エフェクターポリペプチドの多くについての細胞毒性は、全ての本来存在するリジン残基を含みピロリン－カルボキシ－リジン残基又は代替的に野生型志賀毒素Ａ１断片を含まない、関連志賀毒素エフェクターポリペプチドの細胞毒性に匹敵する。

【０６３０】

この実施例の例示的な細胞標的化分子を、当業者に公知の通例の方法を使用して、産生し、精製し、細胞標的化分子のピロリン－カルボキシ－リジン残基を介して別の分子（例えば、この他の分子が、スクシンイミジルエステル－蛍光色素又はイソシアネート／イソチオシアネート－蛍光色素を含む場合など）とコンジュゲートさせる。これらの細胞標的化分子を、実施例５で説明したように、細胞標的化、内在化、多量体化及び／又は細胞毒性について試験する。細胞毒性アッセイの結果は、この実施例のカーゴ連結細胞標的化分子が、作用強度及び活性の点でこれらの細胞標的化分子のコンジュゲートしていないバリアントに匹敵する、標的陽性細胞に対する強力且つ特異的な細胞毒性を保持することを示す。この実施例における実験の結果は、カーゴ分子を、本発明の細胞標的化分子の志賀毒素エフェクターポリペプチドのピロリン－カルボキシ－リジン残基とコンジュゲートさせることができること、並びにさらに、そのようなコンジュゲートさせた細胞標的化分子が、標的陽性細胞の内部へのカーゴ分子の有用な送達レベル及び／又は標的とした細胞に対する有用な細胞毒性レベルを示すことを実証する。

【実施例１２】

【０６３１】

本発明の志賀毒素Ａサブユニットエフェクターポリペプチドを各々が含む、様々な細胞型を標的とする細胞標的化分子

この実施例では、本発明の細胞標的化分子を、本書に記載する１つ又は２つ以上の志賀毒素エフェクターポリペプチドを使用して、カーゴ、及び／又は細胞標的化分子を変化させる薬剤の、部位特異的結合のための、ユニークなアミノ酸残基をもたらすように生成し、ここで、志賀毒素エフェクターポリペプチドはまた、１）脱免疫化、２）プロテアーゼ切断耐性、及び／又は３）埋め込まれた若しくは挿入された異種Ｔ細胞エピトープのうちの２つ又は３つ以上ももたらす。免疫グロブリン型結合領域は、表１８の縦列１から選択される分子に由来し、表１８の縦列２に示す細胞外標的生体分子に結合する。選択された免疫グロブリン型結合領域及び志賀毒素エフェクターポリペプチドを互いに会合させる。この実施例の例示的タンパク質を、当技術分野において公知の技術を使用して、カルボキシ末端ＫＤＥＬ型シグナルモチーフ（配列番号１１４２として開示される「ＫＤＥＬ」）とともに生成してもよく、追加の外在性物質、例えば、有用な薬剤：ポリエチレングリコール若しくは血清アルブミンのような、検出促進剤、溶解度を変化させる薬剤、薬物動態を変化させる薬剤、免疫原性を変化させる薬剤、及び／若しくは薬力学的変化をもたらす薬剤など、並びに／又は追加の外在性物質：抗原、酵素若しくはメッセンジャーＲＮＡのような、ペプチド、タンパク質、核酸、タンパク質－核酸複合体、細胞毒性薬剤若しくは抗生物質と、連結させてもよい。得られた分子を、適切な細胞外標的生体分子を発現する細胞を使用して、前の実施例で説明したような、本発明の細胞標的化分子としてカテゴリー化されるのに必要な任意の機能について試験する。

【０６３２】

【表２０】

表 18. 本発明の細胞標的化分子についての様々な結合領域

結合領域源	細胞外標的	応用例
アレムツズマブ	CD52	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
バシリキシマブ	CD25	T 細胞障害、例えば臓器移植拒絶反応の予防、及び一部の B 細胞系がん
ブレンツキシマブ	CD30	血液がん、B 細胞関連免疫障害、及び T 細胞関連免疫障害
カツマキソマブ	EpCAM	様々ながん、例えば、卵巣がん、悪性腹水、胃がん
セツキシマブ	EGFR	様々ながん、例えば、結腸直腸がん及び頭頸部がん
ダクリズマブ	CD25	B 細胞系がん及び T 細胞障害、例えば、臓器移植に対する拒絶反応
ダラツムマブ	CD38	血液がん、B 細胞関連免疫障害、及び T 細胞関連免疫障害
ジヌツキシマブ	ガングリオシド GD2	様々ながん、例えば、乳がん、骨髄性がん、及び神経芽腫
エファリズマブ	LFA-1 (CD11a)	自己免疫障害、例えば乾癬
エノブリツズマブ(enoblituzumab)	CD276 (B7-H3)	様々ながん及び免疫障害
エルツマキソマブ	HER2/neu	様々ながん及び腫瘍、例えば、乳がん及び結腸直腸がん
ゲムツズマブ	CD33	骨髄性がん
イブリツモマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
イピリムマブ	CD152	T 細胞関連障害及び様々ながん、例えば、白血病、メラノーマ
ムロモナブ	CD3	臓器移植拒絶反応の予防
ナタリズマブ	インテグリン α4	自己免疫障害、例えば、多発性硬化症及びクローン病
オビヌツズマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
オカラツズマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
オクレリズマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
オファツムマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
パリビズマブ	呼吸器合胞体ウイルスの F タンパク質	呼吸器合胞体ウイルスを治療する
パニツムマブ	EGFR	様々ながん、例えば、結腸直腸がん及び頭頸部がん
ペルツズマブ	HER2/neu	様々ながん及び腫瘍、例えば、乳がん及び結腸

		直腸がん
pro 140	CCR5	HIV 感染症及び T 細胞障害
ラムシルマブ	VEGFR2	様々ながん及びがん関連障害、例えば、固形腫瘍
リツキシマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
トシリズマブ及びアトリズマブ	IL-6 受容体	自己免疫障害、例えば、関節リウマチ
トシツモマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
トラスツズマブ	HER2/neu	様々ながん及び腫瘍、例えば、乳がん及び結腸直腸がん
ウブリツキシマブ	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害
ベドリズマブ	インテグリン α4β7	自己免疫障害、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎
CD20結合抗体、scFv、及びフィブロネクチンドメイン $FN3_{CD20}$	CD20	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害(例えば、Geng S et al., Cell Mol Immunol 3: 439-43(2006);Olafesn T et al., Protein Eng Des Sel 23: 243-9(2010);Natarajan A et al., Clin Cancer Res 19: 6820-9(2013)参照)
CD22結合scFv	CD22	B 細胞がん又は B 細胞関連免疫障害(例えば、Kawas S et al., MAbs 3: 479-86(2011)参照)
CD24結合モノクローナル抗体	CD24	様々ながん、例えば、膀胱がん(例えば、Kristiansen G et al., Lab Invest 90: 1102-16(2010)参照)
CD25結合scFv	CD25	B細胞系列の様々ながん及びT細胞に関連する免疫障害(例えば、Muramatsu H et al., Cancer Lett 225: 225-36(2005)参照)
CD30結合モノクローナル抗体	CD30	B細胞がん又はB細胞/T細胞関連免疫障害(例えば、Klimka A et al., Br J Cancer 83: 252-60(2000)参照)
CD33結合モノクローナル抗体	CD33	骨髄性がん又は免疫障害(例えば、Benedict C et al., J Immunol Methods 201: 223-31(1997)参照)
CD38結合免疫グロブリンドメイン	CD38	血液がん、B細胞関連免疫障害、及びT細胞関連免疫障害(例えば、米国特許第8,153,765号明細書参照)
CD40結合scFv	CD40	様々ながん及び免疫障害(例えば、Ellmark P et al., Immunology 106: 456-63(2002)参照)
CD45結合モノクローナル抗体及びscFv	CD45	血液がん及び骨髄異形成症候群(例えば、Matthews D et al., Blood 94: 1237-47(1999);Lin Y et al., Cancer Res 66: 3884-92(2006);Pagel J et al., Blood 107: 2184-91(2006)参照)
CD52結合モノクローナル抗体	CD52	B 細胞がん、例えばリンパ腫及び白血病、並びに B 細胞関連免疫障害、例えば自己免疫障害 (*see*

		e.g. U.S. Patent 7,910,104)
CD56結合モノクローナル抗体	CD56	免疫障害及び様々ながん、例えば、肺がん、メルケル細胞癌、骨髄腫(例えば、Shin J et al., Hybridoma 18: 521-7(1999)参照)
CD79結合モノクローナル抗体	CD79	B細胞がん又はB細胞関連免疫障害(例えば、Zhang L et al., Ther Immunol 2: 191-202(1995)参照)
CD133結合モノクローナル抗体及びscFv	CD133	様々ながん、血液悪性疾患、及び免疫障害(例えば、Bidlingmaier S et al., J Mol Med 86: 1025-32(2008);Pavlon L et al., J Microsc 231: 374-83(2008);Rappa G et al., Stem Cells 26: 3008-17(2008);Swaminathan S et al., J Immunol Methods 361: 110-5(2010);Wang J et al., Hybridoma 29: 241-9(2010);Zhu X et al., Mol Cancer Ther 9: 2131-41(2010);Xia J et al., Sci Rep 3: 3320(2013)参照)
CD248結合scFv	CD248	様々ながん、例えば、血管新生の阻害(例えば、Zhao A et al., J Immunol Methods 363: 221-32(2011)参照)
CEA結合抗体、scFv、及び改変フィブロネクチンドメイン FN3$_{CEA}$	CEA	様々ながん、例えば、消化器がん、膵臓がん、肺がん、及び乳がん(例えば、Neumaier M et al., Cancer Res 50: 2128-34(1990);Pavoni E et al., BMC Cancer 6: 4(2006);Yazaki P et al., Nucl Med Biol 35: 151-8(2008);Zhao J et al., Oncol Res 17: 217-22(2008);Pirie C et al., J Biol Chem 286: 4165-72(2011)参照)
EGFR結合アドネクチン及びアフィボディ	EGFR	様々ながん(例えば、GenBank受託:3QWQ_B;GenBank受託:2KZI_A;米国特許第8,598,113号明細書参照)
EpCAM結合モノクローナル抗体	EpCAM	様々ながん、例えば、卵巣がん、悪性腹水、胃がん(例えば、Schanzer J et al., J Immunother 29: 477-88(2006)参照)
PSMA結合モノクローナル抗体	PSMA	前立腺がん(例えば、Frigerio B et al., Eur J Cancer 49: 2223-32(2013)参照)
Eph-B2結合モノクローナル抗体	Eph-B2	様々ながん、例えば、結腸直腸がん及び前立腺がん(例えば、Abengozar M et al., Blood 119: 4565-76(2012)参照)
エンドグリン結合モノクローナル抗体	エンドグリン	様々ながん、例えば、乳がん及び結腸直腸がん(例えば、Volkel T et al., Biochim Biophys Res Acta 1663: 158-66(2004)参照)
FAP結合モノクローナル抗体	FAP	様々ながん、例えば、肉腫及び骨がん(例えば、Zhang J et al., FASEB J 27: 581-9(2013)参照)
HER2結合モノクローナル抗体、scFv、V_HH、及びDARPin	HER2/neu	様々ながん、例えば、乳がん及び結腸直腸がん(例えば、Zahnd C et al., J Mol Biol 369: 1015-28(2007);国際公開第1993/21319号パンフレット;国際公開第1994/00136号パンフレット;国際公開第1997/00271号パンフレット;国際公開第1

		998/77797号パンフレット;米国特許第5,772,997号明細書;米国特許第5,783,186号明細書;米国特許第5,821,337号明細書;米国特許第5,840,525号明細書;米国特許第6,949,245号明細書;米国特許第7,625,859号明細書;米国特許出願公開第2011/0059090号明細書;Goldstein R et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 42: 288-301(2015)参照)。
LewisY抗原結合モノクローナル抗体及びscFv	LewisY 抗原	様々ながん、例えば、子宮頸及び子宮がん(例えば、Power B et al., Protein Sci 12: 734-47(2003);Feridani A et al., Cytometry 71: 361-70(2007)参照)
ニューロテンシン受容体結合抗体及びDARPin	ニューロテンシン受容体	様々ながん(例えば、GenBank受託:2P2C_R);Ovigne J et al., Neuropeptides 32: 247-56(1998);Haase C et al., Anticancer Res 3527-33(2006)参照)
アダリムマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害、例えば、関節リウマチ、クローン病、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、新生児溶血性疾患
アフェリモマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害
ald518	IL-6	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ
アンルキンズマブ又はima-638	IL-13	様々ながん及び免疫障害
ブリアキヌマブ	IL-12, IL-23	様々ながん及び免疫障害、例えば、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症
ブロダルマブ	IL-17	様々ながん及び免疫障害、例えば、炎症性疾患
カナキヌマブ	IL-1	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ
セルトリズマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害、例えば、クローン病
フェザキヌマブ	IL-22	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ、乾癬
ガニツマブ	IGF-I	様々ながん
ゴリムマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎
インフリキシマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害、例えば、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎
イキセキズマブ	IL-17A	様々ながん及び免疫障害、例えば、自己免疫疾患
メポリズマブ	IL-5	様々な免疫障害及びがん、例えば、B 細胞がん
ネレリモマブ	TNF-α	様々ながん及び免疫障害
オロキズマブ	IL6	様々ながん及び免疫障害
オゾラリズマブ	TNF-α	炎症
ペラキズマブ(Perakizumab)	IL-17A	様々ながん及び免疫障害、例えば、関節炎
プラクルマブ	ヒト TNF	様々な免疫障害及びがん
サリルマブ	IL6	様々ながん及び免疫障害、例えば、関節リウマチ、強直性脊椎炎

シルツキシマブ	IL-6	様々ながん及び免疫障害
シルクマブ	IL-6	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ
タバルマブ	BAFF	B 細胞がん
チシリムマブ及びトレメリムマブ	CTLA-4	様々ながん
チルドラキズマブ	IL23	免疫介在性炎症性障害
tnx-650	IL-13	様々ながん及び免疫障害、例えば、B 細胞がん
トシリズマブ及びアトリズマブ	IL-6 受容体	様々ながん及び免疫障害例えば、関節リウマチ
ウステキヌマブ	IL-12, IL-23	様々ながん及び免疫障害、例えば、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎
様々な増殖因子: VEGF, EGF1, EGF2, FGF	VEGFR, EGFR, FGFR	様々ながん、例えば、乳がん及び結腸がん、並びに血管新生反応を阻害すること
様々なサイトカイン: IL-2, IL-6, IL-23, CCL2, BAFFs, TNFs, RANKL	IL-2R, IL-6R, IL-23R, CD80/CD86, TNFRSF13/TNFRSF17, TNFR	様々な免疫障害及びがん
様々な抗体	エプスタイン・バーウイルス潜伏感染膜タンパク質(LMP1)	様々ながん、ウイルス感染症、及び免疫障害(例えば、Chan B et al., In J Cancer 102: 492-8(2002);Fang C et al., J Immunol Methods 287: 21-30(2004));Nichols J et al., J Virol Methods 116: 79-88(2004);Sim A et al., Sci Rep 3: 3232(2013)参照)
患者試料から同定された広域中和抗体	インフルエンザ表面抗原(例えば、赤血球凝集素及び基質タンパク質 2)	ウイルス感染症(例えば、Prabakaran P et al., Front Microbiol 3: 277(2012)参照)
患者試料から同定された広域中和抗体	コロナウイルス表面抗原	ウイルス感染症(例えば、Prabakaran P et al., Front Microbiol 3: 277(2012)参照)
様々な抗体	フィロウイルス表面抗原(例えば、VP35、VP40、及び糖タンパク質)	ウイルス感染症(例えば、Olinger G et al., Proc Natl Acad Sci USA 109: 18030-5(2012);Pettitt J et al., Sci Transl Med 5: 199ra113(2013);Stahelin R, Expert Opin Ther Targets 18: 115-20(2014);Becquart P et al., PLoS One 9: e96360(2014);Stahelin R, Fron Microbiol 5: 300(2014);Tran E et al., J Virol 88: 10958-62(2014);Murin C et al., Proc Natl Acad Sci USA 111: 17182-7(2014)参照)
患者試料から同定された広域中和抗体	ヘニパウイルス表面抗原	ウイルス感染症(例えば、Prabakaran P et al., Front Microbiol 3: 277(2012)参照)
広域中和抗体を含む様々な抗体、及び scFv	HIV 表面抗原(例えば、基質タンパク質 Map17)	ウイルス感染症(例えば、Kitidee K et al., BMC Biotechnol 10: 80(2010);Yu L, Guan Y, Front Immunol 5: 250(2014)参照)

【０６３３】

本発明の一部の実施形態を例証により説明してきたが、本発明の趣旨を逸脱することなく、又は特許請求の範囲を超えることなく、多くの修飾形態、変形形態及び適応形態を用いて、並びに当業者の範囲内である非常に多数の均等物又は代替解決方法を使用して、本発明を実施することができることは、明らかであろう。

【０６３４】

全ての刊行物、特許及び特許出願は、個々の公表文献、特許又は特許出願各々が、その全体が参照により組み込まれると具体的かつ個々に示されている場合と同程度に、それら全体が参照により本書に組み込まれる。特許出願公開文献である国際公開２００５／０９２

９１７号パンフレット、国際公開第２００７／０３３４９７号パンフレット、米国特許出願公開第２０１３／１９６９２８号明細書、国際公開第２０１４／１６４６８０号パンフレット、国際公開第２０１４／１６４６９３号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００５号パンフレット、国際公開第２０１５／１１３００７号パンフレット、国際公開第２０１５／１２００５８号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４３５号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８４５２号パンフレット、米国特許出願公開第２０１５／０２５９４２８号明細書、国際公開第２０１５／１９１７６４号パンフレット、米国特許出願公開第２０１６／１７７２８４号明細書、国際公開第２０１６／１２６９５０号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３４４号パンフレット、及び国際公開第２０１７／０１９６２３号パンフレットは、各々、その全体が参照により本書に組み込まれる。米国特許出願第６２／４３１，０３６号明細書の開示は、その全体が参照により本書に組み込まれる。本書で言及するアミノ酸及びヌクレオチド配列についてのＧｅｎＢａｎｋ（米国国立生物学情報センター（National Center for Biotechnology Information)、U.S.）から電子的に入手可能な全ての生物学的配列情報の完全な開示は、各々、それら全体が、参照により本書に組み込まれる。

【０６３５】

【表２１】

配列表		
ID 番号	テキスト記述	生物学的配列
配列番号 1	志賀様毒素 1 サブユニット A(SLT-1A)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 2	志賀毒素サブユニット A(StxA)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 3	志賀様毒素 2 サブユニット A(SLT-2A)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ KQKTECQIVGDRAAIKVNNVLWEANTIAALLNRKPQDLTEP NQ
配列番号 4	親、志賀毒素エフェクターポリペプチド	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 5	SLT-1A-Cys1	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 6	SLT-1A-Cys2	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 7	SLT-1A-Cys3	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS

		GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 8	SLT-1A-Cys4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 9	SLT-1A-Cys5	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 10	SLT-1A-Cys6	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 11	SLT-1A-Cys7	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 12	SLT-1A-Cys8	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 13	SLT-1A-Cys9	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 14	SLT-1A-Cys10	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT

		GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 15	SLT-1A-Cys1-FR	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 16	SLT-1A-Cys2-FR	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 17	SLT-1A-Cys3-FR	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 18	SLT-1A-Cys4-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 19	SLT-1A-Cys5-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 20	SLT-1A-Cys6-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 21	SLT-1A-Cys7-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA

		A
配列番号 22	SLT-1A-Cys8-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 23	SLT-1A-Cys9-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 24	SLT-1A-Cys10-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 25	SLT-1A-Cys1-D1	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 26	SLT-1A-Cys2-D1	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 27	SLT-1A-Cys3-D1	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 28	SLT-1A-Cys4-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 29	SLT-1A-Cys5-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV

		LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 30	SLT-1A-Cys6-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 31	SLT-1A-Cys7-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 32	SLT-1A-Cys8-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 33	SLT-1A-Cys9-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 34	SLT-1A-Cys10-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 35	SLT-1A-Cys1-D2	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 36	SLT-1A-Cys2-D2	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 37	SLT-1A-Cys3-D2	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 38	SLT-1A-Cys4-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS

		GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 39	SLT-1A-Cys5-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 40	SLT-1A-Cys6-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 41	SLT-1A-Cys7-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 42	SLT-1A-Cys8-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 43	SLT-1A-Cys9-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 44	SLT-1A-Cys10-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 45	SLT-1A-Cys1 (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 46	SLT-1A-Cys2 (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA

		LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 47	SLT-1A-Cys3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 48	SLT-1A-Cys4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 49	SLT-1A-Cys5 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 50	SLT-1A-Cys6 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 51	SLT-1A-Cys7 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 52	SLT-1A-Cys8 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 53	SLT-1A-Cys9 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 54	SLT-1A-Cys10 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 55	SLT-1A-Cys1-FR (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 56	SLT-1A-Cys2-FR (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 57	SLT-1A-Cys3-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 58	SLT-1A-Cys4-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 59	SLT-1A-Cys5-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 60	SLT-1A-Cys6-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 61	SLT-1A-Cys7-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 62	SLT-1A-Cys8-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 63	SLT-1A-Cys9-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT

		NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 64	SLT-1A-Cys10-FR (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 65	SLT-1A-Cys1-D1 (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 66	SLT-1A-Cys2-D1 (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 67	SLT-1A-Cys3-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 68	SLT-1A-Cys4-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 69	SLT-1A-Cys5-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 70	SLT-1A-Cys6-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 71	SLT-1A-Cys7-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV

		LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 72	SLT-1A-Cys8-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 73	SLT-1A-Cys9-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 74	SLT-1A-Cys10-D1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 75	SLT-1A-Cys1-D2 (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 76	SLT-1A-Cys2-D2 (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 77	SLT-1A-Cys3-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 78	SLT-1A-Cys4-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 79	SLT-1A-Cys5-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 80	SLT-1A-Cys6-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC

	(不活性化型)	GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 81	SLT-1A-Cys7-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 82	SLT-1A-Cys8-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 83	SLT-1A-Cys9-D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 84	SLT-1A-Cys10- D2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 85	SLT-1A-Cys1-D3	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 86	SLT-1A-Cys2-D3	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 87	SLT-1A-Cys3-D3	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 88	SLT-1A-Cys4-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA

		LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 89	SLT-1A-Cys5-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 90	SLT-1A-Cys6-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 91	SLT-1A-Cys7-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 92	SLT-1A-Cys8-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 93	SLT-1A-Cys9-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 94	SLT-1A-Cys10-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 95	SLT-1A-Cys1-D4	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 96	SLT-1A-Cys2-D4	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 97	SLT-1A-Cys3-D4	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 98	SLT-1A-Cys4-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 99	SLT-1A-Cys5-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 100	SLT-1A-Cys6-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 101	SLT-1A-Cys7-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 102	SLT-1A-Cys8-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 103	SLT-1A-Cys9-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 104	SLT-1A-Cys10-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 105	SLT-1A-Cys1-D3 (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 106	SLT-1A-Cys2-D3 (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 107	SLT-1A-Cys3-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 108	SLT-1A-Cys4-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 109	SLT-1A-Cys5-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 110	SLT-1A-Cys6-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 111	SLT-1A-Cys7-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 112	SLT-1A-Cys8-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 113	SLT-1A-Cys9-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 114	SLT-1A-Cys10-D3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 115	SLT-1A-Cys1-D4 (不活性化型)	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 116	SLT-1A-Cys2-D4 (不活性化型)	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 117	SLT-1A-Cys3-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 118	SLT-1A-Cys4-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 119	SLT-1A-Cys5-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 120	SLT-1A-Cys6-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDC GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 121	SLT-1A-Cys7-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 122	SLT-1A-Cys8-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 123	SLT-1A-Cys9-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 124	SLT-1A-Cys10-D4 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 125	SLT-1A-Lys1 バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 126	SLT-1A-Lys1 バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 127	SLT-1A-Lys1 バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 128	SLT-1A-Lys1 バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 129	SLT-1A-Lys2 バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 130	SLT-1A-Lys2 バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE

		ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 131	SLT-1A-Lys2 バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 132	SLT-1A-Lys2 バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 133	SLT-1A-Lys2 バリアント 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 134	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 135	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 136	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 137	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 138	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT

		NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 139	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 140	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 141	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 142	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 143	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 144	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 145	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 146	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN

		NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 147	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 148	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 149	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 150	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 151	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 152	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 153	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 154	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV

		LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 155	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 156	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 157	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 158	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 159	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 160	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 161	SLT-1A-Lys1 バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 162	SLT-1A-Lys1 バリアント 2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 163	SLT-1A-Lys1 バ	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS

	リアント3 (不活性化型)	GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 164	SLT-1A-Lys1 バリアント4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 165	SLT-1A-Lys2 バリアント1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 166	SLT-1A-Lys2 バリアント2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 167	SLT-1A-Lys2 バリアント3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 168	SLT-1A-Lys2 バリアント4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 169	SLT-1A-Lys2 バリアント5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 170	SLT-1A-Lys1-FR バリアント1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 171	SLT-1A-Lys1-FR バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA

		LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 172	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 173	SLT-1A-Lys1-FR バリアント 4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 174	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 175	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 176	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 177	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 178	SLT-1A-Lys2-FR バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 179	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 180	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 181	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 182	SLT-1A-Lys1-D1 バリアント 4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 183	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 184	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 185	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 186	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 187	SLT-1A-Lys2-D1 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 188	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 189	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 190	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 191	SLT-1A-Lys1-D2 バリアント 4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 192	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 193	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 194	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 195	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 196	SLT-1A-Lys2-D2 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 197	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 198	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 199	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 200	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 201	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 202	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 203	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 204	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 205	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 206	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 207	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 208	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 209	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 210	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 211	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 212	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 213	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号214	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号215	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号216	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号217	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号218	SLT-1A-Lys1-D3 バリアント4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号219	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号220	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号221	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号222	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 223	SLT-1A-Lys2-D3 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 224	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 225	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 226	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 227	SLT-1A-Lys1-D4 バリアント 4 (不活性化型)	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 228	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 229	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 230	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 231	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 232	SLT-1A-Lys2-D4 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 233	SLT-1A-Lys(null) バリアント 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 234	SLT-1A-Lys(null) バリアント 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 235	SLT-1A-Lys(null) バリアント 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 236	SLT-1A-Lys(null) バリアント 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 237	SLT-1A-Lys(null) バリアント 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 238	SLT-1A-Lys(null) バリアント 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 239	SLT-1A-Lys(null) バリアント 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT

		GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 240	SLT-1A-Lys(null) バリアント 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 241	SLT-1A-Lys(null) バリアント 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 242	SLT-1A-Lys(null) バリアント 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 243	SLT-1A-Lys(null) バリアント 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 244	SLT-1A-Lys(null) バリアント 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 245	SLT-1A-Lys(null) バリアント 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 246	SLT-1A-Lys(null) バリアント 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R

配列番号 247	SLT-1A-Lys(null) バリアント 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 248	SLT-1A-Lys(null) バリアント 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 249	SLT-1A-Lys(null) バリアント 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 250	SLT-1A-Lys(null) バリアント 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 251	SLT-1A-Lys(null) バリアント 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 252	SLT-1A-Lys(null) バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 253	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 254	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 255	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 256	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 257	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 258	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 259	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 260	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 261	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 262	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 263	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 264	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 265	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 266	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA A
配列番号 267	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 268	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 269	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 270	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 271	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 272	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 273	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 274	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 275	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 276	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 277	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 278	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 279	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 280	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 281	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 282	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 283	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 284	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 285	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 286	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 287	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 288	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 289	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 290	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 291	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 292	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 293	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 1	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 294	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 2	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 295	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 3	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 296	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 4	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 297	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 5	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 298	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 6	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 299	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 7	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 300	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 8	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 301	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 9	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 302	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 10	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 303	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 11	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 304	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 12	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 305	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 13	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 306	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 14	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 307	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 15	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 308	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 16	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 309	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 17	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 310	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 18	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 311	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 19	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 312	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 313	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 314	SLT-1A-Lys(null) バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 315	SLT-1A-Lys(null) バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 316	SLT-1A-Lys(null) バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 317	SLT-1A-Lys(null) バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 318	SLT-1A-Lys(null) バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 319	SLT-1A-Lys(null) バリアント 6 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 320	SLT-1A-Lys(null) バリアント 7 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 321	SLT-1A-Lys(null) バリアント 8 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 322	SLT-1A-Lys(null) バリアント 9 (不活性	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG

	化型)	MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 323	SLT-1A-Lys(null) バリアント 10 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 324	SLT-1A-Lys(null) バリアント 11 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 325	SLT-1A-Lys(null) バリアント 12 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 326	SLT-1A-Lys(null) バリアント 13 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 327	SLT-1A-Lys(null) バリアント 14 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 328	SLT-1A-Lys(null) バリアント 15 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 329	SLT-1A-Lys(null) バリアント 16 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 330	SLT-1A-Lys(null) バリアント 17 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 331	SLT-1A-Lys(null) バリアント 18 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 332	SLT-1A-Lys(null) バリアント 19 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 333	SLT-1A-Lys(null) バリアント 20 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 334	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 335	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 336	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 337	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 338	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 339	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 6 (不	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 340	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 7 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 341	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 8 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 342	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 9 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 343	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 10 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 344	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 11 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 345	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 12 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 346	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 13 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 347	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 14 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 348	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 15 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 349	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 16 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 350	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 17 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 351	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 18 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 352	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 19 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 353	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 20 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 354	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 355	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 356	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 3 (不	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

10 20 30 40 50

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 357	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 358	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 359	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 6 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 360	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 7 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 361	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 8 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 362	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 9 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 363	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 10 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 364	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 11 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 365	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 12 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 366	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 13 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 367	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 14 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 368	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 15 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 369	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 16 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 370	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 17 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 371	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 18 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 372	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 19 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 373	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 20 (不	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 374	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 1 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 375	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 2 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 376	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 3 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 377	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 4 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 378	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 5 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 379	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 6 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 380	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 7 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 381	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 8 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 382	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 9 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 383	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 10 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 384	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 11 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 385	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 12 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 386	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 13 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 387	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 14 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 388	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 15 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 389	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 16 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 390	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 17 (不	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 391	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 18 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 392	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 19 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 393	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 20 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 394	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 21 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 395	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 396	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 397	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 398	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 399	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 400	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 401	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 402	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 403	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 404	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 405	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 406	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 407	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 408	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 409	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 410	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 411	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 412	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 413	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 414	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 415	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 1	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 416	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 2	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 417	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 3	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 418	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 4	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 419	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 5	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 420	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 6	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 421	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 7	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 422	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 8	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 423	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 9	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 424	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 10	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 425	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 11	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 426	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 12	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 427	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 13	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 428	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 14	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 429	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 15	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 430	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 16	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 431	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 17	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 432	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 18	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 433	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 19	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 434	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 435	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 436	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 1 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 437	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 2 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 438	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 3 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 439	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 4 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 440	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 5 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 441	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 6 (不	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 442	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 7 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 443	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 8 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 444	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 9 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 445	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 10 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 446	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 11 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 447	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 12 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 448	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 13 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 449	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 14 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 450	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 15 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 451	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 16 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 452	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 17 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 453	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 18 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 454	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 19 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 455	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 20 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 456	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 1 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 457	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 2 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 458	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 3 (不	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 459	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 4 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 460	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 5 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 461	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 6 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 462	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 7 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 463	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 8 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 464	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 9 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 465	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 10 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 466	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 11 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

配列番号 467	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 12 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 468	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 13 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 469	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 14 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 470	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 15 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 471	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 16 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 472	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 17 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 473	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 18 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 474	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 19 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 475	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 20 (不	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 476	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 21 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 477	SLT-1A-Lys(null) バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 478	SLT-1A-Lys(null) バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 479	SLT-1A-Lys(null) バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 480	SLT-1A-Lys(null) バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 481	SLT-1A-Lys(null) バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 482	SLT-1A-Lys(null) バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 483	SLT-1A-Lys(null) バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA

		R
配列番号 484	SLT-1A-Lys(null) バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 485	SLT-1A-Lys(null) バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 486	SLT-1A-Lys(null) バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 487	SLT-1A-Lys(null) バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 488	SLT-1A-Lys(null) バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 489	SLT-1A-Lys(null) バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 490	SLT-1A-Lys(null) バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 491	SLT-1A-Lys(null) バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 492	SLT-1A-Lys(null) バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 493	SLT-1A-Lys(null) バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 494	SLT-1A-Lys(null) バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 495	SLT-1A-Lys(null) バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 496	SLT-1A-Lys(null) バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 497	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 498	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 499	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 500	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 501	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 502	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 503	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 504	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 505	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 506	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 507	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 508	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 509	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 510	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 511	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 512	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 513	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 514	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 515	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 516	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 517	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 518	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 519	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 520	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 521	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 522	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 523	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 524	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

		MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 525	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 526	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 527	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 528	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 529	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 530	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 531	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 532	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 533	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 534	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 535	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 536	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 537	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 538	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 539	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 540	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 541	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 542	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 543	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 544	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 545	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 546	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 547	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 548	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 549	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 550	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 551	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 552	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 553	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 554	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 555	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 556	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 41	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 557	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 42	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 558	SLT-1A-Lys(null) バリアント 21 (不活性	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM

	化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 559	SLT-1A-Lys(null) バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 560	SLT-1A-Lys(null) バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 561	SLT-1A-Lys(null) バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 562	SLT-1A-Lys(null) バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 563	SLT-1A-Lys(null) バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 564	SLT-1A-Lys(null) バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 565	SLT-1A-Lys(null) バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 566	SLT-1A-Lys(null) バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 567	SLT-1A-Lys(null) バリアント 30 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 568	SLT-1A-Lys(null) バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 569	SLT-1A-Lys(null) バリアント 32 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 570	SLT-1A-Lys(null) バリアント 33 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 571	SLT-1A-Lys(null) バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 572	SLT-1A-Lys(null) バリアント 35 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 573	SLT-1A-Lys(null) バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 574	SLT-1A-Lys(null) バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 575	SLT-1A-Lys(null) バリアント 38 (不活性	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM

	化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 576	SLT-1A-Lys(null) バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 577	SLT-1A-Lys(null) バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 578	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 21 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 579	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 580	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 581	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 582	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 583	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 584	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 585	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 586	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 587	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 30 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 588	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 589	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 32 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 590	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 33 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 591	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 592	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 35 (不	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 593	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 594	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 595	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 38 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 596	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 597	SLT-1A-Lys(null)-FR バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 598	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 21 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 599	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 600	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 601	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 602	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 603	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 604	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 605	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 606	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 607	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 30 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 608	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 609	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 32 (不	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

	活性化型)	MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 610	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 33 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 611	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 612	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 35 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 613	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 614	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 615	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 38 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 616	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 617	SLT-1A-Lys(null)-D1 バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 618	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 619	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 620	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 621	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 622	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 623	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 624	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 625	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 626	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 30 (不	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 627	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 628	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 32 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 629	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 33 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 630	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 631	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 35 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 632	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 633	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 634	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 38 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

配列番号 635	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 636	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 637	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 41 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 638	SLT-1A-Lys(null)-D2 バリアント 42 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 639	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 640	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 641	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 642	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 643	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 644	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 645	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 646	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 647	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 648	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 649	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 650	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 651	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 652	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 653	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 654	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 655	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 656	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 657	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 658	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 659	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 660	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 661	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 662	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 663	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 664	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 665	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 666	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 667	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 668	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 669	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 670	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 671	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 672	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 673	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 674	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 675	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 676	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 677	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

		QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 678	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 41	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 679	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 42	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 680	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 21 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 681	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 682	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 683	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 684	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 685	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 686	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 687	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 688	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 689	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 30 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 690	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 691	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 32 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 692	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 33 (不活性化型)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 693	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 694	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 35 (不	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM

	活性化型)	QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 695	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 696	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 697	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 38 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 698	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 699	SLT-1A-Lys(null)-D3 バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 700	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 22 (不活性化型)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 701	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 23 (不活性化型)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 702	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 24 (不活性化型)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 703	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 25 (不活性化型)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 704	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 26 (不活性化型)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 705	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 27 (不活性化型)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 706	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 28 (不活性化型)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 707	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 29 (不活性化型)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 708	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 30 (不活性化型)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 709	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 31 (不活性化型)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 710	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 32 (不活性化型)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 711	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 33 (不	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG

	活性化型)	MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 712	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 34 (不活性化型)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 713	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 35 (不活性化型)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 714	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 36 (不活性化型)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 715	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 37 (不活性化型)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 716	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 38 (不活性化型)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 717	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 39 (不活性化型)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 718	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 40 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 719	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 41 (不活性化型)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG SGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 720	SLT-1A-Lys(null)-D4 バリアント 42 (不活性化型)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 721	SLT-1A-Cys(null) バリアント 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVA R
配列番号 722	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA A
配列番号 723	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 724	SLT-1A-Cys(null)-D2 バリアント 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 725	SLT-1A-Cys(null) バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 726	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 727	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント 1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 728	SLT-1A-	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS

	Cys(null)-D2 バリアント1 (不活性化型)	GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 729	SLT-1A-Cys(null)-D3 バリアント1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 730	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 731	SLT-1A-Cys(null)-D3 (不活性化型) バリアント1	kEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 732	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント1 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 733	SLT-1A-Cys(null) バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVA R
配列番号 734	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVA A
配列番号 735	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
配列番号 736	SLT-1A-Cys(null)-D2 バ	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT

	リアント2	NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
配列番号737	SLT-1A-Cys(null) バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
配列番号738	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
配列番号739	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
配列番号740	SLT-1A-Cys(null)-D2 バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
配列番号741	SLT-1A-Cys(null)-D3 バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
配列番号742	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
配列番号743	SLT-1A-Cys(null)-D3 (不活性化型) バリアント2	kEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
配列番号744	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント2 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV

		LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
配列番号 745	SLT-1A-Cys(null) バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVA R
配列番号 746	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
配列番号 747	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVA A
配列番号 748	SLT-1A-Cys(null)-D2 バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
配列番号 749	SLT-1A-Cys(null) バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
配列番号 750	SLT-1A-Cys(null)-FR バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
配列番号 751	SLT-1A-Cys(null)-D1 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
配列番号 752	SLT-1A-Cys(null)-D2 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR

配列番号 753	SLT-1A-Cys(null)-D3 バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
配列番号 754	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
配列番号 755	SLT-1A-Cys(null)-D3 (不活性化型) バリアント 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
配列番号 756	SLT-1A-Cys(null)-D4 バリアント 3 (不活性化型)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
配列番号 757	リンカー-Cys1	EFPKPCTPPGSSGGAP
配列番号 758	リンカー-Cys2	EFPKPSTPPGSCGGAP
配列番号 759	リンカー-Cys3	AHHCEDPSSKAPKAP
配列番号 760	リンカー-Cys4	AHHSEDPSCKAPKAP
配列番号 761	リンカー-Lys1	EFPKPSTPPGSSGGAP
配列番号 762	SLT-1A-Cys(null)-足場バリアント 1 C257	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPCTPPGSSGGAP
配列番号 763	SLT-1A-Cys(null)-足場バリアント 2 C257	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPCTPPGSSGGAP
配列番号 764	SLT-1A-Lys(null)-足場バリアント 1 K255	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE

		FPKPSTPPGSSGGAP
配列番号 765	SLT-1A-Lys(null)-足場バリアント 2 K255	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAP
配列番号 766	SLT-1A-Lys(null)-足場バリアント 3 K255	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAP
配列番号 767	SLT-1A-Lys(null)-足場バリアント 4 K255	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSG IGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAP
配列番号 768	リンカー-IgA hinge	SPSTPPTPSPSTPPAS
配列番号 769	scFv-リンカー-Cys1	GGGGC
配列番号 770	scFv-リンカー-Cys2	GGGGSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGS
配列番号 771	scFv-リンカー-Cys3	GSTSGCGKPGSGEGS
配列番号 772	scFv-リンカー-Cys4	GSTSGCGKPGSGEGSTKG
配列番号 773	細胞標的化分子 1	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 774	細胞標的化分子 2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID CGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA

		AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 775	細胞標的化分子3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 776	細胞標的化分子4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 777	細胞標的化分子5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 778	細胞標的化分子6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAT ESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFS GSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLE IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVK

		PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVN PFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
配列番号 779	細胞標的化分子7	MKEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAT ESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFS GSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLE IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVN PFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
配列番号 780	細胞標的化分子8	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAT ESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFS GSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLE IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVN PFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
配列番号 781	細胞標的化分子9	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMID SGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISR TGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTA EALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRA SQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSR SGTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT GSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSVAASG FNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYASRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSA
配列番号 782	細胞標的化分子10	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISR TGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTA EALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAV AAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRA SQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSR SGTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT GSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSVAASG

		FNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYASRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSA
配列番号 783	細胞標的化分子11	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRAS QDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT GSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSVAASG FNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYASRWGGDGFYA MDVWGQGTLVTVSSA
配列番号 784	細胞標的化分子12	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSV ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNSHHHASRVAR
配列番号 785	細胞標的化分子13	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSV ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNSHHHASRVAR
配列番号 786	細胞標的化分子14	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLTQSV

		ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNSHHHASRVAR
配列番号 787	細胞標的化分子 15	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSV ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNSHHHASRVAR
配列番号 788	細胞標的化分子 16	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSSA
配列番号 789	細胞標的化分子 17	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 790	細胞標的化分子 18	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID CGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 791	細胞標的化分子 19	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR

		TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 792	細胞標的化分子 20	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 793	細胞標的化分子 21	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 794	細胞標的化分子 22	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 795	細胞標的化分子 23	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 796	細胞標的化分子 24	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 797	細胞標的化分子 25	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 798	細胞標的化分子 26	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 799	細胞標的化分子 27	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 800	細胞標的化分子 28	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 801	細胞標的化分子 29	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 802	細胞標的化分子 30	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 803	細胞標的化分子 31	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA

		AEFPKPCTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 804	細胞標的化分子 32	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPCTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 805	細胞標的化分子 33	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPCTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 806	細胞標的化分子 34	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPCTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 807	細胞標的化分子 35	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG

		TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GCQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 808	細胞標的化分子 36	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GCQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 809	細胞標的化分子 37	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTL SLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTD YNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKS MITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 810	細胞標的化分子 38	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTL SLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTD YNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKS MITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 811	細胞標的化分子 39	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTL

		SLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTD YNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKS MITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 812	細胞標的化分子 40	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVCS
配列番号 813	細胞標的化分子 41	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVCS
配列番号 814	細胞標的化分子 42	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVCS
配列番号 815	細胞標的化分子 43	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI

		TTGFVMDSWGQGSLVTVCS
配列番号 816	細胞標的化分子 44	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSCA
配列番号 817	細胞標的化分子 45	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLSVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSCA
配列番号 818	細胞標的化分子 46	MKEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 819	細胞標的化分子 47	MKEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 820	細胞標的化分子 48	MKEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 821	細胞標的化分子 49	MREFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 822	細胞標的化分子 50	MHEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 823	細胞標的化分子 51	MSEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 824	細胞標的化分子 52	MREFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 825	細胞標的化分子 53	MHEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 826	細胞標的化分子 54	MSEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASG YPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGYV PYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPGQ SPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLAV YFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 827	細胞標的化分子 55	MREFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA ASPSTPPTPSPSTPPASQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASG YPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGYV PYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPGQ SPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLAV YFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 828	細胞標的化分子 56	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKAS GYPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDF KGRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGY VPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPG QSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLA VYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 829	細胞標的化分子57	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA ASPSTPPTPSPSTPPASQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASG YPFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYHGYV PYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYNAVAWYQQKPGQ SPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSGPDFTFTISSVQAEDLAV YFCQQHFRTPFTFGSGTKLEIK
配列番号 830	SLT-1A1-WT	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 831	SLT-1A-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 832	SLT-1A-D1-C242	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
配列番号 833	SLT-1A-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
配列番号 834	IA-SLT-1A-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

配列番号 835	細胞標的化タンパク質 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVN RTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISR TGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTA EALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAV AAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGG GGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVR QPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQV SLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 836	細胞標的化タンパク質 2	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSV ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNCHHHASRVAR
配列番号 837	細胞標的化タンパク質 3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAT ESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFS GSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLE IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVN PFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
配列番号 838	参照細胞標的化分子 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 839	参照細胞標的化分子 2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR

		TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAT ESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFS GSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGTKLE IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVN PFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
配列番号 840	参照細胞標的化分子 3	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSAVQ LVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYTMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCTKDNQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPL QTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLTQSV ARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVA LILNSHHHASRVAR
配列番号 841	参照細胞標的化分子 4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AAHHSEDPSSKAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDY WGQGTQVTVSSA
配列番号 842	参照細胞標的化分子 5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 843	参照細胞標的化分子 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 844	重鎖 ABR1	YTFTSYVMH
配列番号 845	重鎖 ABR2	WIGYINPYNDGTKY
配列番号 846	重鎖 ABR3	RGTYYYGSRVFDY
配列番号 847	軽鎖 ABR1	KSLLNSNGNTYLY
配列番号 848	軽鎖 ABR2	LLIYRMSNLAS
配列番号 849	軽鎖 ABR3	MQHLEYPF
配列番号 850	重鎖 ABR1	YAFSSYWMN
配列番号 851	重鎖 ABR2	WIGQIWPGDGDTNY
配列番号 852	重鎖 ABR3	RRETTTVGRYYYAMDY
配列番号 853	軽鎖 ABR1	QSVDYDGDSYLN
配列番号 854	軽鎖 ABR2	LLIYDASNLVS
配列番号 855	軽鎖 ABR3	QQSTEDPW
配列番号 856	重鎖 ABR2	WIGQIWPGDGDTNYNG
配列番号 857	重鎖 ABR1	GSISTSGMGVG
配列番号 858	重鎖 ABR2	WIGHIWWDDDKRY
配列番号 859	重鎖 ABR3	RMELWSYYFDY
配列番号 860	軽鎖 ABR1	SSVSYMH
配列番号 861	軽鎖 ABR2	LLIYDTSKLAS
配列番号 862	軽鎖 ABR3	FQGSVYPF
配列番号 863	重鎖 CDR1	GYTFTSYNMH
配列番号 864	重鎖 CDR2	AIYPGNGDTSYNQKFKG
配列番号 865	重鎖 CDR3	AQLRPNYWYFDV
配列番号 866	軽鎖 CDR1	RASSSVSYMH
配列番号 867	軽鎖 CDR2	ATSNLAS
配列番号 868	軽鎖 CDR3	QQWISNPPT
配列番号 869	重鎖 CDR1	GYTFTSYNVH
配列番号 870	重鎖 CDR3	SNYYGSSYVWFFDV
配列番号 871	軽鎖 CDR1	RASSSVSYMD
配列番号 872	重鎖 CDR3	STYYGGDWYFNV
配列番号 873	軽鎖 CDR1	RASSSVSYIH
配列番号 874	軽鎖 CDR3	QQWTSNPPT
配列番号 875	重鎖 CDR1	GFTFNDYAMH
配列番号 876	重鎖 CDR2	TISWNSGSIGYADSVKG
配列番号 877	重鎖 CDR3	DIQYGNYYYGMDV
配列番号 878	軽鎖 CDR1	RASQSVSSYLA
配列番号 879	軽鎖 CDR2	DASNRAT
配列番号 880	軽鎖 CDR3	QQRSNWPIT
配列番号 881	重鎖 CDR1	GYTFTSYNMH
配列番号 882	重鎖 CDR3	VVYYSNSYWYFDV
配列番号 883	軽鎖 CDR2	APSNLAS

配列番号 884	軽鎖 CDR3	QQWSFNPPT
配列番号 885	重鎖 CDR1	GYAFSYSWIN
配列番号 886	重鎖 CDR2	RIFPGDGDTDYNGKFKG
配列番号 887	重鎖 CDR3	NVFDGYWLVY
配列番号 888	軽鎖 CDR1	RSSKSLLHSNGITYLY
配列番号 889	軽鎖 CDR2	QMSNLVS
配列番号 890	軽鎖 CDR3	AQNLELPYT
配列番号 891	重鎖 ABR1	YRFTNYWIH
配列番号 892	重鎖 ABR2	WIGGINPGNNYATYRR
配列番号 893	重鎖 ABR3	TREGYGNYGAWFAY
配列番号 894	軽鎖 ABR1	QSLANSYGNTFLS
配列番号 895	軽鎖 ABR2	LLIYGISNRFS
配列番号 896	軽鎖 ABR3	LQGTHQPY
配列番号 897	重鎖 ABR1	FAFSIYDMS
配列番号 898	重鎖 ABR2	WVAYISSGGGTTYY
配列番号 899	重鎖 ABR3	RHSGYGTHWGVLFAY
配列番号 900	軽鎖 ABR1	QDISNYLA
配列番号 901	軽鎖 ABR2	LLIYYTSILHS
配列番号 902	軽鎖 ABR3	QQGNTLPW
配列番号 903	重鎖 ABR1	YTFTSYWLH
配列番号 904	重鎖 ABR2	WIGYINPRNDYTEY
配列番号 905	重鎖 ABR3	RRDITTFY
配列番号 906	軽鎖 ABR1	QSVLYSANHKNYLA
配列番号 907	軽鎖 ABR2	LLIYWASTRES
配列番号 908	軽鎖 ABR3	HQYLSSW
配列番号 909	重鎖 ABR1	YEFSRSWMN
配列番号 910	重鎖 ABR2	WVGRIYPGDGDTNYSGKF
配列番号 911	重鎖 ABR3	RDGSSWDWYFDV
配列番号 912	軽鎖 ABR1	QSIVHSVGNTFLE
配列番号 913	軽鎖 ABR2	LLIYKVSNRFS
配列番号 914	軽鎖 ABR3	FQGSQFPY
配列番号 915	重鎖 CDR1	GYRFTNYWIH
配列番号 916	重鎖 CDR2	GINPGNNYATYRRKFQG
配列番号 917	重鎖 CDR3	EGYGNYGAWFAY
配列番号 918	軽鎖 CDR1	RSSQSLANSYGNTFLS
配列番号 919	軽鎖 CDR2	GISNRFS
配列番号 920	軽鎖 CDR3	LQGTHQPYT
配列番号 921	重鎖 CDR1	GFAFSIYDMS
配列番号 922	重鎖 CDR2	YISSGGGTTYYPDTVKG
配列番号 923	重鎖 CDR3	HSGYGTHWGVLFAY
配列番号 924	軽鎖 CDR1	RASQDISNYLA
配列番号 925	軽鎖 CDR2	YTSILHS
配列番号 926	軽鎖 CDR3	QQGNTLPWT
配列番号 927	重鎖 CDR1	GYTFTDYYIT
配列番号 928	重鎖 CDR2	WIYPGSGNTKYNEKF
配列番号 929	重鎖 CDR3	YGNYWFAY

配列番号 930	軽鎖 CDR1	KASQSVDFDGDSYMN
配列番号 931	軽鎖 CDR2	AASNLES
配列番号 932	軽鎖 CDR3	QQSNEDPWT
配列番号 933	重鎖 CDR1	YTFTTYWMH
配列番号 934	重鎖 CDR2	WIGYINPSTGYTDY
配列番号 935	重鎖 CDR3	TRRGPSYGNHGAWFPY
配列番号 936	軽鎖 CDR1	ENVDTYVS
配列番号 937	軽鎖 CDR2	LLIYGASNRYT
配列番号 938	軽鎖 CDR3	GQSYRYPP
配列番号 939	重鎖 CDR1	GYTFTGYYMH
配列番号 940	重鎖 CDR2	WIDPNSGATTYAQKF
配列番号 941	重鎖 CDR3	KTTQTTWGFPF
配列番号 942	軽鎖 CDR1	RASQGVYQWLA
配列番号 943	軽鎖 CDR2	KASHLYN
配列番号 944	軽鎖 CDR3	QQLNSYPLT
配列番号 945	重鎖 CDR1	GYTFTDYWMH
配列番号 946	重鎖 CDR2	WIGYINPNTAYTDY
配列番号 947	軽鎖 CDR1	KASENVDSFVS
配列番号 948	軽鎖 CDR2	GASNRYT
配列番号 949	軽鎖 CDR3	GQNYRYPLT
配列番号 950	重鎖 ABR1	FSLISYGVH
配列番号 951	重鎖 ABR2	WLGVIWRGGSTDY
配列番号 952	重鎖 ABR3	KTLITTGYAMDY
配列番号 953	軽鎖 ABR1	EDIYNRLA
配列番号 954	軽鎖 ABR2	LLISGATSLETG
配列番号 955	軽鎖 ABR3	QQYWSTP
配列番号 956	重鎖 ABR1	FTFNSFAMS
配列番号 957	重鎖 ABR2	WVSAISGSGGGTYY
配列番号 958	重鎖 ABR3	KDKILWFGEPVFDY
配列番号 959	軽鎖 ABR1	QSVSSYLA
配列番号 960	軽鎖 ABR2	LLIYDASNRAT
配列番号 961	軽鎖 ABR3	QQRSNWPP
配列番号 962	重鎖 ABR1	FSLTSYGVH
配列番号 963	重鎖 ABR2	WIGVMWRGGSTDY
配列番号 964	重鎖 ABR3	KSMITTGFVMDS
配列番号 965	軽鎖 ABR1	EDIYNRLT
配列番号 966	軽鎖 ABR2	LLISGATSLET
配列番号 967	軽鎖 ABR3	QQYWSNPY
配列番号 968	重鎖 ABR1	FDFSRSWMN
配列番号 969	重鎖 ABR2	WIGEINPDSSTINY
配列番号 970	重鎖 ABR3	RYGNWFPY
配列番号 971	軽鎖 ABR1	QNVDTNVA
配列番号 972	軽鎖 ABR2	ALIYSASYRYS
配列番号 973	軽鎖 ABR3	QQYDSYPL
配列番号 974	重鎖 ABR1	GTFSSYAFS
配列番号 975	重鎖 ABR2	WMGRVIPFLGIANS

配列番号 976	重鎖 ABR3	RDDIAALGPFDY
配列番号 977	軽鎖 ABR1	QGISSWLA
配列番号 978	軽鎖 ABR2	SLIYAASSLQS
配列番号 979	軽鎖 ABR3	QQYNSYPR
配列番号 980	重鎖 ABR1	YTFTDYWMQ
配列番号 981	重鎖 ABR2	WIGTIYPGDGDTGY
配列番号 982	重鎖 ABR3	RGDYYGSNSLDY
配列番号 983	軽鎖 ABR1	QDVSTVVA
配列番号 984	軽鎖 ABR2	RLIYSASYRYI
配列番号 985	軽鎖 ABR3	QQHYSPPY
配列番号 986	重鎖 CDR1	GFSLTSYGVH
配列番号 987	重鎖 CDR2	VMWRGGSTDYNAAFMS
配列番号 988	重鎖 CDR3	SMITTGFVMDS
配列番号 989	軽鎖 CDR1	KASEDIYNRLT
配列番号 990	軽鎖 CDR2	GATSLET
配列番号 991	軽鎖 CDR3	QQYWSNPYT
配列番号 992	重鎖 CDR1	GFSLISYGVH
配列番号 993	重鎖 CDR2	VIWRGGSTDYNAAFMS
配列番号 994	重鎖 CDR3	TLITTGYAMDY
配列番号 995	軽鎖 CDR1	KASEDIYNRLA
配列番号 996	軽鎖 CDR2	GATSLET
配列番号 997	軽鎖 CDR3	QQYWSTPT
配列番号 998	重鎖 CDR1	GFDFSRSWMN
配列番号 999	重鎖 CDR2	EINPDSSTINYTTSLKD
配列番号 1000	重鎖 CDR3	YGNWFPY
配列番号 1001	軽鎖 CDR1	KASQNVDTNVA
配列番号 1002	軽鎖 CDR2	SASYRYS
配列番号 1003	軽鎖 CDR3	QQYDSYPLT
配列番号 1004	重鎖 ABR1	FDFSRYWMS
配列番号 1005	重鎖 ABR2	WIGEINPTSSTINF
配列番号 1006	重鎖 ABR3	RGNYYRYGDAMDY
配列番号 1007	軽鎖 ABR1	KSVSTSGYSYLH
配列番号 1008	軽鎖 ABR2	LLIYLASNLES
配列番号 1009	軽鎖 ABR3	QHSRELPF
配列番号 1010	重鎖 ABR1	STFTTYWIH
配列番号 1011	重鎖 ABR2	WIGYINPNTGYTEY
配列番号 1012	重鎖 ABR3	VRFITVVGG
配列番号 1013	軽鎖 ABR1	SSVSSSHLH
配列番号 1014	軽鎖 ABR2	LWIYSTSNLAS
配列番号 1015	軽鎖 ABR3	HQYHRSPL
配列番号 1016	重鎖 ABR1	FSLTTYGIGVG
配列番号 1017	重鎖 ABR2	WLTHIWWNDNKYY
配列番号 1018	重鎖 ABR3	YGYTY
配列番号 1019	軽鎖 ABR1	QSLLYSNGNTYLH
配列番号 1020	軽鎖 ABR2	LLIYKLSNRFS
配列番号 1021	軽鎖 ABR3	SQSTHVPW

配列番号 1022	重鎖 ABR1	FNIKDTYIH
配列番号 1023	重鎖 ABR2	WVARIYPTNGYTRY
配列番号 1024	重鎖 ABR3	RWGGDGFYAMDY
配列番号 1025	軽鎖 ABR1	QDVNTAVA
配列番号 1026	軽鎖 ABR2	LLIYSASFLYS
配列番号 1027	軽鎖 ABR3	QQHYTTPP
配列番号 1028	重鎖 ABR3	RWGGDGFYAMDV
配列番号 1029	重鎖 ABR1	YSFTSYWIA
配列番号 1030	重鎖 ABR2	YMGLIYPGDSDTKY
配列番号 1031	重鎖 ABR3	RHDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
配列番号 1032	軽鎖 ABR1	SSNIGNNYVS
配列番号 1033	軽鎖 ABR2	LLIYGHTNRPA
配列番号 1034	軽鎖 ABR3	AAWDDSLSGW
配列番号 1035	重鎖 ABR1	YPFTNYGMN
配列番号 1036	重鎖 ABR2	WMGWINTSTGESTF
配列番号 1037	重鎖 ABR3	RWEVYHGYVPY
配列番号 1038	軽鎖 ABR1	QDVYNAVA
配列番号 1039	軽鎖 ABR2	LLIYSASSRYT
配列番号 1040	軽鎖 ABR3	QQHFRTPF
配列番号 1041	重鎖 ABR1	ITFSINTMG
配列番号 1042	重鎖 ABR2	LVALISSIGDTYYA
配列番号 1043	重鎖 ABR3	KRFRTAAQGTDY
配列番号 1044	重鎖 CDR1	GFNIKDTYIH
配列番号 1045	重鎖 CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
配列番号 1046	重鎖 CDR3	WGGDGFYAMDY
配列番号 1047	軽鎖 CDR1	RASQDVNTAVA
配列番号 1048	軽鎖 CDR2	SASFLYS
配列番号 1049	軽鎖 CDR3	QQHYTTPPT
配列番号 1050	重鎖 CDR1	GFNIKDTYIH
配列番号 1051	重鎖 CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
配列番号 1052	重鎖 CDR3	WGGDGFYAMDV
配列番号 1053	軽鎖 CDR1	RASQDVNTAVA
配列番号 1054	軽鎖 CDR2	SASFLYS
配列番号 1055	軽鎖 CDR3	QQHYTTPPT
配列番号 1056	重鎖 CDR1	GYSFTSYWIA
配列番号 1057	重鎖 CDR2	LIYPGDSDTKYSPSFQG
配列番号 1058	重鎖 CDR3	HDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
配列番号 1059	軽鎖 CDR1	SGSSSNIGNNYVS
配列番号 1060	軽鎖 CDR2	GHTNRPA
配列番号 1061	軽鎖 CDR3	AAWDDSLSGWV
配列番号 1062	重鎖 CDR1	GITFSINTMG
配列番号 1063	重鎖 CDR2	LISSIGDTYYADSVKG
配列番号 1064	重鎖 CDR3	FRTAAQGTDY
配列番号 1065	重鎖 ABR1	FTFSDSWIH
配列番号 1066	重鎖 ABR2	WVAWISPYGGSTYY
配列番号 1067	重鎖 ABR3	RRHWPGGFDY

配列番号 1068	軽鎖 ABR1	QDVSTAVA
配列番号 1069	軽鎖 ABR2	LLIYSASFLYS
配列番号 1070	軽鎖 ABR3	QQYLYHPA
配列番号 1071	重鎖 ABR1	YTFTSYVMH
配列番号 1072	重鎖 ABR2	WIGYVNPFNDGTKY
配列番号 1073	重鎖 ABR3	RQAWGYP
配列番号 1074	軽鎖 ABR1	ESVEYYGTSLVQ
配列番号 1075	軽鎖 ABR2	LLIYAASSVDS
配列番号 1076	軽鎖 ABR3	QQSRRVPY
配列番号 1077	重鎖 ABR1	YTFTSYDVH
配列番号 1078	重鎖 ABR2	WMGWLHADTGITKF
配列番号 1079	重鎖 ABR3	RERIQLWFDY
配列番号 1080	軽鎖 ABR1	QGISSWLA
配列番号 1081	軽鎖 ABR2	SLIYAASSLQS
配列番号 1082	軽鎖 ABR3	QQYNSYPY
配列番号 1083	重鎖 ABR1	DTFSTYAIS
配列番号 1084	重鎖 ABR2	WMGGIIPIFGKAHY
配列番号 1085	重鎖 ABR3	RKFHFVSGSPFGMDV
配列番号 1086	軽鎖 ABR1	QSVSSYLA
配列番号 1087	軽鎖 ABR2	LLIYDASNRAT
配列番号 1088	軽鎖 ABR3	QQRSNWP
配列番号 1089	重鎖 ABR1	FTFSSYIMM
配列番号 1090	重鎖 ABR2	WVSSIYPSGGITFY
配列番号 1091	重鎖 ABR3	RIKLGTVTTVDY
配列番号 1092	軽鎖 ABR1	SSDVGGYNYVS
配列番号 1093	軽鎖 ABR2	LMIYDVSNRPS
配列番号 1094	軽鎖 ABR3	SSYTSSSTR
配列番号 1095	重鎖 CDR1	GFNIKDYFLH
配列番号 1096	重鎖 CDR2	WINPDNGNTVYDPKFQG
配列番号 1097	重鎖 CDR3	RDYTYEKAALDY
配列番号 1098	軽鎖 CDR1	RASGNIYNYLA
配列番号 1099	軽鎖 CDR2	DAKTLAD
配列番号 1100	軽鎖 CDR3	QHFWSLPFT
配列番号 1101	SLT-1A-Cys5-D1 (不活性化型) バリアント 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 1102	SLT-1A-Cys7-D1 (不活性化型) バリアント 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号 1103	SLT-1A-Cys8-D1 (不活性化型) バ	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT

	リアント2	NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号1104	SLT-1A-Cys9-D1(不活性化型) バリアント2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTG MQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTADA LRFRQIQRGFRTTLDDLCGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
配列番号1105	細胞標的化タンパク質4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号1106	細胞標的化タンパク質5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号1107	細胞標的化タンパク質6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号1108	細胞標的化タンパク質7	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS

		VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDY NAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMI TTGFVMDSWGQGSLVTVSS
配列番号 1109	StxA-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1110	StxA-Lys(11)	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1111	StxA-Lys(274)	AEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1112	StxA1-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 1113	アミノ末端トランケーションを伴う StxA-Lys(11)	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDNLFAVD VRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADF SHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS
配列番号 1114	アミノ末端トランケーションを伴う StxA1-Lys(11)	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDNLFAVD VRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADF SHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

配列番号 1115	アミノ末端トランケーションを伴う StxA-Lys(274) バリアント 1	EFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGT GDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARM ASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
配列番号 1116	アミノ末端トランケーションを伴う StxA-Lys(274) バリアント 2	TYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTS YLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFR TTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSV RVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMC PADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
配列番号 1117	SLT-1A-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1118	SLT-1A-Lys(11)	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1119	SLT-1A-Lys(274)	AEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA RMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTIS S
配列番号 1120	SLT-1A1-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDS GSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVA R
配列番号 1121	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-1A-Lys(11) バリアント 1	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVD VRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADF SHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS

配列番号 1122	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-1A1-Lys(11) バリアント 2	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVD VRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADF SHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTT SYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGF RTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
配列番号 1123	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-1A-Lys(274)バリアント 1	EFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGS GDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGM QINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEAL RFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVL PDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARM ASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
配列番号 1124	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-1A-Lys(274) バリアント 2	TYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDV RGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTS YLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFR TTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSV RVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMC PADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
配列番号 1125	SLT-2A-Lys(11)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQATECQIVGDRAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEP NQ
配列番号 1126	SLT-2A-Lys(255)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ KQATECQIVGDRAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEP NQ
配列番号 1127	SLT-2A-Lys(257)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQKTECQIVGDRAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEP NQ
配列番号 1128	SLT-2A-Lys(270)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQATECQIVGDRAAIKVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEP NQ

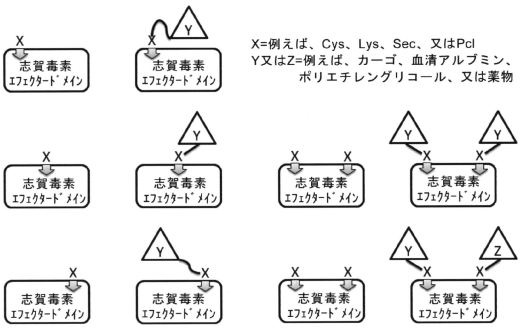
配列番号 1129	SLT-2A-Lys(288)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQATECQIVGDRAAIAVNNVLWEANTIAALLNRKPQDLTEP NQ
配列番号 1130	SLT-2A1-Lys(11)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVR
配列番号 1131	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(255)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQKQATECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
配列番号 1132	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(257)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQKTECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
配列番号 1133	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(270)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIKVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
配列番号 1134	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(288)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRKPQDLTEPNQ
配列番号 1135	アミノ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(255)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ K
配列番号 1136	カルボキシ末端トランケー	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE

	ションを伴う SLT-2A-Lys(257)	TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQK
配列番号 1137	カルボキシ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(270)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINH VLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTE TNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGM QIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEAL RFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPE YRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQ AQATECQIVGDRAAIK
配列番号 1138	アミノ及びカルボキシ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(255)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQK
配列番号 1139	アミノ及びカルボキシ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(257)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQK
配列番号 1140	アミノ及びカルボキシ末端トランケーションを伴う SLT-2A-Lys(270)	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYISLNV RGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSH ISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYL DLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPA LSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRI SFNSLSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIK
配列番号 1141	IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLLMID SGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNR TNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRT GMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAD ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS EDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGG GSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS

【図面】

【図１Ａ】

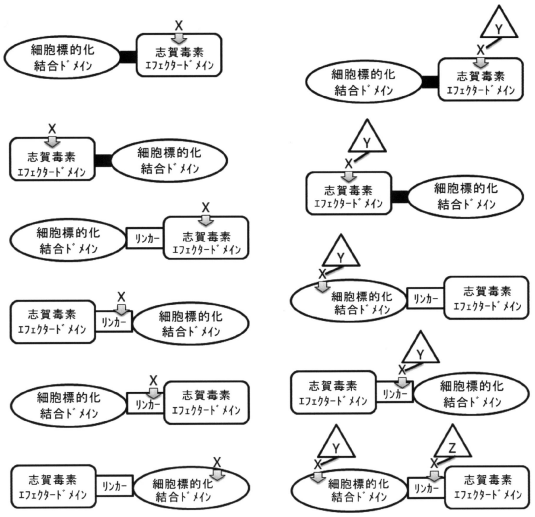
Figure 1-A. コンジュゲーションに適しているアミノ酸置換を含む例示的な志賀毒素エフェクターポリペプチド、並びにコンジュゲートを伴う又は伴わない例の、一般構成の模式図。



X=例えば、Cys、Lys、Sec、又はPcl
Y又はZ=例えば、カーゴ、血清アルブミン、
ポリエチレングリコール、又は薬物

【図１Ｂ】

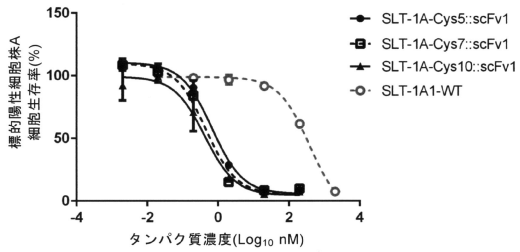
Figure 1-B. コンジュゲートY及びZを伴う又は伴わないどちらかの例示的な細胞標的化分子の一般構成の模式図。

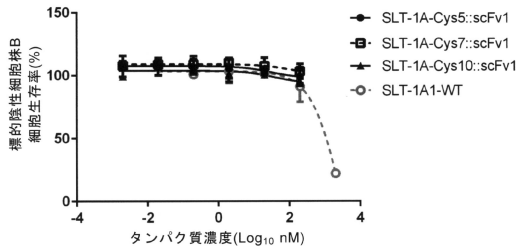


X=例えば、Cys、Lys、Sec、又はPcl
Y又はZ=例えば、カーゴ、血清アルブミン、
ポリエチレングリコール、又は薬物

【図２】

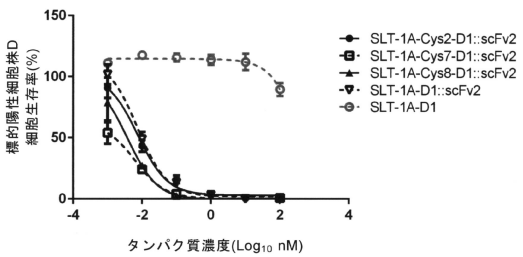
Figure 2. 標的陽性細胞に対するSLT-1A-Cys5::scFv1、SLT-1A-Cys7::scFv1、及びSLT-1A-Cys10::scFv1の特異的且つ強力な細胞毒性





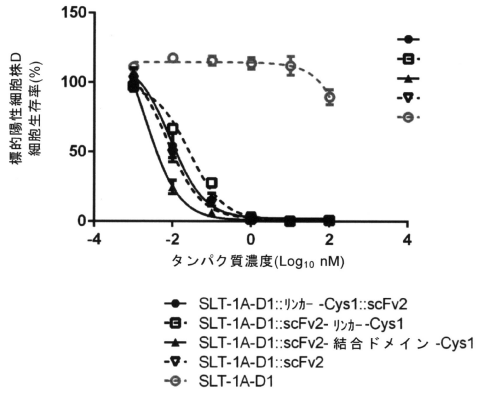
【図３】

Figure 3. SLT-1A-Cys2-D1::scFv2、SLT-1A-Cys7-D1::scFv2、及びSLT-1A-Cys8-D1::scFv1の細胞毒性活性はSLT-1A-D1::scFv2に匹敵した



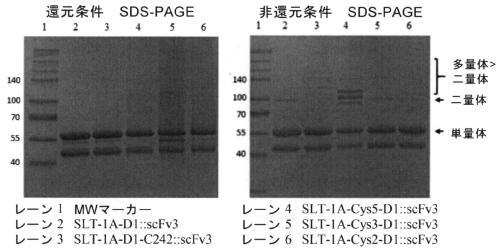
【図４】

Figure 4. SLT-1A-Cys11-D1::scFv2、SLT-1A-Cys15-D1::scFv2、及びSLT-1A-Cys19-D1::scFv1の細胞毒性活性はSLT-1A-D1::scFv2に匹敵した



【図５】

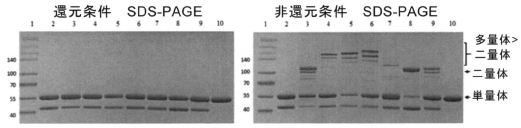
Figure 5. SLT-1A-Cys2-D1、SLT-1A-Cys3-D1又はSLT-1A-Cys5-D1を含む、細胞標的化分子の細胞間ジスルフィド結合に基づく多量体化の分析



レーン１ MWマーカー
レーン２ SLT-1A-D1::scFv3
レーン３ SLT-1A-D1-C242::scFv3
レーン４ SLT-1A-Cys5-D1::scFv3
レーン５ SLT-1A-Cys3-D1::scFv3
レーン６ SLT-1A-Cys2-D1::scFv3

【図６】

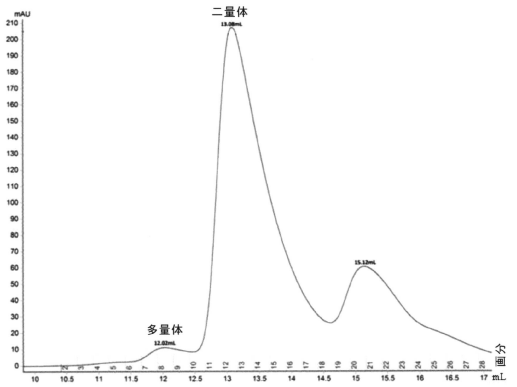
Figure 6. SLT-1A-Cys2-D1、SLT-1A-Cys6-D1、SLT-1A-Cys7-D1、SLT-1A-Cys8-D1又はSLT-1A-Cys9-D1を含む、細胞標的化分子の細胞間ジスルフィド結合に基づく多量体化の分析



レーン１ MWマーカー
レーン２ SLT-1A-Cys2-D1::scFv2
レーン３ SLT-1A-Cys6-D1::scFv2
レーン４ SLT-1A-Cys8-D1::scFv2
レーン５ SLT-1A-Cys9-D1::scFv2
レーン６ SLT-1A-D1::リンカー-Cys1::scFv2
レーン７ SLT-1A-D1::scFv2-リンカー-Cys1
レーン８ SLT-1A-D1::scFv2-リンカー-Cys2
レーン９ SLT-1A-Cys7-D1::scFv2
レーン１０ SLT-1A-D1::scFv2

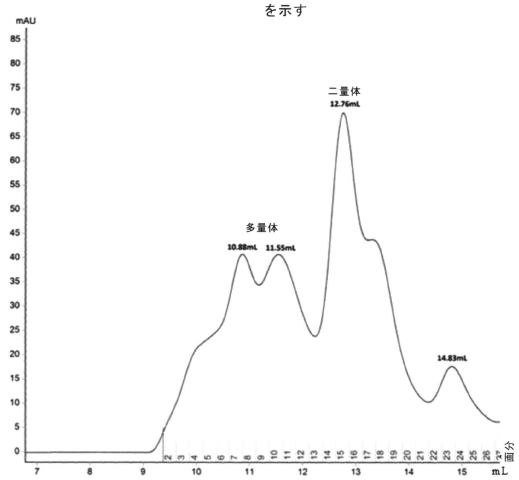
【図７】

Figure 7. 非還元条件でのSLT-1A-Cys2-D1::scFv2調製物のサイズ排除クロマトグラフィーは、SLT-1A-Cys2-D1::scFv2における主要タンパク質種が二量体であることを示した



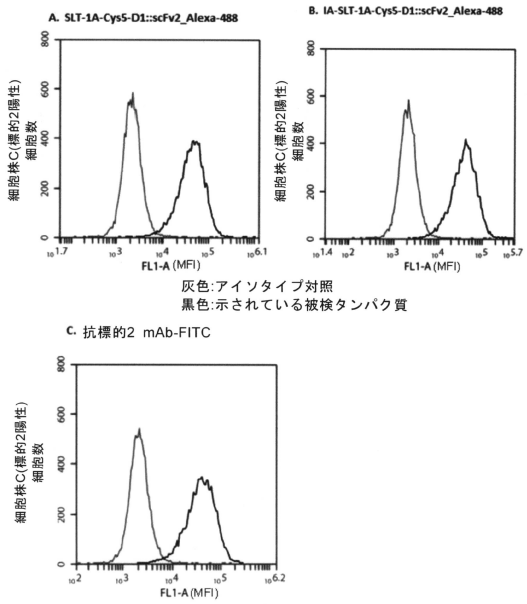
【図８】

Figure 8. 非還元条件でのSLT-1A-Cys7-D1::scFv2調製物のサイズ排除クロマトグラフィーは、様々な多量体タンパク質が試料中に存在することを示す



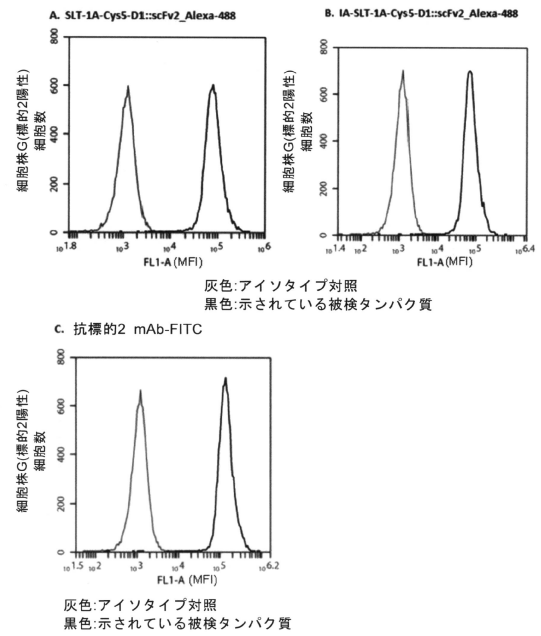
【図９】

Figure 9. 細胞株Cの標的-2陽性細胞への例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の結合



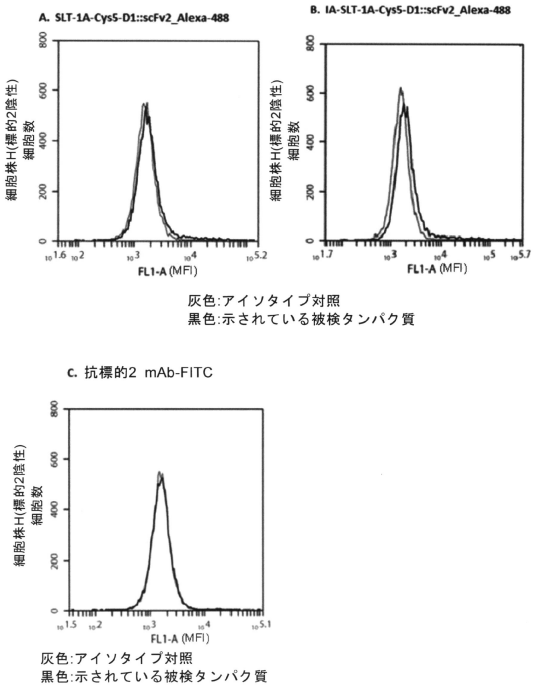
【図１０】

Figure 10. 細胞株Gの標的-2陽性細胞への例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の結合



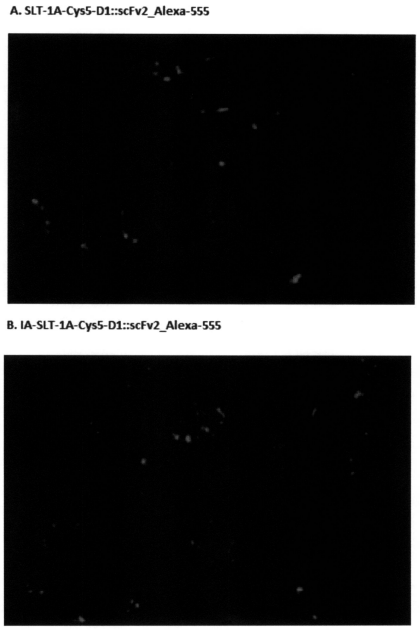
【図１１】

Figure 11. 標的-2陰性細胞への例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の結合の欠如



【図１２】

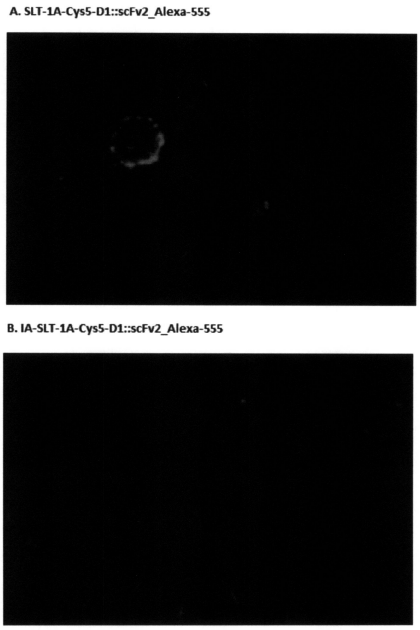
Figure 12. 本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子で処置した標的-2陽性細胞の摂氏37度で1時間後の蛍光



青色:DAPI
赤色:示されている色素で標識されたタンパク質

【図１３】

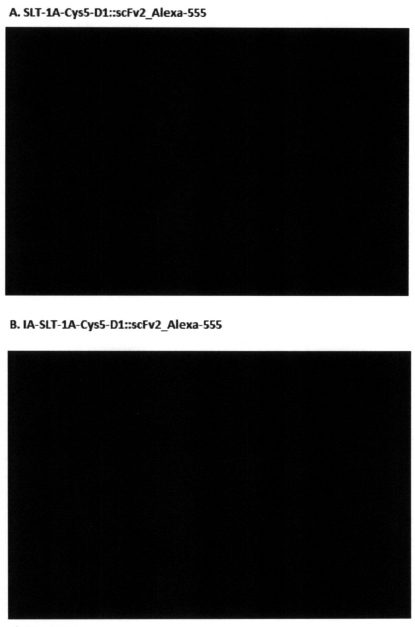
Figure 13. 本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子で処置した標的-2陽性細胞からの摂氏37度で1時間後の蛍光シグナルは、細胞標的化及び内在化の成功を示す



青色:DAPI
赤色:示されている色素で標識されたタンパク質

【図１４】

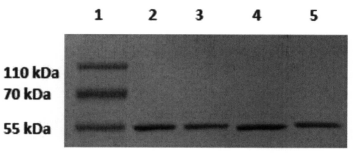
Figure 14. 本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子で処置した標的-2陰性細胞からの摂氏37度で1時間後の蛍光シグナルの欠如



青色:DAPI
赤色:示されている色素で標識されたタンパク質

【図１５】

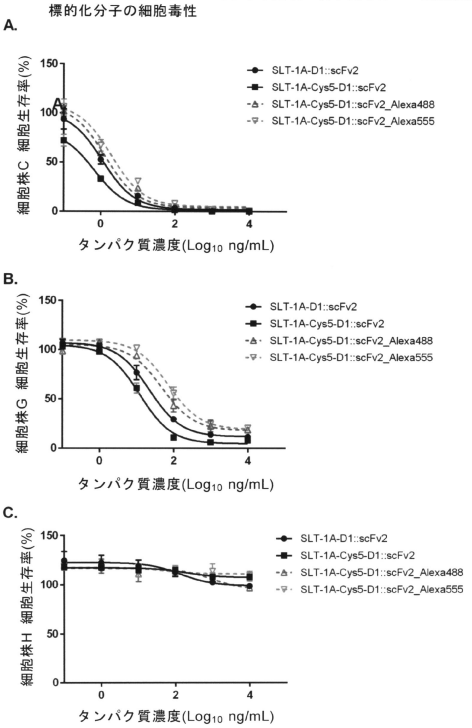
Figure 15. Alexa Fluor色素カーゴのシステインコンジュゲーション前及び後の精製タンパク質試料のSDS-PAGE分析



1. 分子量マーカー
2. SLT-1A-D1::scFv2
3. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488
4. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2
5. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555

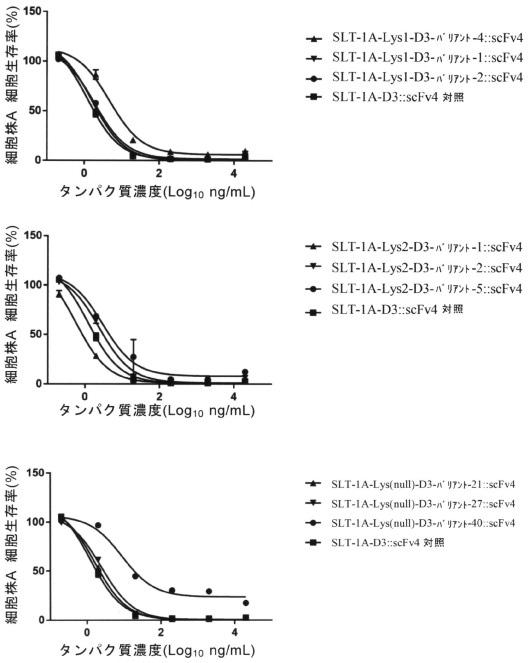
【図１６】

Figure 16. 標的陽性又は陰性細胞に対する本発明の例示的なカーゴ連結細胞標的化分子の細胞毒性



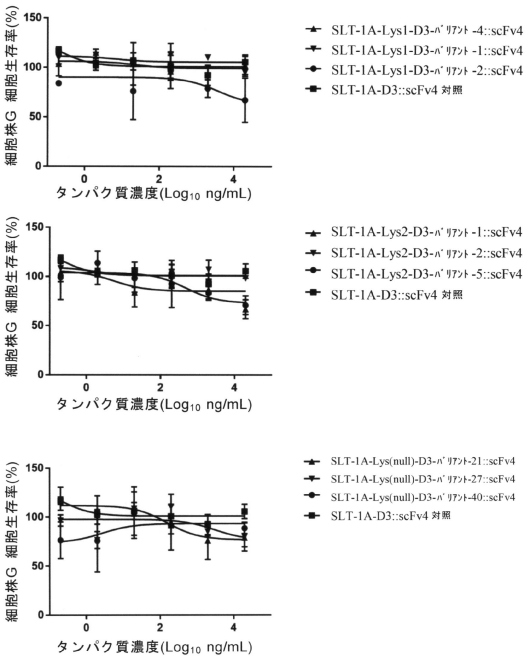
【図１７】

Figure 17. 標的陽性細胞に対する本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性



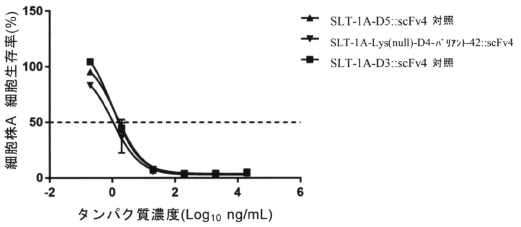
【図１８】

Figure 18. 標的陰性細胞に対する本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性



【図１９】

Figure 19. 標的陽性細胞に対する本発明の例示的な細胞標的化分子の細胞毒性



SLT-1A-Lys(null)-D4-ﾊﾞﾘｱﾝﾄ-42::scFv4　配列番号 827
SLT-1A-D3::scFv4 対照 K1/K11　配列番号 828
SLT-1A-D5::scFv4 対照 K1/K11　配列番号 829

【配列表】

0007075134000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
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	
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	
C07K 16/00 (2006.01)		C07K	16/00	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	
A61K 38/16 (2006.01)		A61K	38/16	
A61K 47/64 (2017.01)		A61K	47/64	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 31/00 (2006.01)		A61P	31/00	
G01N 33/53 (2006.01)		G01N	33/53	S

(74)代理人 100113860
弁理士 松橋 泰典
(74)代理人 100131093
弁理士 堀内 真
(74)代理人 100150902
弁理士 山内 正子
(74)代理人 100141391
弁理士 園元 修一
(74)代理人 100198074
弁理士 山村 昭裕
(74)代理人 100096013
富田 博行
(72)発明者 ポーマ エリック
アメリカ国 ニューヨーク１００１４ ニューヨーク クリストファーストリート１６５
(72)発明者 ウィラート エリン
アメリカ国 テキサス７８６８１ ラウンドロック モッキングバードドライブ２２３０

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第２０１５／１９１７６４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／１３８４５２（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／１３８４３５（WO，Ａ１）
Toxicon，2011年，Vol.57, No.4，pp.525-539

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １／００－１５／９０
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
Ｃ１２Ｐ １／００－４１／００
ＣＡ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＰｕｂＭｅｄ