

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6560261号
(P6560261)

(45) 発行日 令和1年8月14日 (2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日 (2019.7.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K	7/06	(2006.01)	C O 7 K	7/06	Z N A
C O 7 K	14/725	(2006.01)	C O 7 K	14/725	
C O 7 K	19/00	(2006.01)	C O 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z

請求項の数 21 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-572509 (P2016-572509)
(86) (22) 出願日	平成27年6月17日 (2015.6.17)
(65) 公表番号	特表2017-525336 (P2017-525336A)
(43) 公表日	平成29年9月7日 (2017.9.7)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/063566
(87) 国際公開番号	W02015/193359
(87) 国際公開日	平成27年12月23日 (2015.12.23)
審査請求日	平成29年8月2日 (2017.8.2)
(31) 優先権主張番号	62/014,849
(32) 優先日	平成26年6月20日 (2014.6.20)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	1411037.3
(32) 優先日	平成26年6月20日 (2014.6.20)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)

(73) 特許権者	506258073
	イマティクス バイオテクノロジーズ ゲー ーエムペーハー
	ドイツ, 72076 テュービンゲン, パ ウルーエンリヒェシュトラッセ 15
(74) 代理人	100088904
	弁理士 庄司 隆
(74) 代理人	100124453
	弁理士 資延 由利子
(74) 代理人	100135208
	弁理士 大杉 卓也
(74) 代理人	100152319
	弁理士 曾我 亜紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 数種の血液腫瘍、特に慢性リンパ性白血病 (C L L) に対する新規免疫療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 1 6 7 に示されるアミノ酸配列からなるペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

前記ペプチドが、ヒト主要組織適合性複合体 (M H C) クラス I 分子に結合する能力を有する、請求項 1 に記載のペプチド。

【請求項 3】

前記ペプチドが、非ペプチド結合を含む、請求項 1 または 2 に記載のペプチド。

【請求項 4】

配列番号 1 6 7 に示されるアミノ酸配列からなる H L A リガンドと、反応性の T 細胞受容体。

【請求項 5】

(a) 配列番号 1 6 7 に示されるアミノ酸配列からなるペプチド；および
 (b) H L A - D R 抗原関連不変鎖 (I i) の N 末端アミノ酸 1 ~ 8 0
 を含んでなる、融合タンパク質。

【請求項 6】

(a) 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチド；
 (b) 請求項 4 に記載の T 細胞受容体；または
 (c) 請求項 5 に記載の融合タンパク質をエンコードする核酸。

10

20

【請求項 7】

DNA、cDNA、PNA、RNAまたはそれらの組み合わせである、請求項に6記載の核酸。

【請求項 8】

請求項6または7に記載の核酸を含んでなる、発現ベクター。

【請求項 9】

請求項6または7に記載の核酸、または請求項8に記載の発現ベクターを含んでなる、宿主細胞。

【請求項 10】

樹状細胞または抗原提示細胞である、請求項9に記載の宿主細胞。

10

【請求項 11】

請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチド、請求項4に記載のT細胞受容体、または請求項5に記載の融合タンパク質を製造する方法であって、請求項9に記載の宿主細胞を培養するステップと、前記宿主細胞および/またはその培養液から前記ペプチド、前記T細胞受容体、または前記融合タンパク質を単離するステップとを含んでなる、方法。

【請求項 12】

CTLを適切な抗原提示細胞の表面に発現される抗原負荷ヒトクラスI MHC分子に、前記CTLが抗原特異的様式で活性化するのに十分な時間にわたり、生体外で接触させるステップを含んでなり、前記抗原が請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチドである、活性化細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を製造するためのインビトロ法。

20

【請求項 13】

前記抗原が、十分な量の前記抗原を抗原提示細胞に接触させることで、適切な抗原提示細胞の表面に発現されるクラスI MHC分子上に負荷される、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗原提示細胞が、請求項1～3のいずれか一項に記載の前記ペプチドを発現する能力がある発現ベクターを含んでなる、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

請求項12～14のいずれか一項に記載の方法によって製造される、活性化細胞毒性Tリンパ球(CTL)。

【請求項 16】

請求項15に記載の細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を含んでなる、患者において標的がん細胞を死滅させる薬剤。

30

【請求項 17】

薬剤の製造における、請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチド、請求項4に記載のT細胞受容体、請求項5に記載の融合タンパク質、請求項6または7に記載の核酸、請求項8に記載の発現ベクター、請求項9または10に記載の宿主細胞、または請求項15に記載の活性化細胞傷害性Tリンパ球の使用。

【請求項 18】

前記薬剤がワクチンである、請求項17に記載の使用。

【請求項 19】

前記薬剤ががんに対して有効である、請求項17または18に記載の使用。

40

【請求項 20】

前記がんが、慢性リンパ性白血病(CLL)および/または急性骨髄性白血病(AML)である、請求項19に記載の使用。

【請求項 21】

請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチドからなる群から選択される少なくとも1つの活性成分、請求項4に記載のT細胞受容体、請求項5に記載の融合タンパク質、請求項6または7に記載の核酸、請求項8に記載の発現ベクター、請求項9または10に記載の宿主細胞、および請求項15に記載の活性化細胞毒性Tリンパ球、および薬学的に許容可能な担体を含んでなる、医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、免疫療法で使用するためのペプチド、核酸、および細胞に関する。特に、本発明は、がんの免疫療法に関する。本発明は、単独で、またはその他の腫瘍関連ペプチドとの組み合わせで、抗腫瘍免疫応答を刺激するワクチン組成物の活性医薬品成分の役割を果たす、腫瘍関連細胞傷害性T細胞（CTL）ペプチドエピトープにさらに関する。本発明は、抗腫瘍免疫応答を引き起こすためのワクチン組成物で使用され得る、ヒト腫瘍細胞のHLAクラスIおよびHLAクラスII分子に由来する、いくつかの新規ペプチド配列と、それらの変異型とに関する。

10

【背景技術】**【0002】**

慢性リンパ性白血病（CLL）としてもまた知られている、B細胞慢性リンパ球性白血病（B-CLL）は、最も一般的な白血病型である。

【0003】

白血病は、白血球細胞（白血球）のがんである。CLLは、B細胞リンパ球に影響を及ぼす。B細胞は、骨髄で発生してリンパ節で発達し、常態では抗体を生産することで感染症と戦う。CLLにおいては、B細胞が制御不能に増殖し、骨髄および血液中に蓄積して、健常血液細胞を押し除ける。CLLは、主にリンパ節内に存在するB細胞リンパ腫の一種である、小リンパ球性リンパ腫（SLL）の一段階である。CLLおよびSLLは、外観が異なるだけの同一基礎疾患と見なされる。

20

【0004】

CLLは成人疾患であるが、稀には、それは十代の若者、時に小児（遺伝性）にも起こり得る。CLLと新規診断される大部分の（>75%）人々は50才以上であり、大多数は男性で、年齢中央値は診断時点で70才である。あまり一般的ではないが、CLLは、30~39才の人々を冒すこともある。CLLの発生率は、年齢の増大と共に非常に迅速に増大する。

【0005】

米国では、2012年中に約16,060例の新規症例が診断されると予測され、4,580人の患者がCLLにより死亡すると予測される。

30

【0006】

CLLは、日本や中国などのアジアの国々では非常に稀であり、これらの地域における全ての白血病に占める割合は低く、10パーセント程度かもしれない。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

上記を鑑みて、重篤な副作用をもたらすこともある過剰な化学療法剤またはその他の薬剤を使用しないことで、患者の福利を改善する、がんのための、特に慢性リンパ性白血病（CLL）および異なる表現型のその他の血液がんのための新しい効果的かつ安全な治療の選択肢に対する必要性がなおもある。

40

【0008】

本発明は、非侵襲様式で患者の免疫系を刺激して抗腫瘍剤として作用する、ペプチドを用いる。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

本発明の第1の態様では、本発明は、配列番号1~配列番号225、配列番号226~配列番号542または配列番号543~配列番号1016、または配列番号1~配列番号225または配列番号543~配列番号1016と少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%相同的な（好ましくは少なくとも80%または少なくとも90%同一の）それらの変異配列の群から選択されるアミノ酸配列を含んでなるペプチドに関し、その中で前

50

記変異体は、前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と交差反応するT細胞を誘導し、その中で前記ペプチドは、基礎となる完全長ポリペプチドでない。

【0010】

本発明は、配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号543～配列番号1016、または配列番号1～配列番号225または配列番号543～配列番号1016と少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%相同的な（好ましくは少なくとも80%または少なくとも90%同一の）それらの変異体の群から選択される配列を含んでなる、本発明のペプチドにさらに関し、前記ペプチドまたはそれらの変異体は、配列番号1～配列番号225では、8～100、好ましくは8～30、最も好ましくは8～14アミノ酸、配列番号（SEQ ID NO: SEQ ID NO:）543～配列番号1016では、12～100、好ましくは12～30、最も好ましくは12～18アミノ酸の全長を有する。

10

【0011】

続く表は、本発明によるペプチド、それらの各配列番号、およびそれらのペプチドの予期される原料（基礎）タンパク質を示す。表1aおよび1bの全てのペプチドは、HLA A HLA BまたはHLA C対立遺伝子に結合し、表2のペプチドはHLA-DR対立遺伝子（MHCクラスII）に結合する。表3のペプチドは、それぞれの基礎となるポリペプチドの過剰発現または過剰提示（presentation）を伴う、CLL、急性骨髄性白血病（AML）、およびその他の血液悪性腫瘍の診断および/または治療においてさらに有用である。

20

【0012】

したがって、本発明は、特に、配列番号543～配列番号1016に記載の配列を含んでなる本発明のペプチド、または配列番号543～配列番号1016と、少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%相同的な（好ましくは少なくとも80%または少なくとも90%同一の）それらの変異型に関し、前記ペプチドまたはそれらの変異型は、12～100、好ましくは12～30、最も好ましくは12～18アミノ酸の全長を有する。本発明は、特に、配列番号543～配列番号1016に記載の配列からなる、本発明のペプチドに関する。

【0013】

表1a：本発明による好ましい49個のHLAクラスIIリガンド由来腫瘍関連抗原（LiTAA）は、CLL患者リガンド（n=30）の20%で表示されることが認められ、225個の表示HLAリガンド（LiTAP）は、それぞれのHLA拘束性によりアノテートされた。

30

【表1A-1】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
	APOBEC3Dアポリポタンパク質BmRNA編集酵素、触媒ポリペプチド様3D	13 (43.3)	
1	AEHPNVTLLI	1	B*40
2	FLAEHPNVTLL	8	A*02
3	ILYGRSYTW	1	A*32
4	EVAEFLARH	2	A*26
5	RHSNVNLTII	1	C*07
	CDK14サイクリン依存性キナーゼ14	12 (40.0)	

40

【表 1 A - 2】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
6	HPDNVKLFL	1	B*35
7	ISDTGELKL	1	C*05
8	KVNGKLVALK	1	A*03
9	NRLSAQAAL	1	B*39
10	TPFTAIREA	1	B*55
11	FGLARAKSV	6	B*08
12	KIADFGLAR	1	A*03
	RASGRF1 Rasタンパク質特異的グアニンヌクレオチド 放出因子1	12 (40.0)	B*35
13	AAANIIRTL	8	A*02, B*13, B*51
14	GRFKNLREAL	1	B*27
15	MSPFSKATL	2	C*14
16	QEDPGDNQITL	1	B*40
17	SPFSKATL	2	B*08, B*07
	CDCA7L細胞分裂周期関連7様	11 (36.7)	
18	DALLKRTM	1	B*08
19	GEDVRSALL	3	B*40
20	KFAEEFYSF	2	A*24
21	YGVDNVKEY	7	C*03, C*12
	CELSR1カドヘリン、EGF LAG 7回膜貫通G型受容体1	11 (36.7)	
22	LEVEERTKPV	1	B*44
23	RDSPIANLRY	1	B*40
24	RPTVIVTA	1	B*55
25	RP1INTPMV	1	B*55
26	SPTSSRTSSL	7	B*07
27	ATSAPLVSR	1	A*11
	AKAP2 Aキナーゼ (PKA) アンカータンパク質2	11 (36.7)	
28	AELRSTASLL	1	B*40
29	APASSHERASM	2	B*07
30	ASRQAPPHI	1	A*30
31	AVKKNPGIAA	2	A*02
32	EEHLESHKKY	2	B*44
33	GEFTSARAV	1	B*49
34	GQSTPRIFSI	1	B*13
35	LVDDPLEY	1	A*01
36	RPKNLMQTL	3	B*07
37	RQAPPHIEL	2	B*13
38	SEAAELRSTA	1	B*50
	CTDP1 CTDホスファターゼ、サブユニット1	11 (36.7)	
39	AAVRIGSVL	2	A*02, B*13
40	ERAGVVREL	1	C*07
41	GAAVRIGSVL	1	A*02
42	KLYELHVFTF	1	A*32
43	LYELHVFTF	2	A*24, A*23

10

20

30

40

【表 1 A - 3】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
44	YLKKEIEEA	6	A*02
	DNMBPダイナミン結合タンパク質	10 [33.3]	
45	DELPKFIQY	2	B*18
46	DVTGQFPSSF	1	A*26
47	FHSRVLQQL	2	B*39:01
48	IKVSKQLL	1	B*08
49	KPRQSSPQL	3	B*07
50	KQLLALEI	1	B*13
51	RRKDLVLKY	2	B*27
52	RTRDYASLPPK	1	A*03
	TAGAP T細胞活性化RhoGTPase活性化タンパク質	10 (33.3)	
53	APGSVLPRAL	3	B*07
54	DTKEHPLI	1	B*08
55	DSAGPQDAR	1	A*68
56	FQYAKESYI	1	B*13
57	KVLSWPFLM	1	A*32
58	LENDQSLSF	1	B*44
59	SPSRQPQV	1	B*07
60	SRHQSFITK	3	B*27
61	SSHNASRTL	2	C*12
	ABCA6 ATP結合カセット、サブファミリーA (ABCI)、 メンバー6	10 (33.3)	
62	EEIDTTMRW	1	B*44
63	ILDEKPVII	5	A*02
64	LPQEPRTSL	2	B*07
65	LTYKLPVA	1	B*57
66	NEMELAHSSF	2	B*18
67	REFPEANFEL	1	B*40
68	THHLPDAKL	1	B*38
69	TVKENLSLF	1	A*26
70	VLLKKAVL	1	B*08
	DMXL1 Dmx様1	10 (33.3)	
71	HLKSIPVSL	2	B*08, B*07
72	KVWYNVENW	1	A*32
73	LPAYRAQLL	1	B*07
74	LSEQTSYPL	1	A*02
75	SLNQWLVSF	1	A*32
76	SMTSLAQKI	1	A*02
77	SSSGLHPPK	2	A*03, A*11, A*68
	PARP3ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼファミリー 、メンバー3	10 (33.3)	
78	DLDVKKMPL	4	B*08
79	FYTVIPHNF	3	A*24
80	HHINTDNPSL	2	B*39

10

20

30

40

【表 1 A - 4】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
81	RVGEVGQSK	2	A*03
	TP53I11腫瘍タンパク質p53誘導性タンパク質11	8 (26.7)	
82	AVFDGAQVTSK	7	A*03, A*11
83	SQTDLVSRL	1	B*15
	B4GALT1 UDP-Gal: β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド1	8 (26.7)	
84	VPVPHTTAL	7	B*07
85	YQVL DVQRY	1	B*15
	IRF9インターフェロン調節因子9	8 (26.7)	
86	APFQGDQRL	2	B*07
87	DVAEPYKVY	1	A*26
88	IVSGQPGTQK	3	A*03
89	TPEQQAAIL	1	B*35
90	VELERTAYF	1	B*37
	KDM2B リジン (K) 特異的デメチラーゼ2B	8 (26.7)	
91	EHADDDPSL	1	B*38
92	SEESVKSTTL	2	B*40
93	SPRPPLGSSL	4	B*07
94	SPWWRSSL	1	B*07
95	VYTPVDSL VF	1	A*24
	TBC1D22A TBC1ドメインファミリー、メンバー22A	8 (26.7)	
96	APLQRSQSL	6	B*07, B*08
97	DEVHQDTY	1	B*18
98	LPHSATVTL	1	B*07
	ZNF296ジンクフィンガータンパク質296	8 (26.7)	
99	SEAPEAPLL	1	B*40
100	SPRASGSGL	6	B*07
101	VVGPAAEAK	2	A*03
	BACH2 BTBおよびCNC相同性1、塩基性ロイシンジッパー転写因子2	8 (26.7)	
102	PSITKSVEL	4	A*02
103	GQTKNDLVV	1	B*13
104	LSQEVCRD	2	n. a.
105	RDIQSPEQI	1	B*40
106	REDNSSNSL	1	B*40
107	TEHQEPGL	2	B*40
108	TKNDLVVSL	1	B*39
	PRR12プロリン富化12	8 (26.7)	
109	AEEAGGTRL	1	B*40
110	ENVNKKDY	1	A*26
111	GLDPNKPPEL	4	A*02
112	RPAGEPYNRKTL	2	B*07
	ZFAND5ジンクフィンガー、AN1型ドメイン5	7 (23.3)	
113	SASVQRADTSL	5	C*03
114	YGNPRTNGM	2	B*08

10

20

30

40

【表 1 A - 5】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
	ATP5G1 ATPシンターゼ、H ⁺ 輸送、ミトコンドリアFo 複合体、サブユニットG	7 (23.3)	
115	LIRPVSAF	3	B*07
116	SPVNSSKQPSY	3	B*35
117	QLFSYAILGF	1	A*32
	DMDジストロフィン	7 (23.3)	
118	DEILLIQHY	2	B*18
119	KQVASSTGF	1	B*15
120	RDFGPASQHF	1	B*40
121	RQIGEVSF	2	A*32
122	TEAETTANVL	1	B*40
123	GYLPVQTVL	1	A*24
	ARID5B AT富化インタラクティブドメイン5B (MRF1様)	7 (23.3)	
124	GQKEALLKY	1	B*15
125	KPSEERKTI	1	B*07
126	KQTPKVLVV	1	B*13
127	SVIQHVQSF	1	A*26
128	TPIERIPYL	3	B*51
	ZNF638ジンクフィンガータンパク質638	7 (23.3)	
129	AEVEKNETV	1	B*40
130	EVKEEIPLV	1	B*08
131	KPTSARSGL	2	B*07
132	KYIETTPITI	1	A*24
133	SEIKTSIEV	1	B*40
134	SVKPTSATK	4	A*03
135	YPNKGVGQA	1	B*55
	DDX46 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチ ド46	7 (23.3)	
136	ISMKILNSL	2	A*02
137	KTTAFILPMF	1	A*32
138	RDSITNDF	2	B*37
139	SVKGGGGNEK	1	A*03
140	GIAKTGSGK	1	A*03
	RRM2B リボヌクレオチド還元酵素M2 B (TP53誘導性)	7 (23.3)	
141	AETTDNVFTL	1	B*40
142	SEYQRFAVM	3	B*37, B*40, B*49
143	TFGERVAF	1	A*24
144	NENLVERF	2	B*18
	BLNK B細胞リンカー	7 (23.3)	
145	KITVPASQK	1	A*03
146	KITVPASQKL	7	A*02
147	VPASQKLRQL	2	B*07
	HSH2D造血性SH2ドメイン含有	7 (23.3)	

10

20

30

40

【表 1 A - 6】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
148	HVGYTLSYK	1	A*03
149	KLPLPLPRL	3	C*14
150	KPIEPRREL	1	B*07
151	SHSHVGYTL	3	B*38, B*39
	ERP44小胞体タンパク質44	7 (23.3)	
152	APSEYRYTL	1	B*07
153	APSEYRYTLL	3	B*07
154	EIFQNEVAR	1	A*68
155	KDVLIPGKL	1	B*40
156	VPLVREITF	2	B*08
	METTL7Aメチルトランスフェラーゼ様7A	7 (23.3)	
157	DPNPNFEKF	1	B*35
158	IQAPLSWEL	1	B*13
159	VIYNEQMASK	3	A*03
160	VLRPGGAFY	2	B*15
	ELP3エロンゲーターアセチルトランスフェラーゼ複合体サブユニット3	7 (23.3)	
161	EDPDQDILI	1	B*18
162	HGNLRELAL	3	B*08
163	KLYPTLVIR	4	A*03
164	SEETFRFEL	1	B*40
	NLRP2 NLRファミリー、パイリンドメイン含有2	6 (20.0)	
165	ELNKLLEE1	3	A*02
166	IPFSNPRVL	2	B*07
167	LLDEGAKLLY	2	A*01
168	SPADAHRL	1	B*07
	ZC3H12DジンクフィンガーCCCH型含有12D	6 (20.0)	
169	AELERQAVL	1	B*37
170	GRVPGPLSL	1	B*27
171	SDLARLILL	1	B*27
172	TPIREQHWL	3	B*35
	NELFE陰性伸長因子複合体構成要素E	6 (20.0)	
173	APRKGNTL	1	B*07
174	EEEEALQKKF	1	B*44
175	KENLVDGF	2	B*37
176	VYKENLVDGF	2	A*23, A*24
	ATP6V1C1 ATPアーゼ、H⁺輸送、リソゾーム42kDa、VIサブユニットC1	6 (20.0)	
177	TLLVVVPKL	6	A*02
	HLA-DMA主要組織適合性複合体、クラスII、DMα	6 (20.0)	
178	HEIDRYTAI	1	B*40
179	VFTLKPLEF	3	A*23, A*24
180	YWVPRNAL	2	B*08
	TUFM Tu翻訳伸長因子、ミトコンドリア	6 (20.0)	
181	IGVEHVVVY	5	C*12

10

20

30

40

【表 1 A - 7】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
182	RDKPHVNV	1	B*37
	EIP6真核翻訳開始因子6	6 (20.0)	
183	ADVLKVEVF	2	B*37
184	IPVVHAST	1	B*51
185	RDSLIDSLT	1	B*40
186	TVADQVLVGSY	2	A*26
	CKAP4細胞骨格関連タンパク質4	6 (20.0)	
187	AADTERLAL	1	A*02
188	DMKAKVASL	2	B*08
189	HVLEEVQQV	2	B*13
190	KEAADTERL	1	B*40
191	RISEVLQKL	1	A*02
192	TEVRELVS	2	B*40
	COBL11 cordon-bleu WH2反復タンパク質様1	6 (20.0)	
193	AIRSGEAAK	2	A*03
194	APNPAPKEL	4	B*07
195	RQSLLTAI	1	B*13
196	SPEQTLSPL	1	B*35
197	TEHQVPSSV	1	B*40
198	TTYKIVPPK	1	A*03
	TMED4膜貫通emp24タンパク質輸送ドメイン含有4	6 (20.0)	
199	QLLDQVEQI	4	A*02
200	DETMVIGNY	1	B*18
201	RQYGSEGRFTF	1	B*37
	TNFRSF13C腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、 メンバー13C	6 (20.0)	
202	SPAPRTAL	6	B*07
	UBL7ユビキチン様7	6 (20.0)	
203	GPRPITQSEL	6	B*07
204	KPEPVDKVA	1	B*07
205	TPSSRPASL	4	B*07
	CXorf21染色体Xオープンリーディングフレーム21	6 (20.0)	
206	DETVRSLY	2	B*18
207	KEEETNSVATL	1	B*40
208	LEQKVVELY	2	B*18
209	NPISNAVLNEY	1	B*35
210	SIKEKSSL	1	B*08
211	TEITEISTPSL	1	B*40
	ASUN asunder精子形成制御因子	6 (20.0)	
212	GRLNSVNNR	1	B*27
213	SILEDPPSI	3	A*02
214	TPRTNNIEL	2	B*07
	RSL24D1リボソームL24ドメイン含有1	6 (20.0)	
215	DAMKRVEEI	3	B*08
216	DIKEVKQNI	3	B*08

10

20

30

40

【表 1 A - 8】

配列番号	基礎起源タンパク質/HLAリガンド	陽性AML数 (出現頻度 [%])	HLA
217	GPIYPGHGM	1	B*07
	Q9UII5、ZNF107ジンクフィンガータンパク質107	6 (20.0)	
218	GDYGRAFNL	2	B*37
219	TRHKIVHTK	2	B*27
220	RIHTGEKPYK	1	A*03
221	KAFNWFSTL	1	A*32
	TRAF3IP3 TRAF3結合タンパク質3	6 (20.0)	
222	QSTQRSLAL	2	B*08
223	RDLQMNQALRF	1	B*40
224	RELESQLIHL	2	B*40
225	SEAEKLTIV	1	B*40

10

【 0 0 1 4 】

表 1 b : 本発明による C L L - M H C クラス I の追加的なペプチド

【表 1 b - 1】

配列番号	アミノ酸配列	HLA
1016	SGSSFFGELFNQNP	クラスII
226	AAAKPVATK	A*03, A*11
227	ATYHGSFSTK	A*03, A*11
228	FMYDRPLRL	A*02
229	FRVGNVQEL	
230	GVAPFTIAR	A*03, A*11, A*68
231	KMKPLDGSALY	A*30
232	KPAPAKPVA	B*55
233	KPVAAKPAA	n. a.
234	KQFGVAPFTI	B*13
235	QEELVKISL	B*40:01
236	RQLGTVQQVI	B*13
237	RQLINALQI	B*13, A*32
238	RVIGGLLAGQTY	B*15:01
239	SENAFYLSF	n. a.
240	SQAPVLDAI	B*13
241	STRYPFPAV	A*30
242	TEDTLKVYL	B*40:01, B*52
243	VAAKPVATK	A*03
244	VQRVVESL	B*08
245	VRNPSVVVK	B*27
246	GESEVAIKI	B*49, B*52
247	LIYSVGLLLA	A*02
248	SAYPHQLSF	A*32
249	SVIGVFITK	A*03, A*11, A*68
250	AELGNSVQLI	B*49
251	ANMTVTRI	n. a.
252	ARISNVEFY	C*07
253	AVFIGNQF	B*15:01
254	DIELQAENI	A*02

20

30

40

【表 1 b - 2】

255	DSYTVRVS	B*51
256	DVKIFVNTI	B*51
257	ETIPKYGST	A*25
258	EQSKIFIHR	n. a.
259	FVDVGLYQY	A*03
260	GHTSTISTL	B*39
261	GRIEYVEVF	C*07
262	GTSIIPFQK	A*11
263	HPFLRGIGY	B*35
264	IPVEIHTA	B*55
265	KIFVNTIAY	B*15:01
266	LPEDKVRIAY	B*35
267	LPFSEGLTV	B*51
268	LPWANKVTI	B*51
269	PWANKVTI	n. a.
270	QAYNRAVTI	B*51
271	RSFPQKMAY	B*15:01
272	RYPIHWHLL	C*07
273	SPQNLRLML	B*07
274	SYFSSPTQR	B*27
275	VQIKSLI	B*13
276	VYIGHTSTI	C*07
277	YHVPCTGESY	C*07
278	ATNGDLASR	A*31
279	GLHAEVTGVGY	B*15:01
280	HVSSTSSSF	A*32
281	LQADLQNGL	B*13
282	SELPVSEVA	B*45
283	SQTKSVFEI	B*13
284	THIFTSDGL	B*39
285	VIYFPPLQK	A*11
286	YPFSSEQKW	B*35
287	GQYFGELAL	B*13
288	RLIVKNAK	n. a.
289	RRIIVKNAK	B*27
290	SFGELALMY	n. a.
291	AFNAPVTNR	B*27
292	IMKRNIATY	B*15:01
293	KVVDVIGTK	A*11
294	LPFLKSLEF	B*07, B*35
295	RLKVVDVIGTK	A*03
296	TPRAATITA	B*07, B*51, B*55
297	KPSEKIQVL	B*07
298	VPYPVTTTV	B*35
299	ASFPPFVEK	B*15
300	AFIHISTAY	A*29
301	ATFEKIPFER	A*11
302	KLFEKVKEV	A*02

10

20

30

40

【表 1 b - 3】

303	SQMPKLEAF	B*15:01
304	AVLGQHHNY	A*03
305	GPPAHKPR	n. a.
306	RVYDVLVLK	A*03, A*11
307	LPRPGITV	B*07
308	VLYVGSSTK	A*03
309	KTKQVTVN	A*11
310	MPVDPDNEAY	B*35
311	AEKTKQGVA	B*40
312	DIADFFTR	A*68
313	HSYLQRQSV	C*12
314	KEVTLIEEL	B*10:01
315	REDGPGVAL	B*40:01
316	REDPLPPGL	B*40:01
317	SLFGGSQGLRK	A*03
318	AEFQRLKQA	B*50
319	EVIDGVPGKW	A*25
320	IPKAPGKTI	B*07, B*08, B*55
321	SHNGSAIRY	A*32
322	TEVTVVGDKL	B*40:01
323	YASVVVKRY	A*28
324	ATDLALYIK	A*11
325	AYHNWRHAF	C*07
326	EPLNIKDAY	B*35
327	KIAATIIISF	B*15:01
328	KIFLHIHGL	B*71
329	LEVTLKKI	n. a.
330	SEHPLAQLY	B*44
331	VPSAQLKI	B*51
332	AEYRSYVA	B*45
333	ALAPGRGTLY	A*24
334	GPRGTQAAL	B*07
335	IEDPCTLHI	B*49
336	IEDPCTLHIW	B*44
337	RPIPIAVKY	B*35
338	VEKLLTNW	n. a.
339	FLDPDIGGVAV	A*02
340	IITAPPENKTW	A*30
341	LLDTPVKTY	A*01
342	NAVKDFTSF	A*03, A*11
343	SGLLQIKKL	n. a.
344	YHDKNIVLL	B*39
345	SYDPKNYPK	A*11, A*03
346	AVGLVLPAL	A*11
347	AVGLVLPAL	n. a.
348	ALLEVLSQK	A*03
349	HEKQDTLVA	B*45
350	KELELQICM	B*40:01, B*52

10

20

30

40

【表 1 b - 4】

351	MYSDVWKQL	A*24
352	RELQDEKAEL	B*40:01
353	RITDVLQK	A*11
354	EVKITGLK	A*68
355	HHVDITKKL	B*39
356	LPFNVKVS	B*51
357	TLPRVLEI	B*51
358	TVDLPKSPK	A*11
359	AEHGLLLTA	B*45
360	AQAGALLQV	B*13
361	DGGFVLKV	B*51
362	IVYPSGKVY	B*15:01
363	KLDNQVSKV	A*02
364	SENVKLFSA	B*45
365	VQKLQNI	
366	FSTPHGLEV	B*51
367	KRFHQKSDM	B*27
368	KTFGHAVAL	A*32
369	SSNLITHSR	A*31
370	GVIDGHIYAV	A*02
371	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
372	NAPPSEVLL	n. a.
373	STEPAKETTTNV	A*02
374	AQSQHNSL	B*13
375	AQSRTNPQV	B*13
376	KMHDKVFAY	A*03
377	TAKAPLSTV	B*51
378	IPTRTVAL	B*51
379	NHDRKHAV	B*39
380	NNIDRKIAV	B*08
381	TPGGTRIIV	B*35
382	EHWPSPETF	A*68
383	EITNTLSF	A*25
384	EVRGALMSAF	A*25
385	IPRPILVLL	B*07
386	LPNKNRDEL	B*07
387	QRIPAGAVL	B*27
388	AEGPAGGFVV	B*49
389	AYYRDAEAY	C*07
390	QVNRPLTMR	A*03
391	RHSPVFQVY	A*32
392	SLPVPNSAY	B*15:01
393	TLGPPGTAHLY	B*15:01
394	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
395	NAPPSEVLL	n. a.
396	STEPAKETTTNV	A*02
397	DLYSGLNQR	A*68
398	KAKAKPVTR	A*31

10

20

30

40

【表 1 b - 5】

399	AVLDKAMKAK	A*03
400	LELSTPLKI	B*49
401	LPLNLDTKY	B*35
402	TVIYRIQAL	A*02
403	DAHYLNIHI	B*51
404	NHIEPLK1QL	B*39
405	AYRPAVHPR	B*27
406	LRAPLEHEL	n. a.
407	RIFMVLIJK	A*03
408	RSPDVLKDF	B*15:01
409	ETAPGVHHR	A*68
410	LYHGYIYTY	A*24
411	GQHVATQHF	B*15:01
412	LNGQLPNL	n. a.
413	LPPPDETHERY	B*35
414	LPHNTHRVV	B*51
415	VVEDSPRNR	A*03
416	YPLGRILI	B*51
417	KEFAEFVTS	B*50
418	VMLDVP1RL	A*02
419	VPMTPLRTV	B*51
420	QIDYKTLVL	B*13
421	VEDPTIVRT	B*40:01, B*44, B*52
422	IPYQDLPHL	B*07
423	DTPFLTGHGR	A*68
424	EFYRALYI	
425	RYYPQILTNK	
426	KAYERHVL	B*08
427	LPSPEFHGY	B*35
428	SLYAIPIEH	A*03
429	LVREPGSQA	B*08
430	RLAGPGSEKY	B*15:01
431	SPGAGRNSVL	B*07
432	SVQSDQGYISR	A*11
433	GVRPPAPSL	B*13
434	IFSEKPVIV	n. a.
435	KASNLLLG	B*58
436	KRYIFADAY	n. a.
437	RNLQLSLPR	A*31
438	EASEPVALR	A*68
439	RPKVPDQSV	B*07, B*08, B*35
440	VLYENALKL	A*02
441	EVLDKSQTNV	A*25
442	MPSP1PAKY	B*35
443	YGIENFTSV	B*51
444	ARAAQVFFL	B*27
445	EHIVPNAEL	B*39
446	EAFEFVKQR	A*68

10

20

30

40

【表 1 b - 6】

447	NHFEQHYQY	n. a.
448	DAYPKNPHL	B*51
449	DVNTKSTER	A*68
450	HINSIKSVF	A*31
451	YESEKVGVA	B*50
452	ENAPTTVSR	A*68
453	RFPHLLAHTY	C*14
454	TLDGSLHAV	A*02
455	RTVLKNLSLK	A*03
456	FEAKVQAI	B*49
457	FFEAKVQAI	C*12
458	KELQSTFK	n. a.
459	NVSSRFEEEL	A*02
460	EVWNLGTTK	A*68
461	MIFRSGSLI	n. a.
462	NHALPLPGF	B*39
463	ASVFGTMPLK	A*11
464	REFPDRLVGY	B*44
465	SVFGTMPLK	A*11
466	DEMRFVTQI	n. a.
467	ETVHFATTQW	A*25
468	LPPPATQI	B*51
469	LARDLYAF	C*03, C*12
470	LPGIGLSTSL	B*53
471	MEVILPML	n. a.
472	ALLDYILAK	A*03
473	KIASQLSKL	A*02
474	KVTSTTTVK	A*03, A*11
475	YNTLLPYTF	n. a.
476	FLDPRPLTV	A*02
477	SAFADRPAP	C*03
478	AAVPVVISR	A*68
479	EEIGKVAAA	B*45
480	FLKDLVASV	A*02
481	VITISRALEL	C*03
482	APRTTGTPRTSL	B*07
483	ESVGGSPQTK	A*68
484	IPKDKAIL	B*08
485	LPAYGRITL	B*07
486	HQAATVSKI	B*13
487	QAAIVSKI	B*51
488	RQKMPEDGL	B*13
489	SVQKSSGVK	A*11
490	DSIGSTVSSER	A*68
491	LPYNNKDRDAL	B*07
492	IYDEIQQEM	C*14
493	AQAKGLIQV	B*13
494	EVSSSEIQW	A*25

10

20

30

40

【表 1 b - 7】

495	KWNPVPLSY	A*29
496	NRLLAQQL	B*27
497	APRPVAVAV	B*07
498	FYRETVQVGR	A*33
499	LLAPRPVAV	A*02
500	GLAALVILK	A*03
501	KIQEVFSSY	B*15:01
502	ASLDKFLSH	A*11
503	ALYATKTLR	A*03
504	MEYVISRI	n. a.
505	VPVGRQPPII	B*51
506	KLLIGVIAAV	A*02
507	LPSLIKLD	n. a. (B*51!!)
508	PSLIKLDL	n. a.
509	ARNKELICK	B*27
510	AVKSNAAY	B*15:01
511	EVITPHSCW	A*25
512	SVKEQEAQF	B*15:01
513	APRGLEPIAI	B*07
514	GRFGGVITI	B*27
515	PVAGFFINR	A*68
516	TPKTPSRDA	B*08, B*55
517	VLFGGKVSQA	A*02
518	AEHIESRTL	B*40, B*44
519	DQYPYLKSV	C*12
520	IARNLTQQL	B*07
521	IESRTLAI	B*50
522	MTSALPIIQK	A*11
523	SLLTSSKQQLQK	A*03
524	TSALPIIQK	A*11, A*03
525	VRLGSLSTK	B*27
526	RINEFSISSF	B*15
527	DEKQQHIVY	B*18
528	DEVYQVTVY	B*18
529	GEISEKAKL	B*40
530	YTMKEVLFY	A*03
531	SQLTTLSTFY	B*15
532	LEKQLIEL	B*44
533	ELTLGEFLK	A*68, A*33
534	LTLGEFLK	A*68
535	LTLGEFLKL	A*02
536	TLGEFLKL	A*02
537	ITARPVLW	B*58
538	KLMSPKLYVW	A*32
539	KVSAVTLAY	A*03
540	VEGSGELFRW	B*44
541	RPKSNIVL	B*07
542	RPKSNIVLL	B*07

10

20

30

40

【 0 0 1 5 】

表 1 c : 本発明による C L L - M H C クラス I I の追加的なペプチド

【表 1 c - 1】

配列番号	アミノ酸配列	MHC
543	GEPLSYTRFSLARQ	クラスII
544	GEPLSYTRFSLARQVD	クラスII
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	クラスII
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	クラスII
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	クラスII
548	NPGGYVAYSKAATVTG	クラスII
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	クラスII
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	クラスII
551	NSVTIVDKNGRI	クラスII
552	NSVTIVDKNGRLV	クラスII
553	NSVTIVDKNGRLVY	クラスII
554	RVEYHFLSPYVSPK	クラスII
555	RVEYHFLSPYVSPKE	クラスII
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	クラスII
557	SPFRHVFWGSGSHTL	クラスII
558	SVTIVDKNGRLV	クラスII
559	VEYHFLSPYVSPK	クラスII
560	VEYHFLSPYVSPKE	クラスII
561	LPSQAFEYILYNKG	クラスII
562	LPSQAFEYILYNKGI	クラスII
563	LPSQAFEYILYNKGIM	クラスII
564	LPSQAFEYILYNKGIMG	クラスII
565	MNGYFLIERGKNM	クラスII
566	NGYFLIERGKNM	クラスII
567	PSQAFEYILYNKG	クラスII
568	PSQAFEYILYNKGI	クラスII
569	PSQAFEYILYNKGIM	クラスII
570	EGVQYSYSLFHLML	クラスII
571	EGVQYSYSLFHLML	クラスII
572	GVQYSYSLFHLML	クラスII
573	GVQYSYSLFHLML	クラスII
574	STISTHPKIQEHQPR	クラスII
575	SSIRTSTNSQVDK	クラスII
576	VLVGYKAVYRIS	クラスII
577	YSSIRTSTNSQVDK	クラスII
578	GGGYGSGGSGGYGSRRF	クラスII
579	GGSFGRSSGSP	クラスII
580	KGGSPGRSSGSP	クラスII
581	SGQQQSNYGPMMKGGSFGRSSGSPY	クラスII
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	クラスII
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	クラスII
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	クラスII
585	GNRINEFSLSSF	クラスII
586	HGNQITSDKVGRKV	クラスII

10

20

30

【表 1 c - 2】

587	TPPVNTNLENLYLQ	クラスII
588	LQVLRLDGNEIKR	クラスII
589	LQVLRLDGNEIKRS	クラスII
590	LQVLRLDGNEIKRSA	クラスII
591	LRELHLHQNQTSRVPN	クラスII
592	LYVRLSHNSLTNNG	クラスII
593	VPSRMKYVYFQNNQ	クラスII
594	VPSRMKYVYFQNNQIT	クラスII
595	VPSRMKYVYFQNNQITS	クラスII
596	WIALHGNQITSD	クラスII
597	WIALHGNQITSDK	クラスII
598	ADDNVSRWEALGNT	クラスII
599	ADDNVSRWEALGNTL	クラスII
600	DADDNVSRWEALGNTL	クラスII
601	DDNVSRWEALGNT	クラスII
602	DDNVSRWEALGNTL	クラスII
603	DNVSRWEALGNT	クラスII
604	DNVSRWEALGNTL	クラスII
605	DNVSRWEALGNTLS	クラスII
606	DTGSYRAQISTKTSK	クラスII
607	DTGSYRAQISTKTSKAL	クラスII
608	DTITIYSTINHSK	クラスII
609	EDTGSYRAQISTKTSK	クラスII
610	ENDITIYSTINHSK	クラスII
611	ENDITIYSTINHSKESKPT	クラスII
612	GSYRAQISTKTSK	クラスII
613	NDITIYSTINH	クラスII
614	NDITIYSTINHS	クラスII
615	NDITIYSTINHSK	クラスII
616	NVSRWEALGNTL	クラスII
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	クラスII
618	TGSYRAQISTKTSK	クラスII
619	TPRENDITIYSTINHSK	クラスII
620	TPRENDITIYSTINHSKESKPT	クラスII
621	VSRWEALGNTL	クラスII
622	APIHIFTIEKLELNEK	クラスII
623	DAQFEVIKQQTIE	クラスII
624	DAQFEVIKQQTIEVR	クラスII
625	ESYFIPEVRIYDSGT	クラスII
626	IPEVRIYDSGT	クラスII
627	KDKAIVAHNRHGK	クラスII
628	KDKAIVAHNRHGKKA	クラスII
629	NFVILEFPVEEQDR	クラスII
630	SQPRISYDAQFEVIK	クラスII
631	SQPRISYDAQFEVIKG	クラスII
632	YDAQFEVIKQQTIE	クラスII
633	GNPAYRSFSNSLSQ	クラスII
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 3】

635	GPPGEAGYKAFSSIJASS	クラスII
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	クラスII
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	クラスII
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	クラスII
639	GYKAFSSLLASSAVSP	クラスII
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	クラスII
641	KAFSSLLASSAVSPE	クラスII
642	NPAYRSFSKSLSQ	クラスII
643	SRDDFQECREGTVAR	クラスII
644	SSSSFHPAPGNAQ	クラスII
645	VARLTESLFLDL	クラスII
646	VARLTESLFLDLLG	クラスII
647	VIAGNPAYRSFSN	クラスII
648	VPQPEPETWEQILRRKVLQ	クラスII
649	YKAFSSLLASSAVS	クラスII
650	YKAFSSLLASSAVSP	クラスII
651	YKAFSSLLASSAVSPE	クラスII
652	GNQVFSYTANKEIRTD	クラスII
653	IEEIVLVDDASERD	クラスII
654	IEEIVLVDDASERDF	クラスII
655	LENYPDSQIPRH	クラスII
656	LENYPDSQIPRHY	クラスII
657	NQVFSYTANKEIR	クラスII
658	NQVFSYTANKEIRT	クラスII
659	NQVFSYTANKEIRTD	クラスII
660	VHSVINRSPRHIEE	クラスII
661	EYVSLVHQPAAM	クラスII
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	クラスII
663	LNHVSEYEPSWEEQP	クラスII
664	LPYLFQMPAYASSS	クラスII
665	LPYLFQMPAYASSSK	クラスII
666	NFIKAEYKGRVT	クラスII
667	TNFIKAEYKGRVT	クラスII
668	TTNFIKAEYKGRVT	クラスII
669	VTNLNVHSEYEPSWEEQP	クラスII
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS	クラスII
671	YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	クラスII
672	ADLSSFKSQELN	クラスII
673	ADLSSFKSQELNER	クラスII
674	ADLSSFKSQELNERN	クラスII
675	ADLSSFKSQELNERNE	クラスII
676	ADLSSFKSQELNERNEA	クラスII
677	AEQRLKSQDLELSWNLG	クラスII
678	EQRLKSQDLELSWN	クラスII
679	ISQELEELRAEQQR	クラスII
680	ISQELEELRAEQRLK	クラスII
681	KGTKQVHARYA	クラスII
682	QADLSSFKSQELNER	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 4】

683	SWNLGLQADLSSFK	クラスII
684	TGSWIGLRNLDLKG	クラスII
685	FGVYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	クラスII
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	クラスII
687	GPMKGGNFGGRSSGP	クラスII
688	GPYGGGGQYFAKP	クラスII
689	KGGNFGGRSSGP	クラスII
690	NDFGNYNNQSSNFGP	クラスII
691	SGPYGGGGQYFAKP	クラスII
692	DAGSYKAQINQRNFE	クラスII
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	クラスII
694	DGELIRTQPQLPQ	クラスII
695	GELIRTQPQLPQ	クラスII
696	NPSDGELIRTQPQLP	クラスII
697	NPSDGELIRTQPQLPQ	クラスII
698	NPSDGELIRTQPQLPQL	クラスII
699	ASNDMYHSRALQVVR	クラスII
700	ASNDMYHSRALQVVRA	クラスII
701	EGVRRALDFAVGEYN	クラスII
702	EGVRRALDFAVGEYNK	クラスII
703	SNOMYHSRALQVVR	クラスII
704	VGEYNKASNDMYH	クラスII
705	VRARKQIVAGVNY	クラスII
706	VRRALDFAVGEYNKASND	クラスII
707	VVRARKQIVAGVN	クラスII
708	VVRARKQIVAGVNY	クラスII
709	APLEGARFALVRED	クラスII
710	APVELILSDETLPAPE	クラスII
711	ELILSDETLPAPE	クラスII
712	LAPLEGARFALVRE	クラスII
713	LAPLEGARFALVRED	クラスII
714	RGEKELLVPRSSTSPD	クラスII
715	ASKTFTTQETITNAET	クラスII
716	DQHFRITPLEKNAPV	クラスII
717	NTPILVDGKDVMP	クラスII
718	NTPILVDGKDVMP	クラスII
719	NTPILVDGKDVMP	クラスII
720	SNTPILVDGKDVMP	クラスII
721	SNTPILVDGKDVMP	クラスII
722	TPILVDGKDVMP	クラスII
723	TPILVDGKDVMP	クラスII
724	TPILVDGKDVMP	クラスII
725	TPILVDGKDVMP	クラスII
726	GPLKFLHQDIDSGQG	クラスII
727	GPLKFLHQDIDSGQGR	クラスII
728	LGDIFYFKLFRASG	クラスII
729	TGHLFDLSSLSGRAG	クラスII
730	VPSVDCQVTDLAGNE	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 5】

731	DGLNSLTQVLDVQRYPL	クラスII
732	HPVLQRQQLDYGIY	クラスII
733	LNSLTQVLDVQR	クラスII
734	LNSLTQVLDVQRYP	クラスII
735	LNSLTQVLDVQRYPL	クラスII
736	LPQLVGVSTPLQG	クラスII
737	LPQLVGVSTPLQGG	クラスII
738	LPQLVGVSTPLQGGG	クラスII
739	RLPQLVGVSTPLQGGG	クラスII
740	SPHKVAIIIPFRNR	クラスII
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	クラスII
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	クラスII
743	AIVQAVSAHRHR	クラスII
744	ARNFERNKAIKVI	クラスII
745	ARNFERNKAIKVI IA	クラスII
746	NFERNKAIKVII	クラスII
747	NFERNKAIKVIIA	クラスII
748	VAIVQAVSAHRH	クラスII
749	VAIVQAVSAHRHR	クラスII
750	VAIVQAVSAHRHRA	クラスII
751	VAIVQAVSAHRHRAR	クラスII
752	BEVITLIRSNQQL	クラスII
753	BEVITLIRSNQQLN	クラスII
754	IPADTFAALKNPAML	クラスII
755	LKQLLSDKQKQSG	クラスII
756	LKQLLSDKQKQSGQ	クラスII
757	TPSYVAFTDTER	クラスII
758	TPSYVAFTDTERL	クラスII
759	EGLYSRTLGSIT	クラスII
760	EGLYSRTLGSITTPP	クラスII
761	EKWYIPDPTGKFN	クラスII
762	GATAAINSIQHNR	クラスII
763	LPILVPSAKKAI	クラスII
764	LPILVPSAKKAIY	クラスII
765	LPILVPSAKKAIYM	クラスII
766	LPILVPSAKKAIYMD	クラスII
767	LPILVPSAKKAIYMD	クラスII
768	VEEGLYSRTLGSIT	クラスII
769	WEKWYIPDPTGKFN	クラスII
770	YKIVNFDPKLLE	クラスII
771	YKIVNFDPKLLEG	クラスII
772	YKIVNFDPKLLEGKV	クラスII
773	LPEFYKTVSPAL	クラスII
774	VGGFIQDVKNRSRST	クラスII
775	VGGFIQDVKNRSRST	クラスII
776	VGGFIQDVKNRSRS	クラスII
777	VGGFIQDVKNRSRST	クラスII
778	VGGFIQDVKNRSRST	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 6】

779	VVGQFTQDVKNRSRSTDS	クラスII
780	DNGHLYREDQTSAPAG	クラスII
781	DNGHLYREDQTSAPGLR	クラスII
782	EVQVFAPANALPARSE	クラスII
783	GHLYREDQTSAPAG	クラスII
784	LPARSEAAAVQPVIG	クラスII
785	NGHLYREDQTSAPAG	クラスII
786	NGHLYREDQTSAPGL	クラスII
787	NGHLYREDQTSAPGLR	クラスII
788	VFAPANALPARSEAA	クラスII
789	VQVFAPANALPARSE	クラスII
790	AIIVVSDRDGVPVVK	クラスII
791	GLHAIIVVSDRDGVPV	クラスII
792	GLHAIIVVSDRDGVPVVK	クラスII
793	HAIIVVSDRDGVPV	クラスII
794	KLPSVEGLHAIIVVSDRDG	クラスII
795	LHAIIVVSDRDGVPV	クラスII
796	LHAIIVVSDRDGVPVI	クラスII
797	LHAIIVVSDRDGVPVVK	クラスII
798	LPSVEGLHAIIVVSDR	クラスII
799	VPVVKVANDNAPE	クラスII
800	YNTYQVVFQFNRLP	クラスII
801	YNTYQVVFQFNRLPL	クラスII
802	YNTYQVVFQFNRLPLV	クラスII
803	YNTYQVVFQFNRLPLVV	クラスII
804	YYNTYQVVFQFNRLP	クラスII
805	YYNTYQVVFQFNRLPL	クラスII
806	YYNTYQVVFQFNRLPLV	クラスII
807	DKIYFMACSSRKE	クラスII
808	DVGTDDEEETAKESTA EKDE	クラスII
809	EVTFKSILFVPTSAP	クラスII
810	KSEKFAFQAEVNR	クラスII
811	LPEFDGKRFQNVAK	クラスII
812	DGSYRIFSKGASE	クラスII
813	GSYRIFSKGASE	クラスII
814	SDGSYRIFSKGASE	クラスII
815	SVKMMKDNNLVRIH	クラスII
816	VKKMMKDNNLVRII	クラスII
817	NNMRIFGEAAEKN	クラスII
818	VDKVLERDQKLSE	クラスII
819	VDKVLERDQKLSELD	クラスII
820	VDKVLERDQKLSELDD	クラスII
821	VDKVLERDQKLSELDDR	クラスII
822	VLERDQKLSELDDR	クラスII
823	ATRSTIQVDGKTIKAQ	クラスII
824	ATRSTIQVDGKTIKAQI	クラスII
825	IGVEFATRSTIQVDGK	クラスII
826	RSTIQVDGKTIKA	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 7】

827	RSTQVDGKTTKAQ	クラスII
828	RSIQVDGKTIKAQI	クラスII
829	TRSIQVDGKTIKAQ	クラスII
830	DIMRVNVDKVLERDQK	クラスII
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	クラスII
832	IMRVNVDKVLERDQK	クラスII
833	VDKVLERDQKLSE	クラスII
834	VDKVLERDQKLSELD	クラスII
835	VDKVLERDQKLSELDLDD	クラスII
836	VDKVLERDQKLSELDDR	クラスII
837	VLERDQKLSELDDR	クラスII
838	ATRSIQVDGKTIKAQ	クラスII
839	ATRSIQVDGKTIKAQI	クラスII
840	IGVEFATRSIQVDGK	クラスII
841	RSIQVDGKTIKA	クラスII
842	RSIQVDGKTIKAQ	クラスII
843	RSTQVDGKTIKAQI	クラスII
844	TRSIQVDGKTIKAQ	クラスII
845	GIRVAPVPLVNS	クラスII
846	GIRVAPVPLVNSFH	クラスII
847	NPNGIRVAPVPLVNSFH	クラスII
848	DDPAIDVCKLLGKYPN	クラスII
849	DKQPYSKLPVSLKPL	クラスII
850	DKQPYSKLPVSLKPL	クラスII
851	HPRYYISANVTGFK	クラスII
852	SHPRYYISANVTG	クラスII
853	SHPRYYISANVTGFK	クラスII
854	TSHPRYYISANVTG	クラスII
855	TSHPRYYISANVTGFK	クラスII
856	ADIFVDPVLHTA	クラスII
857	ADIFVDPVLHTACA	クラスII
858	DPGADYRIDRALNEA	クラスII
859	IAQDYKVSYSLA	クラスII
860	IAQDYKVSYSLAK	クラスII
861	ISRDKLDPVLYRK	クラスII
862	LIAQDYKVSYSLA	クラスII
863	RQKLIAQDYKVSYS	クラスII
864	RQKLIAQDYKVSYSL	クラスII
865	RQKLIAQDYKVSYSLA	クラスII
866	RQKLIAQDYKVSYSLAK	クラスII
867	SALDYRLDPQLH	クラスII
868	SKADIFVDPVLHTA	クラスII
869	SPSKNYILSVISGSI	クラスII
870	ETTQLTADSHPSYHTDG	クラスII
871	SGESLYHVLGLDKNATSDD	クラスII
872	TTQLTADSHPSYHT	クラスII
873	TTQLTADSHPSYHTD	クラスII
874	TTQLTADSHPSYHTDG	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 8】

875	SVEEFLSEKLERI	クラスII
876	VEEFLSEKLERI	クラスII
877	DLSSSILAQSRRVA	クラスII
878	EKGVRTLTAAGVSGAQ	クラスII
879	EKGVRTLTAAGVSGAQP	クラスII
880	EKGVRTLTAAGVSGAQP1	クラスII
881	KGVRTLTAAAVSGA	クラスII
882	KGVRTLTAAAVSGAQ	クラスII
883	VGPFPAGITEKAPEEKK	クラスII
884	DPPLIALDKDAPLR	クラスII
885	EITPDVPFTVVDKDG	クラスII
886	IITPDVPFTVVDKDG	クラスII
887	PPLIALDKDAPLR	クラスII
888	TNVKSKHATVHIQ	クラスII
889	DDNIKTYSDHPE	クラスII
890	DDNIKTYSDHPEK	クラスII
891	DSAVFEEQGTTRIG	クラスII
892	GDKVYVHLKNLASRPY	クラスII
893	GDKVYVHLKNLASRPYT	クラスII
894	VHLKNLASRPYT	クラスII
895	VYVHLKNLASRPY	クラスII
896	VYVHLKNLASRPYT	クラスII
897	VYVHLKNLASRPYTFH	クラスII
898	YVHLKNLASRPY	クラスII
899	YVHLKNLASRPYT	クラスII
900	YVHLKNLASRPYTFH	クラスII
901	SNLIKLAQKVPTAD	クラスII
902	YDRTSALSASKS	クラスII
903	ALMTDPKLITWSPV	クラスII
904	NDVAWNFEKFLVGPDG	クラスII
905	QSVYAFSARPLAG	クラスII
906	QSVYAFSARPLAGGEPV	クラスII
907	WNFEKFLVGPDG	クラスII
908	DVGMFVALTKLGQPD	クラスII
909	VGMFVALTKLGQPD	クラスII
910	AGVFIVEKNGRY	クラスII
911	FAGVFIVEKNGRYS	クラスII
912	GPITITIVNRDCTR	クラスII
913	NGRYSISRTEAADL	クラスII
914	RKSRQGSAMEELK	クラスII
915	RRKSRQGSAMEELK	クラスII
916	EEFKLTSITQNDK	クラスII
917	INRRMADDNKLFR	クラスII
918	TATIVMTNLKERKE	クラスII
919	ELFYKGRPAINVG	クラスII
920	GQKRSTVAQLVKR	クラスII
921	SDLDAATQQLSRGV	クラスII
922	PDFSQNTRVPLPE	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 9】

923	GDAPATILFDKEF	クラスII
924	VTHEIDRYTAIAY	クラスII
925	GQGYLIKDGKLTKNNA	クラスII
926	IDTTSKFGHGRFQTM	クラスII
927	IDVIGVTGKGYKGVTSRW	クラスII
928	MGPLKKDRIAKEEGA	クラスII
929	AAKYQLDPTASISA	クラスII
930	IAAKYQLDPTASISA	クラスII
931	IAAKYQLDPTASTSAK	クラスII
932	AGLGRAYALAFARG	クラスII
933	DAFGRIDVVVNNAG	クラスII
934	GLGRAYALAFAR	クラスII
935	GLGRAYALAFARG	クラスII
936	AKFALNGEEFMNFDL	クラスII
937	AKFALNGEEFMNFDLK	クラスII
938	ALNGEEFMNFDLK	クラスII
939	KFALNGEEFMNFDL	クラスII
940	SDGSFHASSSLTVK	クラスII
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	クラスII
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	クラスII
943	IAELDTLSEESYKD	クラスII
944	IAELDTLSEESYKDS	クラスII
945	ADSYLDEGFLLDKKIG	クラスII
946	DSYLDEGFLLDKK	クラスII
947	DSYLDEGFLLDKKIG	クラスII
948	VDNIIKAAPRKRPD	クラスII
949	SPPQFRVNGAISN	クラスII
950	SPPQFRVNGAISNFE	クラスII
951	SPPQFRVNGAISNFEE	クラスII
952	SPPQFRVNGAISNFEF	クラスII
953	VGKMFVDVYFQEDKK	クラスII
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	クラスII
955	DPKRTIAQDYGVKKADE	クラスII
956	DPKRTIAQDYGVKKADEG	クラスII
957	PKRTIAQDYGVKKADEG	クラスII
958	GLFLIDDKGILRQ	クラスII
959	GLFLIDDKGILRQIT	クラスII
960	RGLFLIDDKGILR	クラスII
961	RGLFLIDDKGILRQ	クラスII
962	RGLFLIDDKGILRQIT	クラスII
963	GNTVIHLDQALARMR	クラスII
964	NTVIHLDQALARMR	クラスII
965	NTVIHLDQALARMRE	クラスII
966	ENNEIISNIRDSVIN	クラスII
967	NNEIISNIRDSVIN	クラスII
968	SPTVQVFSASGKPV	クラスII
969	SSPTVQVFSASGKPE	クラスII
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	クラスII

10

20

30

40

【表 1 c - 1 0】

971	SSTLAKTASNTIDVS	クラスII
972	LEARATAPPAPSAPN	クラスII
973	ADDLEGEAFLPL	クラスII
974	ADDLEGEAFLPLR	クラスII
975	ADDLEGEAFLPLRE	クラスII
976	GADDLEGEAFLPLR	クラスII
977	AGREINLVDAHLKSE	クラスII
978	AGREINLVDAHLKSEQT	クラスII
979	GREINLVDAHLKSE	クラスII
980	KPGIVYASLNHSVIG	クラスII
981	NKPGIVYASLNHSVIG	クラスII
982	TTLYVTDVKSASERPS	クラスII
983	APSTYAHLSPAKTPPP	クラスII
984	APSTYAHLSPAKTPPPP	クラスII
985	APSTYAHLSPAKTPPPPA	クラスII
986	RDDLVDQDDSRDFPR	クラスII
987	TRPYHSLPSEAVFA	クラスII
988	TRPYHSLPSEAVFAN	クラスII
989	VAVFTFHNHGRT	クラスII
990	VAVFTFHNHGRTA	クラスII
991	VAVFTFHNHGRTANL	クラスII
992	EDDYIKSWEDNQGGDE	クラスII
993	ELERTIQEAAKKKPG	クラスII
994	ERIQEAAKKKP	クラスII
995	ERIQEAAKKKPG	クラスII
996	ERIQEAAKKKPGI	クラスII
997	LERIQEAAKKKPG	クラスII
998	LSSISQYSGKIK	クラスII
999	SPAKDSLSEDF	クラスII
1000	SPAKDSLSEDFDL	クラスII
1001	INSRFPISATDPD	クラスII
1002	VQHYELLNQSVEFG	クラスII
1003	DNQYAVLENQKSSH	クラスII
1004	GPPEIYSDTQFPS	クラスII
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	クラスII
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	クラスII
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	クラスII
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	クラスII
1009	ANLQRAYSLAKEQR	クラスII
1010	NLQRAYSLAKEQR	クラスII
1011	TPSGITYDRKDIEEH	クラスII
1012	VSTLNSEDFVLVSR	クラスII
1013	VSTLNSEDFVLVSRQ	クラスII
1014	VSTLNSEDFVLVSRQG	クラスII
1015	GSSFFGELFNQNP	クラスII
1016	SGSSFFGELFNQNP	クラスII

10

20

30

40

【 0 0 1 6】

表 2 : 本発明によるペプチドは C L L および / または A M L の (併用) 治療に適する

【表 2】

配列番号	アミノ酸配列
710	APVELILSDETLPAPE
878	EKGVRTLTAHAVSGAQ
879	EKGVRTLTAHAVSGAQP
533	ELTLGEFLK
476	FLDPRPLTV
892	GDKVYVHLKNLASRPY
111	GLDPNKPPPEL
178	HEIDRYTAI
181	IGVEHVVVY
184	IPVVHASI
882	KGVRTLTAHAVSGAQ
363	KLDNQVSKV
42	KLYELIVFTF
163	KLYPTLVIR
137	KTIAFLLPMF
713	LAPLEGARFALVRED
532	LEKQLIEL
734	LNSLTYQVLDVQRYP
736	LPQLVGVSTPLQG
737	LPQLVGVSTPLQGG
738	LPQLVGVSTPLQGGG
534	LTLGEFLK
535	LTLGEFLKL
914	RKSRQGS LAMEELK
739	RLPQLVGVSTPLQGGG
477	SAFADRPAF
164	SEETFRFEL
364	SENVKL FSA
531	SQ LTTI.SFY
536	TLGEFLKL
186	TVADQVLVGSY
179	VFTLKPLEF
159	VIYNEQMASK
365	VQKLQNI I
895	VYVHLKNLASRPY
44	YLNKEIEEA
180	YWVPRNAL

10

20

30

40

したがって、特に好ましいのは、本発明によって、配列番号 710、878、879、533、476、892、111、178、181、184、882、363、42、163、137、713、532、734、736、737、738、534、535、914、739、477、164、364、531、536、186、179、159、365、895、44、および 180 からなる群から選択される、少なくとも 1 つのペプチドと、本明細書に記載されるような AML および / または CML の治療におけるその使用である。

【0018】

本発明は、以下の表 3 に示されるような CLL AML の治療で使用される、本発明によるペプチドにさらに関し、本発明によるペプチドの多くはまた、その他のがん性および増殖性適応症で使用され得る。

【0019】

表 3：本発明によるペプチド、およびその他の増殖性疾患における、任意選択的にその他の臓器におけるそれらの特定用途。

【表 3 - 1】

配列番号	配列	組織および疾患
1	AEHPNVTLLI	結腸または直腸、脾臓、非ホジキンリンパ腫
2	FLAEHPNVTLL	結腸または直腸、脾臓、非ホジキンリンパ腫
3	TIYGRSYTW	胃、腺がん、皮膚、扁平細胞がん
4	EVAEFLARH	結腸または直腸、脾臓、非ホジキンリンパ腫
5	RHSNVNLTII	結腸または直腸、脾臓、非ホジキンリンパ腫
6	HPDNVKLFL	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
7	ISDTGELKL	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
8	KVNGKLVALK	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
9	NRLSAQAAL	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
10	TPFTAIRREA	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
11	FGLARAKSV	腎臓、腎明細胞がん、
12	KIADFLAR	脳、神経膠芽腫、肝臓、肝細胞がん
13	AAANIIRTL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
14	GRFKNLREAL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
15	MSPFSKATL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
16	QEDPGDNQITL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
17	SPFSKATL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
18	DALLKRTM	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
19	GEDVRSALL	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
20	KFAEEFYSF	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
21	YGYDNVKEY	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
22	LEVEERTKPV	肺、非小細胞肺がん、乳房、がん
23	RDSPINANLRY	肺、非小細胞肺がん、乳房、がん
24	RPFVIVTA	肺、非小細胞肺がん、乳房、がん
25	RPIINTPMV	肺、非小細胞肺がん、乳房、がん
26	SPTSSRTSSL	肺、非小細胞肺がん、乳房、がん
27	ATSAPLVSR	胃、転移性、肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
28	AELRSTASLL	脂肪腫
29	APASSHERASM	脂肪腫
30	ASRQAPPHI	脂肪腫
31	AVKKNPGIAA	脂肪腫
32	EEIILESIIKKY	脂肪腫
33	GEFTSARAV	脂肪腫
34	GQSTPRLFSI	脂肪腫
35	LVDDPLEY	脂肪腫
36	RPKNLMQTL	脂肪腫
37	RQAPPHIEL	脂肪腫
38	SEAAELRSTA	脂肪腫
39	AAVRIGSVL	結腸、腺腫

【表 3 - 2】

40	ERAGVVREL	結腸、腺腫
41	GA AVRIGSVL	結腸、腺腫
42	KLYELHVF TF	結腸、腺腫
43	LYELHVF TF	結腸、腺腫
44	YLNKEIEEA	結腸、腺腫
45	DEL PKFHQY	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
46	DVTGQFPSSF	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
47	EHSRVLQQL	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
48	TKVSKQLL	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
49	KPRQSSPQL	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
50	KQLLAAL EI	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
51	RRKDLVLKY	胃、腺がん、肝臓、限局性結節性過形成
52	RTRDYASLP PK	胃、腺がん、白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
53	APGSVLP RAL	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
54	DIKEHPLL	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
55	DSAGPQDAR	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
56	FQYAKESYI	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
57	KVLSWPFLM	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
58	LENDQSLSF	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
59	SPSRQPQV	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
60	SRHQSF TTK	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
61	SSHNASKTL	胃、腺がん、リンパ節、ホジキン病
62	EETDTTMRW	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
63	ILDEXPV TI	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
64	LPQEPTSL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
65	LTYKLPVA	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
66	NEMELAHSSF	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
67	REFPEANFEL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
68	THIIPDAKL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
69	TVKENLSLF	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
70	VLLKKAVL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
71	HLKSI PVSL	腎臓、腎明細胞がん
72	KVWYNVENW	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
73	LPAYRAQLL	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
74	LSEQTSVPL	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
75	SLNQWLVSF	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
76	SMTSLAQKI	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
77	SSSGLIHPK	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、腺がん
78	DL DVKKMPL	胃、転移性、腎臓、がん
79	FYTVIPHNF	胃、転移性、腎臓、がん
80	HHINTDNPSL	胃、転移性、腎臓、がん
81	RVGEVGQSK	胃、転移性、腎臓、がん
82	AVFDGAQVTSK	肺、非小細胞肺がん、腎臓、オンコサイトーマ
83	SQTDLSVRL	肺、非小細胞肺がん、腎臓、オンコサイトーマ
84	VPVPHTTAL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
85	YQVLDVQRY	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
86	APFQGDQRS L	結腸または直腸、乳房、粘液がん
87	DVAEPYKVY	結腸または直腸、乳房、粘液がん

10

20

30

40

【表 3 - 3】

88	IVSGQPGTQK	結腸または直腸、乳房、粘液がん
89	TPEQQAAIL	結腸または直腸、乳房、粘液がん
90	VELFRTAYF	結腸または直腸、乳房、粘液がん
91	EHADDDPSL	脳、がん、腎臓、ウィルムス腫瘍
92	SEESVKSTTL	脳、がん、腎臓、ウィルムス腫瘍
93	SPRPPLGSSL	脳、がん、腎臓、ウィルムス腫瘍
94	SPWWRSSL	脳、がん、腎臓、ウィルムス腫瘍
95	VYTPVDSLVF	脳、がん、腎臓、ウィルムス腫瘍
96	APIQRSQSL	脾臓、腺がん、腎臓、腎細胞がん
97	DEVHQDTY	脾臓、腺がん、腎臓、腎細胞がん
98	LPHSATVTL	脾臓、腺がん、腎臓、腎細胞がん
99	SEAPEAPLL	精巣、セミノーマ
100	SPRASGSL	精巣、セミノーマ
101	VVGPAAEAK	精巣、セミノーマ
102	FSJTKSVEL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
103	GQTKNDLVV	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
104	LSQEVCRD	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
105	RDIQSPEQI	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
106	REDNSSNSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
107	TEHQEPGL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
108	TKNDLVVSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
109	AEEAGGTRL	乳房、がん
110	ENVNKKDY	乳房、がん
111	GLDPNKPPEL	乳房、がん
112	RPAGEPYNRKTL	乳房、がん
113	SASVQRADTSL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
114	YGNPRTNGM	胃、転移性、乳房、がん
115	LIRPVSAF	食道、腺がん
116	SPVNSSKQPSY	食道、腺がん
117	QLFSYAILGF	肝臓、肝細胞がん、結腸、非ホジキンリンパ腫
118	DEHLITQHY	肝臓、肝細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
119	KQVASSTGF	肝臓、肝細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
120	RDFGPASQHFL	肝臓、肝細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
121	RQLGEVASF	肝臓、肝細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
122	TEAETTANVL	肝臓、肝細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
123	GYLPVQTVL	腎臓、腎明細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
124	GQKEALLKY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
125	KPSEERKTI	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
126	KQTPKVLVV	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
127	SVIQHVQSF	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
128	TPIERIPYL	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
129	AEVEKNETV	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
130	EYKEIPLV	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
131	KPTSARSL	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
132	KYIETPLTI	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
133	SEIKTSIEV	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
134	SVKPTSATK	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫
135	YPNKGVGQA	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫

10

20

30

40

【表 3 - 4】

136	TSMKTI.NSL	肺、非小細胞肺癌、胸腺腫、良性
137	KTIAFLPMF	肺、非小細胞肺癌、胸腺腫、良性
138	RDSIINDF	肺、非小細胞肺癌、胸腺腫、良性
139	SVKGGGGNEK	肺、非小細胞肺癌、胸腺腫、良性
140	GIAKTSGSK	肺、非小細胞肺癌、胸腺腫、良性
141	AETTDNVFTL	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
142	SEYQRFVAVM	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
143	TFGERVFAF	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
144	NENLVERF	胃、腺がん、結腸、腺がん
145	KITVPASQK	胃、腺がん、結腸、非ホジキンリンパ腫
146	KITVPASQKL	胃、腺がん、結腸、非ホジキンリンパ腫
147	VPASQKLRQL	胃、腺がん、結腸、非ホジキンリンパ腫
148	HVGYTLSYK	胃、腺がん
149	KLPLPLPPRL	胃、腺がん
150	KPIEPRREL	胃、腺がん
151	SHSHVGYTL	胃、腺がん
152	APSEYRYTL	結腸または直腸、胃、粘液性腺がん
153	APSEYRYTLL	結腸または直腸、胃、粘液性腺がん
154	EIFQNEVAR	結腸または直腸、胃、粘液性腺がん
155	KDVLIPGKL	結腸または直腸、胃、粘液性腺がん
156	VPLVREITF	結腸または直腸、胃、粘液性腺がん
157	DPNPNEKF	肝臓、肝細胞がん、がん、肝臓、限局性結節性過形成
158	IQAPLSWEL	肝臓、肝細胞がん、がん、肝臓、限局性結節性過形成
159	VIYNEQMASK	肝臓、肝細胞がん、がん、肝臓、限局性結節性過形成
160	VLRPGGAFY	肝臓、肝細胞がん、がん、肝臓、限局性結節性過形成
161	EDPDQDILI	胃、腺がん、子宮内膜、腺がん、類内膜
162	HGNLRELAL	胃、腺がん、子宮内膜、腺がん、類内膜
163	KLYPTLVIR	胃、腺がん、子宮内膜、腺がん、類内膜
164	SEETFRFEL	胃、腺がん、子宮内膜、腺がん、類内膜
165	ELNKLLEEI	胃、腺がん、卵巣、腺がん、類内膜
166	IPFSNPRVL	胃、腺がん、卵巣、腺がん、類内膜
167	LLDEGAKLY	胃、腺がん、卵巣、腺がん、類内膜
168	SPADAHNRL	胃、腺がん、卵巣、腺がん、類内膜
173	APRKGNTL	胃、転移性、子宮内膜、ミューラー管混合腫瘍
174	EEEEALQKKF	胃、転移性、子宮内膜、ミューラー管混合腫瘍
175	KENLVDGF	胃、転移性、子宮内膜、ミューラー管混合腫瘍
176	VYKENLVDGF	胃、転移性、子宮内膜、ミューラー管混合腫瘍
177	TLLVVVPKL	胃、腺がん、骨、骨巨細胞腫
178	HEIDRYTAI	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
179	VFTLKPLEF	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
180	YWVPRNAL	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
181	IGVEHVVVY	脳、がん、腎臓、オンコサイトーマ
182	RDKPHVNV	脳、がん、大網、平滑筋肉腫
183	ADVLKVEVF	胃、腺がん、結腸、腺がん
184	IPVVASI	胃、腺がん、結腸、腺がん
185	RDSLIDSLT	胃、腺がん、結腸、腺がん
186	TVADQVLVGSY	胃、腺がん、結腸、腺がん
187	AADTERLAL	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫

10

20

30

40

【表 3 - 5】

188	DMKAKVASL	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫
189	HVLEEVQQV	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫
190	KEAADTERL	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫
191	RISEVLQKL	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫
192	TEVRELVS	肺、非小細胞肺癌、軟骨肉腫
193	AIRSGEAAK	肝臓、肝細胞がん、胸膜、悪性中皮腫
194	APNPAPKEL	肝臓、肝細胞がん、胸膜、悪性中皮腫
195	RQSLLTAI	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝細胞がん、がん、胸膜、悪性中皮腫
196	SPEQTLSP	肝臓、肝細胞がん、胸膜、悪性中皮腫
197	TEIIQVPSSV	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝細胞がん、がん、胸膜、悪性中皮腫
198	TTYKIVPPK	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝細胞がん、がん、胸膜、悪性中皮腫
199	QLLDQVEQI	胃、転移性甲状腺、乳頭がん
200	DETMVIGNY	胃、移性、直腸、腺がん
201	RQYSGEGRFTF	腎臓、腎明細胞がん、直腸、腺がん
203	GPRPITQSEL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
204	KPEPVDKVA	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
205	TPSSRPASL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
212	GRLNSVNNR	腎臓、腎明細胞がん、平滑筋肉腫
213	STLEDPPSI	腎臓、腎明細胞がん、平滑筋肉腫
214	TPRTNNTL	腎臓、腎明細胞がん、平滑筋肉腫
215	DAMKRVEEI	胃、腺がん、卵巣、莢膜腫-線維腫
216	DIKEVKQNI	胃、腺がん、卵巣、莢膜腫-線維腫
217	GP1YPGHGM	胃、腺がん、卵巣、莢膜腫-線維腫
218	GDYGRAFN	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
219	TRHKIVHTK	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
220	RIHTGEKPYK	結腸または直腸、甲状腺、結節性過形成
221	KAFNWFSTL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
222	QSTQRLAL	肝臓、肝細胞がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平上皮がん
223	RDLQMNQALRF	肝臓、肝細胞がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平上皮がん
224	RELESQHLV	肝臓、肝細胞がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平上皮がん
225	SEAEKLTIV	肝臓、肝細胞がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平上皮がん
226	AAAKPVATK	脾臓、腺がん、線維腫症
227	ATYHGSFSTK	脾臓、腺がん、線維腫症
228	FMYDRPLRL	脾臓、腺がん、線維腫症
229	FRVGNVQEL	脾臓、腺がん、線維腫症
230	GVAPFTIAR	脾臓、腺がん、線維腫症
231	KMKPLDGSALY	脾臓、腺がん、線維腫症
232	KPAPAKPVA	脾臓、腺がん、線維腫症
233	KPVAAPKAA	脾臓、腺がん、線維腫症
234	KQFGVAPFTI	脾臓、腺がん、線維腫症
235	QEELVKISL	脾臓、腺がん、線維腫症
236	RQLGTVQQVI	脾臓、腺がん、線維腫症
237	RQLINALQT	脾臓、腺がん、線維腫症
238	RVIGLLAGQTY	脾臓、腺がん、線維腫症
239	SENAFYLS	脾臓、腺がん、線維腫症

10

20

30

40

【表 3 - 6】

240	SQAPVLDAI	膵臓、腺がん、線維腫症
241	STRYPPIAV	膵臓、腺がん、線維腫症
242	TEDTLKVYL	膵臓、腺がん、線維腫症
243	VAAKPVATK	膵臓、腺がん、線維腫症
244	VQRVVESL	膵臓、腺がん、線維腫症
245	VKNPSVVVK	膵臓、腺がん、線維腫症
246	GESEVAIKI	子宮筋層、平滑筋腫
247	LIYSVGLLLA	子宮筋層、平滑筋腫
248	SAYPHQLSF	子宮筋層、平滑筋腫
249	SVIGVFITK	子宮筋層、平滑筋腫
250	AELGNSVQLI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
251	ANMTVTRI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
252	ARISNVEFY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
253	AVFIGNQF	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
254	DIELQAENI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
255	DSYTVRVS	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
256	DVKIFVNTI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
257	EIIIPKYGSI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
258	EQSKIFIHR	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
259	FVDVGLYQY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
260	GHTSTISTL	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
261	GRIEYVEVF	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
262	GTSIIPFQK	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
263	HPFLRGIGY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
264	IPVEHTA	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
265	KIFVNTIAY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
266	LPEDKVR IAY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
267	LPFSEGLTV	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
268	LPWANKVTI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
269	PWANKVTI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
270	QAYNRAVTI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
271	RSFPQK MAY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
272	RYPIHWHLL	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
273	SPQNLRLML	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
274	SYFSSPTQR	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
275	VQIKSSLI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
276	VYIHTSTI	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
277	YIIVPGTGESY	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
278	ATNGDLASR	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
279	GLHAEVTGVGY	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
280	HVSSSTSSF	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
281	LQADLQNGL	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
282	SELPVSEVA	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
283	SQTKSVFEI	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
284	THIFTS DGL	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
285	VIYFPPLQK	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
286	YPPSSEQKW	膵臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
287	GQYFGELAL	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)

10

20

30

40

【表 3 - 7】

288	RTIVKNNAK	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
289	RRIIVKNNAK	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
290	SFGELALMY	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
291	AFNAPVINR	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
292	IMKRNIATY	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
293	KVVDVIGTK	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
294	LPFLKSLEF	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
295	RLKVVDVIGTK	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
296	TPRAATITA	胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
297	KPSEKIQVL	脂肪腫
298	VPYPVTTTV	脂肪腫
299	ASFPPFVEK	脂肪腫
300	AFIHISTAY	結腸または直腸、結腸、腺がん
301	ATFEKIPFER	結腸または直腸、結腸、腺がん
302	KLFEKVKEV	結腸または直腸、結腸、腺がん
303	SQMPKLEAF	結腸または直腸、結腸、腺がん
304	AVLGQHNY	結腸または直腸、結腸、腺がん
305	GPPAHKPR	脾臓、慢性骨髄性白血病
306	RVYDVLVLK	結腸または直腸、結腸、腺がん
307	LPRPQGITY	肝臓、肝細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
308	VLYVGSCTK	脳、神経膠芽腫、シュワン細胞腫
309	KTKEQVINV	脳、神経膠芽腫、シュワン細胞腫
310	MPVDPNEAY	脳、神経膠芽腫、シュワン細胞腫
311	AEKTKQVA	脳、神経膠芽腫、シュワン細胞腫
312	DIADFFTR	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
313	HSYLQRQSV	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
314	KEVTLIEEL	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
315	REDGPGVAL	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
316	REDPLPGGL	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
317	SLFGGSQGLRK	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質腺腫
318	AEFQRLKQA	筋肉内脂肪腫
319	EVIDGVPGKW	筋肉内脂肪腫
320	IPKAPGKII	筋肉内脂肪腫
321	SHNGSAIRY	筋肉内脂肪腫
322	TEVTVVGDKL	筋肉内脂肪腫
323	YASVVVKRY	筋肉内脂肪腫
324	ATDLALYIK	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
325	AYINWRIAF	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
326	EPLNIKDAY	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
327	KIAATIISF	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
328	KIFLHIHGL	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
329	LEVILKKI	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
330	SEHPLAQLY	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
331	VPSAQTLKI	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
332	AEYRSYVA	胃、転移性副腎、副腎皮質がん
333	ALAPGRGTY	胃、転移性副腎、副腎皮質がん
334	GPRGTQAAL	胃、転移性副腎、副腎皮質がん
335	IEDPGTLHI	胃、転移性副腎、副腎皮質がん

10

20

30

40

【表 3 - 8】

336	IEDPGTILHW	胃、転移性副腎、副腎皮質がん
337	RPIPIAVKY	胃、転移性副腎、副腎皮質がん
338	VEKLLTNW	胃、転移性、膵臓、腺がん
339	FLDPDIGGVAV	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
340	HTAPPENKTW	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
341	LLDTPVKTKY	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
342	NAVKDFTSF	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
343	SGLLQIKKL	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
344	YHDKNTVLJ	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
345	SVDPKNYPK	膵臓、腺がん、結腸、腺がん
346	AVGLVLPKAK	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、乳頭がん
347	AVGLVLPKAL	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、乳頭がん
348	ALLEVLSQK	胃、腺がん、乳房、がん
349	HEKQDTLVA	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
350	KELELQICM	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
351	MYSDVWKQL	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
352	RELQDEKAEI	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
353	RITDVLQDK	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
354	EVKITGLK	胃、腺がん
355	HHVDITKKL	胃、腺がん、腎臓、がん
356	LPFNVKVS	胃、腺がん、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
357	TLPRVLEI	胃、腺がん、骨、骨巨細胞腫
358	TVDLPKSPK	胃、腺がん、甲状腺、結節性過形成
359	AEHGLLLTA	胃、転移性、子宮 (uterin) 頸部、腺がん
360	AQAGALLQV	胃、転移性、子宮 (uterin) 頸部、腺がん
361	DGGFVLKV	胃、転移性、子宮 (uterin) 頸部、腺がん
362	IVYPSGKVV	胃、転移性、子宮 (uterin) 頸部、腺がん
363	KLDNQVSKV	結腸または直腸、前立腺、結節性過形成
364	SENVKLPSA	結腸または直腸、前立腺、結節性過形成
365	VQKLQNI	結腸または直腸、前立腺、結節性過形成
366	FSTPHGLEV	膵臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
367	KRFIQKSDM	膵臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
368	KTFGHAVSL	膵臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
369	SSNLITHSR	膵臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
370	GVIDGHIYAV	胃、転移性、平滑筋肉腫
371	IEPAKETTTNV	膵臓、腺がん、肺、腺がん
372	NAPPSEVLL	膵臓、腺がん、肺、腺がん
373	SIEPAKETTTNV	膵臓、腺がん、肺、腺がん
374	AQSQHNSQL	脾臓髓外造血
375	AQSRTNPQV	脾臓髓外造血
376	KMHDKVFAY	脾臓髓外造血
377	TAKAPLSTV	脾臓髓外造血
378	IPTRTVAI	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
379	NIIDRKJAV	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
380	NNIDRKHAV	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
381	TPGGTRIYY	肝臓、肝細胞がん、乳房、がん
382	EHWPSPETF	骨、非骨化性線維腫;
383	EIITNLSF	骨、非骨化性線維腫;

10

20

30

40

【表 3 - 9】

384	EVRGALMSAF	骨、非骨化性線維腫;
385	IPRPILVLL	骨、非骨化性線維腫;
386	LPNKNRDEL	骨、非骨化性線維腫;
387	QRIPAGAVL	骨、非骨化性線維腫;
388	AEGPAGGMV	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
389	AYYRDAEAY	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
390	QVNRLTMR	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
391	RHSPVFQVY	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
392	SLPVPNSAY	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
393	TLGPGTAHLY	脾臓、腺がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
394	IEPAKETTTNV	脾臓、腺がん、肺、腺がん
395	NAPPSEVLL	脾臓、腺がん、肺、腺がん
396	SIEPAKETTTNV	脾臓、腺がん、肺、腺がん
397	DLYSGLNQR	リンパ節、ホジキン病
398	KAKAKPVTR	リンパ節、ホジキン病
399	AVLDKAMKAK	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝腺腫
400	IELSTPLKI	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝腺腫
401	LPLNLDTKY	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝腺腫
402	TVIYRIQAL	肝臓、肝細胞がん、肝臓、肝腺腫
403	DAHIYLNHI	胃、腺がん、脾臓、嚢胞腺腫
404	NHIEPLKIQL	胃、腺がん、脾臓、嚢胞腺腫
405	AYRPAVHPR	甲状腺、結節性過形成
406	LRAPLEHEL	甲状腺、結節性過形成
407	RLFMVLLK	甲状腺、結節性過形成
408	RSPDVLKDF	甲状腺、結節性過形成
409	ETAPGVHKR	胃、転移性、非ホジキンリンパ腫
410	LYHGYITYY	胃、転移性、非ホジキンリンパ腫
415	VVFDSPNR	肝臓、肝細胞がん、脾臓、腺がん
416	YPLGRILI	肺、非小細胞肺がん、脾臓、腺がん
417	KEFAEFVTS	脾臓、腺がん、肺、腺がん
418	VMLDVPIRL	脾臓、腺がん、肺、腺がん
419	VPMTPLRTV	肝臓、肝細胞がん、がん、直腸、腺がん
420	QIDYKTLVL	胃、転移性、平滑筋肉腫
421	VEDPTIVRI	胃、転移性、平滑筋肉腫
422	IPYQDLPHL	腎臓、腎明細胞がん、脂肪腫
423	DTPFLTIGIR	胃、腺がん、骨、非骨化性線維腫
424	EFYRALYI	胃、腺がん、骨、非骨化性線維腫
425	RYYPQILTNK	胃、腺がん、骨、非骨化性線維腫
426	KAYERHVL	腸管、悪性カルチノイド腫瘍
427	LPSPEFHLY	腸管、悪性カルチノイド腫瘍
428	SLYAHPIEH	腸管、悪性カルチノイド腫瘍
429	LVREPGSQA	腎臓、腎明細胞がん、リンパ節、ホジキン病
430	RLAGPGSEKY	腎臓、腎明細胞がん、リンパ節、ホジキン病
431	SPGAGRNSVL	腎臓、腎明細胞がん、リンパ節、ホジキン病
432	SVQSDQGYISR	腎臓、腎明細胞がん、リンパ節、ホジキン病
433	GVRPPAPSL	肝臓、肝細胞がん、腎臓、がん
434	IFSEKPVFV	肝臓、肝細胞がん、腎臓、がん
435	KASNLLIGF	肝臓、肝細胞がん、腎臓、がん

10

20

30

40

【表 3 - 10】

436	KRYTFADAY	肝臓、肝細胞がん、腎臓、がん
437	RNLQLSLPR	肝臓、肝細胞がん、腎臓、がん
438	EASEPVALR	脳、神経膠芽腫、肝臓、肝腺腫
439	RPKVPDQSV	脳、神経膠芽腫、肝臓、肝腺腫
440	VLVENALKL	脾臓髄外造血
441	EVLDKSQNTY	肝臓、肝細胞がん、子宮内膜、過形成
442	MPSPIPAKY	肝臓、肝細胞がん、子宮内膜、過形成
443	YGIENFTSV	肝臓、肝細胞がん、子宮内膜、過形成
444	ARAAQVFFL	結腸または直腸、腎臓、腎細胞がん
445	EHIVPNAEL	結腸または直腸、腎臓、腎細胞がん
446	EAFEFVKQR	胃、腺がん、乳房、がん
447	NHFEHGYQY	胃、腺がん、乳房、がん
448	DAYPKPHL	胃、腺がん、肝臓、肝細胞がん
449	DVNIKSTER	胃、腺がん、肝臓、肝細胞がん
450	HINSIKSVF	胃、腺がん、肝臓、肝細胞がん
451	YESEKVGVA	胃、腺がん、肝臓、肝細胞がん
452	ENAPTTVSR	胃、腺がん、副腎、副腎皮質腺腫
453	RFPHLLAHTY	胃、腺がん、副腎、副腎皮質腺腫
454	TLDGSLHAV	胃、腺がん、副腎、副腎皮質腺腫
455	RTVLKNLSLLK	肝臓、肝細胞がん、脾臓、嚢胞腺腫
456	FEAKVQAI	胃、腺がん、胃の転移性腺がん
457	PFEAKVQAI	胃、腺がん、胃の転移性腺がん
458	KELQSTFK	胃、腺がん、胃の転移性腺がん
459	NVSSRFEEEI	胃、腺がん、胃の転移性腺がん
460	EWNNLGTTK	脳、がん、リンパ節、悪性黒色腫
461	MIFRSGSLI	脳、がん、リンパ節、悪性黒色腫
462	NHALPLPGF	脳、がん、リンパ節、悪性黒色腫
463	ASVFGTMPLK	腎臓、多発性嚢胞腎
464	REFPDRLVGY	腎臓、多発性嚢胞腎
465	SVFGTMPLK	腎臓、多発性嚢胞腎
466	DEMRFVTQI	肺、非小細胞肺がん、精巣、混合胚芽細胞腫瘍
467	ETVHFATTQW	肺、非小細胞肺がん、精巣、混合胚芽細胞腫瘍
468	LPPPATQI	肺、非小細胞肺がん、精巣、混合胚芽細胞腫瘍
469	LARDLYAF	肝臓、肝細胞がん、神経芽細胞腫
470	LPGIGLSTSL	肝臓、肝細胞がん、神経芽細胞腫
471	MEVILPML	肝臓、肝細胞がん、神経芽細胞腫
472	AILDYILAK	胃、転移性、肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
473	KIASQLSKL	胃、転移性、肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
474	KVTSTTTVK	胃、転移性、肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
475	YNTLLPYTF	胃、転移性、肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
476	FLDPRPLTV	脾臓、腺がん、子宮筋層、平滑筋腫
477	SAFADRPAP	脾臓、腺がん、子宮筋層、平滑筋腫
478	AAVPVLIISR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
479	EEIGKVA AAA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
480	FLKDLVASV	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
481	VIISRALEL	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
482	APRTTGTPTSL	腎臓、オンコサイトーマ
483	ESVGGSPQTK	腎臓、オンコサイトーマ

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

484	IPKDKAIL	腎臓、オンコサイトーマ
485	LPAYGRITL	腎臓、オンコサイトーマ
486	HQAAIVSKI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
487	QAATVSKI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
488	RQKMPEDGL	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
489	SVQKSSGVK	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
490	DSIGSTVSSER	胃、腺がん
491	LPYNNKDRDAL	胃、腺がん
492	TYDETQQFM	結腸または直腸、結腸、腺腫
493	AQAKGLIQV	胸線、胸腺腫、良性
494	EVSSEIYQW	胸線、胸腺腫、良性
495	KWNPVPLSY	胸線、胸腺腫、良性
496	NRLAQQL	胸線、胸腺腫、良性
497	APRPVAVAV	胃、腺がん
498	FYRETVQVGR	胃、腺がん
499	LLAPRPVAV	胃、腺がん
500	GLAALVILK	胃、腺がん、神経線維腫
501	KIQEVFSSY	胃、腺がん、神経線維腫
502	ASLDKFLSH	脾臓、慢性骨髄性白血病
503	ALYATKTLR	結腸または直腸、脾臓、嚢胞腺腫
504	MEYVISRI	結腸または直腸、脾臓、嚢胞腺腫
505	VPVGRQPII	結腸または直腸、脾臓、嚢胞腺腫
506	KLLIGVTAHV	胃、転移性、結腸、腺がん
507	LPSLIKLD	胃、転移性、結腸、腺がん
508	PSLIKLDL	胃、転移性、結腸、腺がん
509	ARNKELIGK	胃、腺がん
510	AVKSNAAY	胃、腺がん
511	EVLIPIHSGW	胃、腺がん
512	SVKEQEAQF	胃、腺がん
513	APRGLEPIAI	肝臓、肝細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
514	GRFGGVITI	肝臓、肝細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
518	AEHIESRTL	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
519	DQVPYLKSV	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
520	IARNLTQQL	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
521	IESRTLAIJA	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
522	MTSALPIIQK	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
523	SLLTSSKGQLQK	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
524	TSALPIIQK	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
525	VRLGSLSTK	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、限局性結節性過形成
526	RINEFSISSF	軟骨肉腫
527	DEKQGHIVY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
528	DEVYQVTYV	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
529	GEISEKAKL	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
530	YTMKEVLFY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
531	SQLTTLSFY	肺、非小細胞肺癌、大網、腺がん
532	LEKQLIEL	胃、腺がん、直腸、腺がん
533	ELTLGEFLK	胃、転移性、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
534	LTLGEFLK	胃、転移性、卵巣、ミューラー管混合腫瘍

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

535	ITLGEFLKL	胃、転移性、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
536	TLGEFLKL	胃、転移性、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
537	ITARPVLW	非ホジキンリンパ腫
538	KLMSPKLYVW	非ホジキンリンパ腫
539	KSAVTLAY	非ホジキンリンパ腫
540	VEGSGELFRW	非ホジキンリンパ腫
541	RPKSNIVL	非ホジキンリンパ腫
542	RPKSNIVLL	非ホジキンリンパ腫
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
548	NPGGYVAYSKAATVTG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
551	NSVITVDKNGRI	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
552	NSVITVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
553	NSVITVDKNGRLVY	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
554	RVEYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
555	RVEYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
557	SPFRHVFWSGSHITL	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
558	SVITVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
559	VEYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
561	LPSQAFEYILYNGG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
562	LPSQAFEYILYNGGI	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
563	LPSQAFEYILYNGGIM	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
564	LPSQAFEYILYNGGIMG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
565	MNGYFLIERGKNM	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
566	NGYFLIERGKNM	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
567	PSQAFEYILYNGG	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
568	PSQAFEYILYNGGI	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
569	PSQAFEYILYNGGIM	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
570	EGVQYSYSLFILM	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
571	EGVQYSYSLFHLML	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
572	GVQYSYSLFILM	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
573	GVQYSYSLFHLML	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
574	SIISIHPIQEHQPR	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
575	SSIRTSTNSQVDK	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
576	VLVGYKAVYRIS	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
577	YSSIRTSTNSQVDK	胃、転移性、胃、消化管間質腫瘍 (GIST)
578	GGGYSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
579	GGSFGRSSGSP	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
580	KGGSFGRSSGSP	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
581	SGQQQSNGYGP MKGGSFGGRSSGS PY	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

582	SGSPYGGCYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
585	GNRINEFSISSF	軟骨肉腫
586	HGNQITSDKVGRKV	軟骨肉腫
587	IPPVNTNLENLYLQ	軟骨肉腫
588	LQVLRLDGNELKR	軟骨肉腫
589	LQVLRLDGNELKRS	軟骨肉腫
590	LQVLRLDGNELKRSA	軟骨肉腫
591	LRELHLDHNQISRVPN	軟骨肉腫
592	LYVRLSHNSLTNNG	軟骨肉腫
593	VPSRMKYVYFQNNQ	軟骨肉腫
594	VPSRMKYVYFQNNQIT	軟骨肉腫
595	VPSRMKYVYFQNNQITS	軟骨肉腫
596	WIALHGNQITSD	軟骨肉腫
597	WIALHGNQITSDK	軟骨肉腫
598	ADDNVSRWEALGNT	軟骨肉腫
599	ADDNVSRWEALGNTL	結腸または直腸
600	DADDNVSRWEALGNTL	結腸または直腸
601	DDNVSRWEALGNT	結腸または直腸
602	DDNVSRWEALGNTL	結腸または直腸
603	DNVSRWEALGNT	結腸または直腸
604	DNVSRWEALGNTL	結腸または直腸
605	DNVSRWEALGNTLS	結腸または直腸
606	DTGSYRAQISTKTSK	結腸または直腸
607	DTGSYRAQISTKTSKAL	結腸または直腸
608	DTITIYSTINHSK	結腸または直腸
609	EDTGSYRAQISTKTSK	結腸または直腸
610	ENDTITIYSTINHSK	結腸または直腸
611	ENDTITIYSTINHSKESKPT	結腸または直腸
612	GSYRAQISTKTSK	結腸または直腸
613	NDTITIYSTINH	結腸または直腸
614	NDTITIYSTINHS	結腸または直腸
615	NDTITIYSTINHSK	結腸または直腸
616	NVSRWEALGNTL	結腸または直腸
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	結腸または直腸
618	TGSYRAQISTKTSK	結腸または直腸
619	TPRENDTITIYSTINISK	結腸または直腸
620	TPRENDTITIYSTINHSKESKPT	結腸または直腸
621	VSFRWEALGNTL	結腸または直腸
622	APIHFTIEKLELNEK	脂肪腫
623	DAQFEVKGQTIE	脂肪腫
624	DAQFEVKGQTIEVR	脂肪腫
625	ESYFIPEVRIYDSGT	脂肪腫
626	IPEVRIYDSGT	脂肪腫
627	KDKAIVAHNRHGK	脂肪腫
628	KDKAIVAHNRHGKKA	脂肪腫
629	NFVILEFPVEEQDR	脂肪腫

10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

630	SQPRISYDAQFEVIK	脂肪腫
631	SQPRISYDAQFEVIKG	脂肪腫
632	YDAQFEVIKGQTIE	脂肪腫
633	GNPAYRSFSNSLSQ	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE K	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
639	GYKAFSSLLASSAVSP	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
641	KAFSSLLASSAVSPE	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
642	NPAYRSFSNSLSQ	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
643	SRDDFQEGREGIVAR	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
644	SSSSFHPAPGNAQ	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
645	VARLTESLFLDL	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
646	VARLTESLFLDLLG	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
647	VIAGNPAYRSFSN	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
649	YKAFSSLLASSAVS	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
650	YKAFSSLLASSAVSP	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫
651	YKAFSSLLASSAVSPE	結腸または直腸、腎臓、血管筋脂肪腫、
652	GNQVFSYTNANKEIRTD	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
653	IEEIVLVDDASERD	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
654	IEEIVLVDDASERDF	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
655	LENIYPDSQIPRH	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
656	LENIYPDSQIPRHY	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
657	NQVFSYTNANKEIR	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
658	NQVFSYTNANKEIRT	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
659	NQVFSYTNANKEIRTD	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
660	VHSVINRSPRMLIEE	結腸または直腸、膀胱、移行上皮がん
661	EYVSLYHQAAM	非ホジキンリンパ腫
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	非ホジキンリンパ腫
663	LNWHSEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫
664	LPYLFQmPAYASSS	非ホジキンリンパ腫
665	LPYLFQmPAYASSSK	非ホジキンリンパ腫
666	NFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫
667	TNFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫
668	TTNFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫
669	VTNLVHSEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS	非ホジキンリンパ腫
671	YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	非ホジキンリンパ腫
672	ADLSSFKSQELN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
673	ADLSSFKSQELNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
674	ADLSSFKSQELNERN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
675	ADLSSFKSQELNERNE	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
676	ADLSSFKSQELNERNEA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん

10

20

30

40

【表 3 - 15】

677	AEQQRLKSQDLELSWNLNG	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
678	EQQRLKSQDLELSWN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
679	TSQELEEELRAEQQR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
680	TSQELEEELRAEQRLK	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
681	KGTKQWVHARYA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
682	QADLSSFSQELNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
683	SWNLNLQADLSSFK	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
684	TGSWTGLRNLDLKG	リンパ節、甲状腺の乳頭がん
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
687	GPMKGGNFGGRSSGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
688	GPYGGGGQYFAKP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
689	KGGNFGGRSSGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
690	NDFGNYNNQSSNFGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
691	SGPYGGGGQYFAKP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
692	DAGSYKAQINQNRFE	肺、非小細胞肺癌がん、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
693	DAGSYKAQINQNRFEVT	肺、非小細胞肺癌がん、リンパ節、非ホジキンリンパ腫
694	DGELIRTQPQLPQ	膵臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
695	GELIRTQPQLPQ	膵臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
696	NPSDGELIRTQPQLP	膵臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
697	NPSDGELIRTQPQLPQ	膵臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
698	NPSDGELIRTQPQLPQL	膵臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
699	ASNDMYHSRALQVVR	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
700	ASNDMYHSRALQVVRA	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
701	EGVRRALDFAVG EYN	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
702	EGVRRALDFAVG EYNK	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
703	SNDMYHSRALQVVR	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
704	VGEYNKASNDMYH	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
705	VRARKQIVAGVNY	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
706	VRRALDFAVG EYNKASND	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
707	VVRARKQIVAGVN	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
708	VVRARKQIVAGVNY	結腸または直腸、骨、骨の巨細胞腫瘍
709	APLEGARFALVRED	肝臓、肝細胞がん
710	APVELILSDETLPAPE	肝臓、肝細胞がん
711	ELILSDETLPAPE	肝臓、肝細胞がん
712	LAPLEGARFALVRE	肝臓、肝細胞がん
713	LAPLEGARFALVRED	肝臓、肝細胞がん
714	RGEKELVPRSSSTSPD	肝臓、肝細胞がん
715	ASKTFTTQETITNAET	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
716	DQHFRITTPLEKNAPV	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
717	NTPILVDGKDVMPE	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
718	NTPILVDGKDVMPEV	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
719	NTPILVDGKDVMPEVN	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
720	SNTPILVDGKDVMPE	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
721	SNTPILVDGKDVMPEVN	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
722	TPILVDGKDVMPE	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
723	TPILVDGKDVMPE	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
724	TPILVDGKDVMPEV	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫

10

20

30

40

【表 3 - 16】

725	TPILVDGKDVMPFVN	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、血管筋脂肪腫
726	GPLKFLHQDIDSGQG	腎臓、腎細胞がん
727	GPLKFLHQDIDSGQGTR	腎臓、腎細胞がん
728	LGDIFYFKLFRASG	腎臓、腎細胞がん
729	TGHLFDLSSLGRAG	腎臓、腎細胞がん
730	VPSPVDCQVTDLAGNE	腎臓、腎細胞がん
731	DGLNSLTYQVLVDQRYPL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
732	HPVLQRQQLDYGIIY	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
733	LNSLTYQVLVDVQR	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
734	LNSLTYQVLVDVQRYYP	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
735	LNSLTYQVLVDVQRYPL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
736	LPQLVGVSTPLQG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
737	LPQLVGVSTPLQGG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
738	LPQLVGVSTPLQGGG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
739	RLPQLVGVSTPLQGGG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
740	SPHKVAIIIPFRNR	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
743	AIVQAVSAHRHR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
744	ARNFERNKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
745	ARNFERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
746	NFERNKAIKVII	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
747	NFERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
748	VAIVQAVSAHRH	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
749	VAIVQAVSAHRHR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
750	VAIVQAVSAHRHRA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
751	VAIVQAVSAHRHRAR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
752	EEVITLIRSNNQLE	肺、非小細胞肺がん、膵臓、腺がん
753	EEVITLIRSNNQLEN	肺、非小細胞肺がん、膵臓、腺がん
754	IPADTFAALKNPNAME	肺、非小細胞肺がん、膵臓、腺がん
755	LKQLLSDKQKQKQSG	肺、非小細胞肺がん、膵臓、腺がん
756	LKQLLSDKQKQKQSGG	肺、非小細胞肺がん、膵臓、腺がん
757	TPSYVAFTDTER	直腸、腺がん、直腸、腺がん
758	TPSYVAFTDTERL	直腸、腺がん、直腸、腺がん
759	EGLYSRTLGSIT	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
760	EGLYSRTLGSITTPP	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
761	EKWYIPDPTGKFN	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
762	GATAATNSTQINTR	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
763	LPILVPSAKKAI	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
764	LPILVPSAKKAIY	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
765	LPILVPSAKKAIYM	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
766	LPILVPSAKKAIYMD	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
767	LPILVPSAKKAIYMD	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
768	VEEGLYSRTLGSIT	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
769	WEKWYIPDPTGKFN	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
770	YKIVNFDPKLLE	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
771	YKIVNFDPKLLEG	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成
772	YKIVNFDPKLLEGKV	肝臓、肝細胞がん、がん、甲状腺腺、結節性過形成

10

20

30

40

【表 3 - 17】

773	IPEFYKTVSPAL	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
774	VGQFIQDVKNRSRST	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
775	VGQFIQDVKNRSSTD	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
776	VVGQFIQDVKNRSRS	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
777	VVGQFIQDVKNRSRST	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
778	VVGQFIQDVKNRSRSTD	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
779	VVGQFIQDVKNRSRSTDs	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
780	DNGHLYREDQTSPAPG	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
782	EVQVFAPANALPARSE	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
783	GHLVREDQTSPAPG	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
784	LPARSEAAAVQPVIG	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
785	NGHLYREDQTSPAPG	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
786	NGHLYREDQTSPAPGL	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
788	VFAPANALPARSEAA	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
789	VQVFAPANALPARSE	膵臓、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
790	ATVVSDDRGVPVVK	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
791	GLHATVVSDDRGVPV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
792	GLHATVVSDDRGVPVVK	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
793	HATVVSDDRGVPV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
794	KLPSVEGLHATVVSDDRG	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
795	LHATVVSDDRGVPV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
796	LHATVVSDDRGVPVI	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
797	LHATVVSDDRGVPVVK	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
798	LPSVEGLHATVVSDDRG	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
799	VPVVKVANDNAPE	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
800	YNTYQVVFQFNRLP	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
801	YNTYQVVFQFNRLPL	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
802	YNTYQVVFQFNRLPLV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
803	YNTYQVVFQFNRLPLVV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
804	YYNTYQVVFQFNRLP	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
805	YYNTYQVVFQFNRLPL	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
806	YYNTYQVVFQFNRLPLV	胃、腺がん、副甲状腺、腺腫
807	DKIYFmAGSSRKE	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
808	DVGTEEBEETAKESTAEKDE	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
809	EVTFKSTLFVPTSAP	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
810	KSEKPAFAEAVNR	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
811	LPEFDGKRFQVAK	肝臓、肝細胞がん、甲状腺腺、結節性過形成
812	DGSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫
813	GSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫
814	SDGSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫
815	SVKMMKDNLVRIH	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
816	VKKMMKDNLVRII	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
817	NNmRIFGEAAEKN	胃、腺がん、甲状腺、乳頭がん
818	VDRVLERDQKLSE	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
819	VDRVLERDQKLSELD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
820	VDRVLERDQKLSELD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん

10

20

30

40

【表 3 - 18】

821	VDKVIERDQKLSFLDDR	胃、腺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
822	VLERDQKLSFLDDR	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
823	ATRSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
824	ATRSIQVDGKTIKAQI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
825	IGVEFATRSIQVDGK	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
826	RSIQVDGKTIKA	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
827	RSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
828	RSIQVDGKTIKAQI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
829	TRSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
830	DIMRVNVDKVLERDQK	胃、腺がん、甲状腺起源の髄様がん
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	胃、腺がん、甲状腺起源の髄様がん
832	IMRVNVDKVLERDQK	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、ホジキン病
833	VDKVLERDQKLSE	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
834	VDKVLERDQKLSELD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
835	VDKVLERDQKLSELDL	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
836	VDKVLERDQKLSELDLDR	胃、腺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
837	VLERDQKLSFLDDR	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん
838	ATRSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん
839	ATRSIQVDGKTIKAQI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
840	IGVEFATRSIQVDGK	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
841	RSIQVDGKTIKA	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
842	RSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
843	RSIQVDGKTIKAQI	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
844	TRSIQVDGKTIKAQ	胃、腺がん、腎臓、血管筋脂肪腫
845	GIRVAPVPLVNS	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
846	GIRVAPVPLVNSFH	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
847	NPNGIRVAPVPLVNSFH	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
848	DDPAIDVCKLLGKYPN	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
849	DKQPYSKLPGVSLKLP	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
850	DKQPYSKLPGVSLKPL	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
851	HPRYYISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
852	SHPRYYISANVTG	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
853	SHPRYYISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
854	TSHPRYYISANVTG	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
855	TSHPRYYISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
856	ADIFVDPVLHTA	腎臓、腎細胞がん
857	ADIFVDPVLHTACA	腎臓、腎細胞がん
858	DPGADYRIDRALNEA	腎臓、腎細胞がん
859	IAQDYKVSYSLA	腎臓、腎細胞がん
860	IAQDYKVSYSLAK	腎臓、腎細胞がん
861	ISRDWKLDPVLYRK	腎臓、腎細胞がん
862	LIAQDYKVSYSLA	腎臓、腎細胞がん
863	RQKLIQDYKVSYS	腎臓、腎細胞がん
864	RQKLIQDYKVSYSL	腎臓、腎細胞がん
865	RQKLIQDYKVSYSLA	腎臓、腎細胞がん
866	RQKLIQDYKVSYSLAK	腎臓、腎細胞がん
867	SALDYRLDPQLQLH	腎臓、腎細胞がん
868	SKADIFVDPVLHTA	腎臓、腎細胞がん

10

20

30

40

【表 3 - 19】

869	SPSKNYILSVISGST	腎臓、腎細胞がん
870	ETTQLTADSHPSYHTDG	胃、転移性、皮膚、扁平細胞がん
871	SGESLYHVLGLDKNATSDD	胃、転移性、皮膚、扁平細胞がん
872	TTQLTADSHPSYHT	胃、転移性、皮膚、扁平細胞がん
873	TTQLTADSHPSYHTD	胃、転移性、皮膚、扁平細胞がん
874	TTQLTADSHPSYHTDG	胃、転移性、皮膚、扁平細胞がん
875	SVEEFLSEKLERI	膵臓、膵がん、肝臓、肝腺腫
876	VEEFLSEKLERI	膵臓、膵がん、肝臓、肝腺腫
877	DLSSSILAQSRERVA	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
878	EKGVRTLTAAAVSGAQ	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
879	EKGVRTLTAAAVSGAQP	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
880	EKGVRTLTAAAVSGAQP I	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
881	KGVRTLTAAAVSGA	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
882	KGVRTLTAAAVSGAQ	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
883	VGPFAPGITEKAPEEKK	膵臓、膵がん、骨、骨巨細胞腫
884	DPPLIALDKDAPLR	脳、神経膠芽腫、耳下腺、多形性腺腫
885	EITTPDVPTVDKDG	脳、神経膠芽腫、耳下腺、多形性腺腫
886	IITPDVPTVDKDG	脳、神経膠芽腫、耳下腺、多形性腺腫
887	PPLIALDKDAPLR	脳、神経膠芽腫、耳下腺、多形性腺腫
888	TNVKSKHATVHIQ	脳、神経膠芽腫、耳下腺、多形性腺腫
889	DDNIKTYSDHPE	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
890	DDNIKTYSDHPEK	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
891	DSAVFPEQGTTRIG	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
892	GDKVYVHLKNLASRPY	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
893	GDKVYVHLKNLASRPYT	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
894	VHLKNLASRPYT	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
895	VYVHLKNLASRPY	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
896	VYVHLKNLASRPYT	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
897	VYVHLKNLASRPYTFH	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
898	YVHLKNLASRPY	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
899	YVHLKNLASRPYT	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
900	YVHLKNLASRPYTFH	腎臓、腎明細胞がん、肝臓、肝細胞がん
901	SNLIKLAQKVPTAD	肝臓、肝細胞がん (carcinom)
902	YDTRTSALSAKS	肝臓、肝細胞がん
903	ALMTDPKLITWSPV	骨、非骨化性線維腫;
904	NDVAWNFEKFLVGPDG	骨、非骨化性線維腫;
905	QSVYAFSARPLAG	骨、非骨化性線維腫;
906	QSVYAFSARPLAGGPV	骨、非骨化性線維腫;
907	WNFEKFLVGPDG	結腸または直腸、骨、非骨化性線維腫
908	DVGMFVALTKLGQPD	胃、膵がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平細胞がん
909	VGMFVALTKLGQPD	胃、膵がん、子宮 (uterin) 頸部、扁平細胞がん
910	AGVFHVEKNGRY	胃、膵がん、結腸、膵がん
911	FAGVFHVEKNGRYS	胃、膵がん、結腸、膵がん
912	GPITITIVNRDGTR	胃、膵がん、結腸、膵がん
913	NGRYSISRTEAADL	胃、膵がん、結腸、膵がん
914	RKSRQGSAMEELK	直腸、膵がん
915	RRKSRQGSAMEELK	直腸、膵がん
916	EEFKLTSTIKIQNDK	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)

10

20

30

40

【表 3 - 20】

917	INRRMADDNKLFR	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
918	TATIVMVTNLKERKE	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
919	ELFYKGRIPAINVG	肝臓、肝細胞がん、腎臓、オンコサイトーマ
920	GQKRSTVAQLVQR	肝臓、肝細胞がん、腎臓、オンコサイトーマ
921	SDLDAATQQLSRGV	肝臓、肝細胞がん、腎臓、オンコサイトーマ
922	FDI' SQNTRVPRLPE	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
923	GDAPAILFDKEF	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
924	VTHEIDRYTAIAY	腎臓、腎明細胞がん、非ホジキンリンパ腫
929	AAKYQLDPTASISA	腎臓、オンコサイトーマ
930	IAAKYQLDPTASISA	腎臓、オンコサイトーマ
931	IAAKYQLDPTASISAK	腎臓、オンコサイトーマ
932	AGLGRAYALAFARG	肝臓、肝細胞がん、肝腺腫
933	DAFGRIDVVNNAG	肝臓、肝細胞がん、肝腺腫
934	GLGRAYALAFAR	肝臓、肝細胞がん、肝腺腫
935	GLGRAYALAFARG	肝臓、肝細胞がん、肝腺腫
936	AKFALNGEEFMNFDL	肝臓、肝細胞がん、脂肪肉腫
937	AKFALNGEEFMNFDLK	肝臓、肝細胞がん、脂肪肉腫
938	ALNGEEFMNFDLK	肝臓、肝細胞がん、脂肪肉腫
939	KFALNGEEFMNFDL	肝臓、肝細胞がん、脂肪肉腫
940	SDGSFIHSSSLTVK	肝臓、肝細胞がん、脂肪肉腫
941	EERNLISVAYKNVVGAR	結腸または直腸、食道、腺がん
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	結腸または直腸、食道、腺がん
943	IAELDTLSEESYKD	結腸または直腸、外陰部、扁平上皮がん
944	IAELDTLSEESYKDS	結腸または直腸、外陰部、扁平上皮がん
945	ADSYLDEGFLLDKKIG	肺、非小細胞肺がん、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
946	DSYLDEGFLLDKK	肺、非小細胞肺がん、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
947	DSYLDEGFLLDKKIG	肺、非小細胞肺がん、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
948	VDNLIKAAPKRKVPD	肺、非小細胞肺がん、卵巣、ミューラー管混合腫瘍
949	SPPQFRVNGAISN	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
950	SPPQFRVNGAISNFE	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
951	SPPQFRVNGAISNFEE	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
952	SPPQFRVNGAISNFEEF	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
953	VGKMFVDVYFQEDKK	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	結腸または直腸、卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
955	DPKRTIAQDYGVKKADE	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
956	DPKRTIAQDYGVKKADEG	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
957	PKRTIAQDYGVKKADEG	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
958	GLFIIDDKGILRQ	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
959	GLFIIDDKGILRQIT	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
960	RGLFIIDDKGILR	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
961	RGLFIIDDKGILRQ	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
962	RGLFIIDDKGILRQIT	肺、非小細胞肺がん、甲状腺、結節性過形成
963	GNTVIHLQALARMR	脳、神経膠芽腫、肺、小細胞がん
964	NTVIHLQALARMR	脳、神経膠芽腫、肺、小細胞がん
965	NTVIHLQALARMRE	脳、神経膠芽腫、肺、小細胞がん
966	ENNEIISNIRDSVIN	胃、腺がん、腎臓、オンコサイトーマ
967	NNEIISNIRDSVIN	胃、腺がん、腎臓、オンコサイトーマ
968	SPTVQVFSASGKPV	胃、腺がん、腎臓、オンコサイトーマ

10

20

30

40

【表 3 - 2 1】

969	SSPTVQVFSASGKPVE	胃、膵がん、腎臓、オンコサイトーマ
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	甲状腺、濾胞性腺腫
971	SSTILAKTASNTIDVS	甲状腺、濾胞性腺腫
973	ADDLEGEAFLPL	胃、膵がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
974	ADDLEGEAFLPLR	胃、膵がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
975	ADDLEGEAFLPLRE	胃、膵がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
976	GADDEGEAFLPLR	胃、膵がん、脾臓、慢性骨髄性白血病
977	AGREINLVDAHLKSE	リンパ節、ホジキン病
978	AGREINLVDAHLKSEQT	リンパ節、ホジキン病
979	GREINLVDAHLKSE	リンパ節、ホジキン病
980	KPGIVYASLNHSVIG	リンパ節、ホジキン病
981	NKPGIVYASLNHSVIG	リンパ節、ホジキン病
982	TTLVYTDVKASERPS	リンパ節、ホジキン病
983	APSTYAHLSPAKTTPP	胃、膵がん、脾臓、膵がん
984	APSTYAHLSPAKTTPPP	胃、膵がん、脾臓、膵がん
985	APSTYAHLSPAKTTPPPA	胃、膵がん、脾臓、膵がん
986	RDDLVDQDDSRDFPR	胃、膵がん、脾臓、膵がん
987	TRPYHSLPSEAVFA	副腎、副腎皮質腺腫；
988	TRPYHSLPSEAVFAN	副腎、副腎皮質腺腫；
989	VAVFTFHNHGR	副腎、副腎皮質腺腫；
990	VAVFTFHNHGRTA	副腎、副腎皮質腺腫；
991	VAVFTFHNHGRANL	副腎、副腎皮質腺腫；
992	EDDYTKSWEDNQQDF	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
993	ELERIQIEAAKKKPG	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
994	ERIQIEAAKKKPG	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
995	ERIQIEAAKKKPG	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
996	ERIQIEAAKKKPGI	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
997	LERIQIEAAKKKPG	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
998	LSSTQYSGRIK	脳、神経膠芽腫、胸膜、悪性中皮腫
999	SPAKDLSFEDF	直腸、膵がん
1000	SPAKDLSFEDFIDL	直腸、膵がん
1001	INSRFPPIPSATDPD	脳、神経膠芽腫、脳、乏突起膠腫
1002	VQHYELLNGQSVFG	脳、神経膠芽腫、脳、乏突起膠腫
1003	DNQYAVLENQKSSH	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1004	GPPEIYSDTQFPS	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫
1009	ANLQRAYSLAKEQR	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質がん
1010	NLQRAYSLAKEQR	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質がん
1011	TPSGITYDRKDIEEH	腎臓、腎明細胞がん、副腎、副腎皮質がん
1012	VSTLNSEDFVLVSR	脳、神経膠芽腫、腎臓、血管筋脂肪腫
1013	VSTLNSEDFVLVSRQ	脳、神経膠芽腫、腎臓、血管筋脂肪腫
1014	VSTLNSEDFVLVSRQG	脳、神経膠芽腫、腎臓、血管筋脂肪腫
1015	GSSFFGELFNQNP	脳、神経膠芽腫、甲状腺、乳頭がん
1016	SGSSFFGELFNQNP	脳、神経膠芽腫、甲状腺、乳頭がん

10

20

30

40

【 0 0 2 0 】

したがって、本発明の別の態様は、好ましくは、以下の群から選択される増殖性疾患の併用治療のための、本発明によるペプチドの使用に関する：副腎皮質腺腫；非骨化性線維腫；脳腫瘍；および腎臓オンコサイトーマ、腎臓ウィルムス腫瘍、リンパ節悪性メラノーマ、および大網平滑筋肉腫から選択される増殖性疾患；神経膠芽腫；および乏突起膠腫、腎血管筋脂肪腫、肝臓肝腺腫、肝臓肝細胞がん、肺小細胞がん、耳下腺多形性腺腫、胸膜悪性中皮腫、シュワン細胞腫、消化管間質腫瘍（GIST）、および甲状腺乳頭がんから選択される増殖性疾患；乳がん；軟骨肉腫；結腸または直腸がん；および骨の骨巨細胞腫

50

瘍、骨、非骨化性線維腫、乳房粘液がん、結腸腺がん、結腸腺腫、類内膜型子宮内膜腺がん、食道腺がん、腎血管筋脂肪腫、腎臓腎細胞がん、脂肪肉腫、肝臓肝細胞がん、卵巣顆粒膜細胞腫瘍、膵臓嚢胞腺腫、胸膜悪性中皮腫、前立腺良性結節性過形成、脾臓非ホジキンリンパ腫、胃粘液腺がん、胸腺腫、悪性、甲状腺結節性過形成、膀胱、移行上皮がん、および外陰部扁平上皮がんから選択される増殖性疾患；結腸腺腫；食道腺がん；腸管悪性カルチノイド腫瘍；筋肉内脂肪腫；腎臓腎明細胞がん；および副腎、副腎皮質がん、類内膜型子宮内膜腺がん、類内膜型子宮内膜腺がん、腎血管筋脂肪腫、平滑筋肉腫、脂肪腫肝臓肝細胞がん、リンパ節ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、膵臓腺がん、耳下腺多形性腺腫、前立腺がん、直腸腺がん、脾臓慢性骨髄性白血病、脾臓非ホジキンリンパ腫、および甲状腺濾胞性腺腫から選択される増殖性疾患；腎臓オンコサイトーマ；腎臓多発性嚢胞腎；腎臓腎細胞がん、脂肪腫；肝臓肝細胞がん；および副腎皮質腺腫、乳がん、肝限局性結節性過形成、がん直腸腺がん、がん甲状腺、結節性過形成、がん甲状腺、乳頭がん、結腸非ホジキンリンパ腫、子宮内膜過形成、肝腺腫、腎がん、腎臓オンコサイトーマ、脂肪腫、脂肪肉腫、肝限局性結節性過形成、肝臓肝腺腫、胸膜悪性中皮腫、神経芽細胞腫、膵臓腺がん、膵臓嚢胞腺腫、耳下腺多形性腺腫、胸膜悪性中皮腫、滑膜肉腫、甲状腺結節性過形成、および子宮頸部扁平上皮がんから選択される増殖性疾患；肺、非小細胞肺がん；および乳がん、軟骨肉腫、腎臓オンコサイトーマ、肝臓肝細胞がん、肺腺がん、リンパ節ホジキン病、リンパ節非ホジキンリンパ腫、甲状腺のリンパ節乳頭がん、大網腺がん、卵巣ミューラー管混合腫瘍、膵臓腺がん、精巣混合胚芽細胞腫瘍、良性胸線胸腺腫、および甲状腺、結節性過形成から選択される増殖性疾患；リンパ節ホジキン病；甲状腺のリンパ節乳頭がん；甲状腺転移性のリンパ節乳頭がん；子宮筋層平滑筋腫；非ホジキンリンパ腫；末梢T細胞型または小リンパ球型非ホジキンリンパ腫；膵臓腺がん；および骨の骨巨細胞腫瘍、結腸腺がん、線維腫症、筋肉内脂肪腫、腎血管筋脂肪腫、腎臓腎細胞がん、肝臓肝腺腫、肺腺がん、子宮筋層平滑筋腫、非ホジキンリンパ腫小リンパ球型、膵臓腺がん、前立腺良性結節性過形成、直腸腺がん、脾臓慢性骨髄性白血病、および胸線、胸腺腫、悪性から選択される増殖性疾患；直腸腺がん；脾臓慢性骨髄性白血病；脾臓髄外造血；胃腺がん；および副腎皮質腺腫、骨の骨巨細胞腫瘍、骨非骨化性線維腫、乳がん、結腸腺がん、結腸非ホジキンリンパ腫、子宮内膜腺がん類内膜、腎血管筋脂肪腫、腎がん、腎臓オンコサイトーマ、肝臓、限局性結節性過形成、肝臓肝細胞がん、リンパ節ホジキン病、甲状腺のリンパ節乳頭がん、甲状腺起源の髄様がん、胃の転移性腺がん、神経線維腫、卵巣莢膜腫-線維腫、膵臓腺がん、膵臓嚢胞腺腫、副甲状腺腫、直腸腺がん、皮膚扁平細胞がん、脾臓慢性骨髄性白血病、胃消化管間質腫瘍（GIST）、甲状腺結節性過形成、甲状腺乳頭がん、子宮頸部扁平細胞がん、および白血球細胞慢性リンパ球性白血病から選択される増殖性疾患；胃消化管間質腫瘍（GIST）；転移性胃がん；および副腎皮質がん、甲状腺乳頭がん、皮膚、扁平細胞がん、乳がん、結腸腺がん、子宮内膜ミューラー管混合腫瘍、腎がん、平滑筋肉腫、肺神経内分泌がん（非小細胞細胞型）、リンパ節非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣ミューラー管混合腫瘍、膵臓腺がん、直腸腺がん、皮膚基底細胞がん、胃消化管間質腫瘍（GIST）、および子宮頸部腺がんから選択される増殖性疾患；精巣セミノーマ；胸線良性胸腺腫；甲状腺濾胞性腺腫；および甲状腺結節性過形成。

【0021】

本発明の別の好ましい態様は、以下の表4に従った疾患の好ましい免疫療法のための本発明によるペプチドの使用、好ましくは併用に関する。

【0022】

表4：本発明による好ましいペプチドおよび治療される疾患

10

20

30

40

【表 4 a】

配列 番号	配列	組織および疾患
22	LEVEERTKPV	肺、非小細胞肺癌、乳房、がん
23	RDSPINANLRY	肺、非小細胞肺癌、乳房、がん
24	RPFVIVTA	肺、非小細胞肺癌、乳房、がん
25	RPIINTPMV	肺、非小細胞肺癌、乳房、がん
26	SPTSSRTSSL	肺、非小細胞肺癌、乳房、がん
27	ATSAPLVSR	胃、転移性、肺、神経内分泌がん
114	YGNPRTNGM	胃、転移性、乳房、がん
102	FSITKSVEL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
103	GQTKNDLVV	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
104	LSQEVCRD	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
105	RDIQSPEQI	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
106	REDNSSVSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
107	TEHQEPGL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
108	TKNDLVSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
977	AGREINLVDAHLKSE	リンパ節、ホジキン病
979	GREINLVDAHLKSE	リンパ節、ホジキン病
980	KPGIVYASLNHSVIG	リンパ節、ホジキン病
220	RIHTGEKPYK	結腸または直腸、甲状腺、結節性過形成
53	APGSVLPRAL	リンパ節、ホジキン病
54	DIKEHPLL	リンパ節、ホジキン病
55	DSAGPQDAR	リンパ節、ホジキン病
56	PQYAKESYI	リンパ節、ホジキン病
57	KVLSWPFLM	リンパ節、ホジキン病
58	LENDQSLSF	リンパ節、ホジキン病
59	SPSRQPQV	リンパ節、ホジキン病
60	SRHQSFTTK	リンパ節、ホジキン病
61	SSHNASCTL	リンパ節、ホジキン病
1003	DNQYAVLENQKSSII	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
1004	GPPEIYSDTQFPS	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
1006	TPQGPPPEIYSDTQFPS	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
1007	TPQGPPPEIYSDTQFPSLQ	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
1008	TPQGPPPEIYSDTQFPSLQST	結腸または直腸、胸膜、悪性中皮腫、
91	EHADDDPSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
92	SEESVKSTTL	腎臓、ウィルムス腫瘍
93	SPRPPLGSSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
94	SPWWRSSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
95	VYTPVDSL VF	腎臓、ウィルムス腫瘍
18	DALLKRTM	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
19	GEDVRSALL	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
20	KFAEEFYF	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
21	YGYDNVKEY	胃、転移性、皮膚、基底細胞がん
661	EYVSLYHQPAAM	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型

10

20

30

【表 4 b】

664	LPYLFQMPAYASSS	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
665	LPYLFQMPAYASSSK	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
666	NFIKAIEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
667	TNFIKAIEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
668	TTNFIKAIEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
780	DNGHLYREDQTSPAPG	腎臓、血管筋脂肪腫
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	腎臓、血管筋脂肪腫
782	EVQVFAPANALPARSE	腎臓、血管筋脂肪腫
783	GHIYREDQTSPAPG	腎臓、血管筋脂肪腫
784	LPARSEAAVQPVIG	腎臓、血管筋脂肪腫
785	NGHLYREDQTSPAPG	腎臓、血管筋脂肪腫
786	NGHLYREDQTSPAPGL	腎臓、血管筋脂肪腫
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	腎臓、血管筋脂肪腫
788	VFAPANALPARSEAA	腎臓、血管筋脂肪腫
789	VQVFAPANALPARSE	腎臓、血管筋脂肪腫
178	HEIDRYTAI	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
179	VFTLKPLEF	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
180	YWVPRNAL	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
694	DGELIRTQPQLPQ	脾臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
695	GELIRTQPQLPQ	脾臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
696	NPSDGELIRTQPQLP	脾臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
697	NPSDGELIRTQPQLPQ	脾臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
698	NPSDGELIRTQPQLPQL	脾臓、腺がん、筋肉内脂肪腫
922	FDFSQNTVRPLPE	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
923	GDAPATLFDKEF	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
924	VTHEIDRYTAIAY	非ホジキンリンパ腫、濾胞型
692	DAGSYKAQINQRNFE	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
1	AEHPNVTITI	脾臓、非ホジキンリンパ腫
2	FLAEHPNVTI	脾臓、非ホジキンリンパ腫
4	EVAEFLARH	脾臓、非ホジキンリンパ腫
5	RHSNVNLTII	脾臓、非ホジキンリンパ腫
222	QSTQRLAL	子宮頸部、扁平上皮がん
223	RDLQMNQALRF	子宮頸部、扁平上皮がん
224	RELESQHLVL	子宮頸部、扁平上皮がん
225	SEAEKLTIV	子宮頸部、扁平上皮がん
6	HPDNVKLFL	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
7	ISDTGELKL	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
8	KVNGKLVALK	脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
9	NRLSAQAAL	脾臓、脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
10	TPFTAIREA	脾臓、脾臓、腺がん、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
11	FGLARAKSV	腎臓、腎明細胞がん、腎臓、腎細胞がん、明細胞型
12	KIADFGLAR	脳、神経膠芽腫、肝臓、肝細胞がん
812	DCSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫
813	GSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫
814	SDGSYRIFSKGASE	結腸または直腸、脂肪肉腫

10

20

30

40

【表 4 c】

815	SVKMMKDNVLVRH	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
816	VKMMKDNVLVRH	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
145	KITVPASQK	結腸、非ホジキンリンパ腫
146	KITVPASQKL	結腸、非ホジキンリンパ腫
147	VPASQKLRL	結腸、非ホジキンリンパ腫
537	LTARPVLW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
538	KLMSPKLYVW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
539	KVSAVTLAY	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
540	VEGSGELFRW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
672	ADLSSFKSQELN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
673	ADLSSFKSQELNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
674	ADLSSFKSQELNERN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
679	ISQELEELRAEQQR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
680	ISQELEELRAEQQLK	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
681	KGTKQWVHARYA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
682	QADLSSFKSQELNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
684	TGSWTGLRNLDLKG	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
743	AIVQAVSAHRHR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
744	ARNFERNKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
745	ARNFERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
746	NFERNKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
747	NFERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
748	VATVQAVSAHRH	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
749	VATVQAVSAHRHR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
750	VATVQAVSAHRHRA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
818	VDKVLERDQKLSE	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
819	VDKVLERDQKLSELD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
820	VDKVLERDQKLSELDLDD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
821	VDKVLERDQKLSELDLDR	胃、びまん性垂型腺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
822	VLERDQKLSELDLDR	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
833	VDKVLERDQKLSE	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
834	VDKVLERDQKLSELD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性 (etastatic)
835	VDKVLERDQKLSELDLDD	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
836	VDKVLERDQKLSELDLDR	胃、びまん性垂型腺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
837	VLERDQKLSELDLDR	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
848	DDPAIDVCKKLLGKYPN	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
849	DKQPYSKLPVSLKLP	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん
850	DKQPYSKLPVSLKPL	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、腺がん

10

20

30

40

【表 4 d】

851	HPRYIISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、睪臓、腺がん
852	SHPRYYISANVTG	腎臓、腎明細胞がん、睪臓、腺がん
853	SHPRYYISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、睪臓、腺がん
854	TSHPRYYISANVTG	腎臓、腎明細胞がん、睪臓、腺がん
855	TSHPRYYISANVTGFK	腎臓、腎明細胞がん、睪臓、腺がん
908	DVGMPVALTKLGQPD	胃、分化型腺がん、 子宮頸部、扁平上皮がん、
909	VGMFVALTKLGQPD	胃、分化型腺がん、子宮、子宮頸部、扁平上皮がん
1015	GSSFFGELFNQNP	脳、神経膠芽腫、甲状腺、乳頭がん
1016	SGSSFFGELFNQNP	脳、神経膠芽腫、甲状腺、乳頭がん
466	DEMRFVTQL	精巣、混合胚細胞腫瘍
467	ETVHFATTQW	精巣、混合胚細胞腫瘍
468	LPPPATQI	精巣、混合胚細胞腫瘍
633	GNPAYRSFSNSLSQ	腎臓、血管筋脂肪腫
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	腎臓、血管筋脂肪腫
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	腎臓、血管筋脂肪腫
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	腎臓、血管筋脂肪腫
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	腎臓、血管筋脂肪腫
639	GYKAFSSLLASSAVSP	腎臓、血管筋脂肪腫
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
641	KAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
642	NPAYRSFSNSLSQ	腎臓、血管筋脂肪腫
643	SRDDFQEGREGIVAR	腎臓、血管筋脂肪腫
644	SSSSPHAPGNAQ	腎臓、血管筋脂肪腫
645	VARLTESLFLDL	腎臓、血管筋脂肪腫
646	VARLTESLFLDLLG	腎臓、血管筋脂肪腫
647	VIAGNPAYRSFSN	腎臓、血管筋脂肪腫
648	VPQPEPETWEQILRRNLQ	腎臓、血管筋脂肪腫
649	YKAFSSLLASSAVS	腎臓、血管筋脂肪腫
650	YKAFSSLLASSAVSP	腎臓、血管筋脂肪腫
651	YKAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
992	EDDYTKSWEDNQGGDE	胸膜、悪性中皮腫
993	ELERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
994	ERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
995	ERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
996	ERIQIQEAARKKPGI	胸膜、悪性中皮腫
997	LERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
998	LSSTSQYSGKTK	胸膜、悪性中皮腫
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	結腸または直腸、 食道、腺がん、
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	結腸または直腸、 食道、腺がん、
943	IAELDTLSEESYKD	結腸または直腸、外陰部、扁平上皮がん、
944	IAELDTLSEESYKDS	結腸または直腸、外陰部、扁平上皮がん、
218	GDYGRAFNL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ 球型
219	TRHKIVHTK	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ

10

20

30

40

【表 4 e】

		球型
221	KAFNWFSTL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
541	RPKSNIVL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
542	RPKSNIVLL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
1001	INSRFPIPSATDPD	脳、神経膠芽腫、脳、乏突起膠腫、
1002	VQIYELLNGQSVFG	脳、神経膠芽腫、脳、乏突起膠腫、
910	AGVFHVEKNGRY	胃、びまん性亜型腺がん、結腸、腺がん
911	FAGVFHVEKNGRYS	胃、びまん性亜型腺がん、結腸、腺がん
912	GPITITIVNRDQTR	胃、びまん性亜型腺がん、結腸、腺がん
913	NGRYSISRTEAADL	胃、びまん性亜型腺がん、結腸、腺がん
45	DELPKFHQY	胃、腺がん、 白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
46	DVTCQFPSSF	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
47	EHSRVLQQL	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
48	TKYSKQLI	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
49	KPRQSSQQL	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
50	KQLLALEI	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
51	RRKDLVLKY	肝臓、限局性結節性過形成
52	RTRDYASLPPK	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
124	GQKEALLKY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
125	KPSEERKTI	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
126	KQTPKVLV	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
127	SVIQHVQSF	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
128	TPIERIPYL	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
773	LPEFYKTVSPAL	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
774	VGQFIQDVKNRST	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
775	VGQFIQDVKNRSTD	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
776	VVGQFIQDVKNRS	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
777	VVGQFIQDVKNRST	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
778	VVGQFIQDVKNRSTD	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
779	VVGQFIQDVKNRSTDS	結腸または直腸、子宮内膜、腺がん、類内膜型
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
686	FGPMKGGNFGGRSSGPGGGGQY	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
687	GPMKGGNFGGRSSGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
688	GPYGGGQYFAKP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
689	KGGNFGGRSSGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
690	NDFGNYNNQSSNFGP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
691	SGPYGGGQYFAKP	膵臓、腺がん、胸線、胸腺腫、悪性
13	AAANIIRTL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん
14	GRFKNLREAL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん、
15	MSPFSKATL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん、
16	QEDPGDNQITL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん、
17	SPFSKATL	肝臓、肝細胞がん、副腎、副腎皮質がん、
129	AEVEKNETV	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
130	EVKEEIPLV	腎臓、腎明細胞がん、膵臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型

10

20

30

40

【表 4 f】

		型
131	KPTSARSL	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
132	KYIETPLT1	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
133	SEIKTSIEV	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
134	SVKPTSATK	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
135	YPNKGVGQA	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、非ホジキンリンパ腫、濾胞型
966	ENNEIISNIRDSVIN	胃、膵がん、腎臓、オンコサイトーマ
967	NNEIISNIRDSVIN	胃、膵がん、腎臓、オンコサイトーマ
968	SPTVQVFSASGKPV	胃、膵がん、腎臓、オンコサイトーマ
969	SSPTVQVFSASGKPV	胃、膵がん、腎臓、オンコサイトーマ
830	DIMRVNVDKVLERDQK	胃、びまん性垂型膵がん、 甲状腺起源の髄様がん
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	胃、びまん性垂型膵がん、髄様がん
832	IMRVNVDKVLERDQK	肺、非小細胞肺がん、リンパ節、ホジキン病
752	EEVITLIRSNQQL	脾臓、膵がん
753	EEVITLIRSNQQLN	脾臓、膵がん
754	IPADTFAALKNPAML	脾臓、膵がん
755	LKQLLSDKQKQSG	脾臓、膵がん
756	LKQLLSDKQKQSGQ	脾臓、膵がん
118	DEHLLIQHY	耳下腺、多形性腺腫
119	KQVASSTGF	耳下腺、多形性腺腫
120	RDFGPASQHFL	耳下腺、多形性腺腫
121	RQLGEVASP	耳下腺、多形性腺腫
122	TEAETTANVL	耳下腺、多形性腺腫
123	GYLPVQTVL	腎臓、腎明細胞がん、耳下腺、多形性腺腫
987	TRPYHSLPSEAVFA	副腎、副腎皮質腺腫；
988	TRPYHSLPSEAVFAN	副腎、副腎皮質腺腫；
989	VAVFTFHNIGRT	副腎、副腎皮質腺腫；
990	VAVFTFHNHGRTA	副腎、副腎皮質腺腫；
991	VAVFTFHNHGR TANL	副腎、副腎皮質腺腫；
339	FLDPDGGVAV	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
340	HTAPPENKTW	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
341	LLDTPVKTY	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
342	NAVKDFTSF	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
343	SGLLQIKKL	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
344	YHDKNIVLL	腎臓、腎明細胞がん、脾臓、膵がん
71	HLKSIPVSL	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
72	KVWYNVENW	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
73	LPAYRAQLL	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
74	LSEQTSVPL	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
75	SLNQWLYSF	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
76	SMTSLAQKT	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん
77	SSSGLHPPK	腎臓、腎明細胞がん、前立腺、膵がん

10

20

30

40

【表 4 g】

578	GGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性、
579	GGSFGRSSGSP	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
580	KGGSFGGRSSGSP	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
581	SGQQSNYGP MKGGSFGGRSSGSPY	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸または直腸、胸線、胸腺腫、悪性
84	VPVPHTTAL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
85	YQVL DVQRY	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
731	DGLNSLTYQVL DVQRYPL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
732	HPVLQRQLDYGTY	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
733	LNSLTYQVL DVQR	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
734	LNSLTYQVL DVQRYPL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
735	LNSLTYQVL DVQRYPL	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
736	LPQLVGVSTPLQCG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
737	LPQLVGVSTPLQCGG	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
738	LPQLVGVSTPLQCGGS	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
739	RLPQLVGVSTPLQCGGS	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
740	SPHKVAIIIPFRNR	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	腎臓、腎明細胞がん、子宮内膜、腺がん、類内膜型
527	DEKQHHIVY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
528	DEVYQVTYVY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
529	GEISEKAKL	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
530	YTMKEVLFY	肝臓、肝細胞がん、滑膜肉腫
203	GPRPITQSEL	リンパ節、非ホジキンリンパ腫、辺縁帯B細胞型
204	KPEPVDKVA	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
205	TPSSRPASL	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
949	SPPQFRVNGAITSN	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
950	SPPQFRVNGAITSNFE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
951	SPPQFRVNGAITSNFEE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
952	SPPQFRVNGAITSNFEEF	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
953	VGKMFVDVYFQEDKK	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
916	EEFKKLTSTIKQNDK	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
917	INRRMADNKLFR	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
918	TATIVMTNLKERKE	脳、神経膠芽腫、小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
526	RINEFSISF	軟骨肉腫
585	GNRINEFSISF	軟骨肉腫
586	HGNQITSDKVGRKV	軟骨肉腫
587	IPPVNTNLENLYLQ	軟骨肉腫
588	LQVLRLDGNEIKR	軟骨肉腫
589	LQVLRLDGNEIKRS	軟骨肉腫
590	LQVLRLDGNEIKRSA	軟骨肉腫
592	LYVRLSHNSLTNG	軟骨肉腫
596	WIALHGNQITSD	軟骨肉腫
597	WIALHGNQITSDK	軟骨肉腫
165	ELNKLEEI	卵巣、腺がん

10

20

30

40

【表 4 h】

166	IPFSNPRVL	卵巣、腺がん
167	LLDEGAKLLY	卵巣、腺がん
168	SPADAHRL	卵巣、腺がん
96	APLQRSQSL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
97	DEVHQDTY	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
98	LPHSATVTIL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
152	APSEYRYTL	胃、粘液性腺がん
153	APSEYRYTLL	胃、粘液性腺がん
154	EIFQNEVAR	胃、粘液性腺がん
155	KDVLIPGKL	胃、粘液性腺がん
156	VPLVREITF	胃、粘液性腺がん
62	EEIDTMRW	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
63	ILDEKPVII	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
64	LPQEPTSL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
65	LTYKLPVA	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
66	NEMELAHSSF	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
67	REFPEANFEL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
68	THHIPDAKL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
69	TVKENLSLF	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
70	VLLKKAVL	肝臓、肝細胞がん、脂肪腫
136	ISMKILNSL	肺、非小細胞肺がん、胸線、胸腺腫
137	KTIAPLLPMF	肺、非小細胞肺がん、胸線、胸腺腫
138	RDSIINDF	肺、非小細胞肺がん、胸線、胸腺腫
139	SVKGGGNEK	肺、非小細胞肺がん、胸線、胸腺腫
140	GIAKTGSCK	肺、非小細胞肺がん、胸線、胸腺腫
503	ALYATKTLR	脾臓、嚢胞腺腫
504	MEYVISRI	脾臓、嚢胞腺腫
505	VPVGRQPII	脾臓、嚢胞腺腫
278	ATNGDIASR	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
279	GLHAEVTGVGY	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
280	HVSSTSSSF	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
281	LQADLQNGL	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
282	SELPVSEVA	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
283	SQTKSVFEI	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
284	THIFTSGL	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
285	VIYFPPLQK	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
286	YFSSSEQKW	脾臓、腺がん、前立腺、結節性過形成
78	DLDVKKMPL	腎臓、がん
79	FYTVIPHNF	腎臓、がん
80	HHINTDNPSL	腎臓、がん
81	RVGEVGQSK	腎臓、がん
28	AELRSTASLL	脂肪腫
29	APASSHERASM	脂肪腫
30	ASRQAPPHI	脂肪腫
31	AVKKNPGIAA	脂肪腫
32	EEHLESHKKY	脂肪腫
33	GEFTSARAV	脂肪腫
34	GQSTPRLFSI	脂肪腫

10

20

30

40

【表 4 i】

35	LVDDPLEY	脂肪腫
36	RPKNLMQTL	脂肪腫
37	RQAPPHTEL	脂肪腫
38	SEAAELRSTA	脂肪腫
490	DSIGSTVSSER	胃、腺がん、印環細胞型、
491	LPYNNKDRDAL	胃、腺がん、印環細胞型、
215	DAMKRVEEI	卵巣、莢膜腫-線維腫
216	DIKEVKQNI	卵巣、莢膜腫-線維腫
217	GPIYPGHGM	卵巣、莢膜腫-線維腫
963	GNTVIHLDQALARMR	肺、小細胞がん
964	NTVIHLDQALARMR	肺、小細胞がん
965	NTVIHLDQALARMRE	肺、小細胞がん
187	AADTERLAL	軟骨肉腫
188	DMKAKVASL	軟骨肉腫
189	HVLEEQQV	軟骨肉腫
190	KEAADTERL	軟骨肉腫
191	RISEVLQKL	軟骨肉腫
192	TEVRELVS	軟骨肉腫
875	SVEEFLSEKLERI	肝臓、肝腺腫
876	VEEFLSEKLERI	肝臓、肝腺腫
973	ADDLEGEAFLPL	脾臓、慢性骨髄性白血病
974	ADDLEGEAFLPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
975	ADDLEGEAFLPLRE	脾臓、慢性骨髄性白血病
976	GADDLEGEAFLPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
141	AETTDNVFTL	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
142	SEYQRFAM	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
143	TFGERVAF	腎臓、腎明細胞がん、甲状腺、濾胞性腺腫
144	NENLVERF	胃、結腸、腺がん、粘液型
117	QLFSYATLGF	肝臓、肝細胞がん、結腸、非ホジキンリンパ腫
845	GIRVAPVPLYS	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
846	GIRVAPVPLYSFH	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
847	NPNGIRVAPVPLYSFH	肺、非小細胞肺がん、肝臓、肝細胞がん
478	AAVPVLSR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
479	EEIGKVA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
480	FLKDLVASV	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
481	VITSRAL	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
420	QTDYKTLVL	胃、転移性、平滑筋肉腫
421	VEDPTIVRI	胃、転移性、平滑筋肉腫
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
548	NPGGYVAYSKAATVTG	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
551	NSVIIIVDKNGRL	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん
552	NSVIIIVDKNGRLV	肺、非小細胞肺がん、肺、腺がん

10

20

30

40

【表 4 j】

553	NSVLIIVDKNGRLVY	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
554	RVEYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
555	RVEYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
557	SPFRHVFWSGSGHTL	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
558	SVLIIVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
559	VEYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、腺がん
388	AEGPAGFMVV	脾臓、慢性骨髄性白血病
389	AYYRDAEAY	脾臓、慢性骨髄性白血病
390	QVNRPLTMR	脾臓、慢性骨髄性白血病
391	RIISPVFQVY	脾臓、慢性骨髄性白血病
392	SLPVPNSAY	脾臓、慢性骨髄性白血病
393	TLGPPGTAHLY	脾臓、慢性骨髄性白血病
308	VLYVGSKTK	シュワン細胞腫
309	KTKEQVTNV	シュワン細胞腫
310	MPVDPDNEAY	シュワン細胞腫
311	AEKTKQGVA	シュワン細胞腫
446	EAFEFVKQR	胃、腺がん、乳房、がん
447	NHIEGIYQY	胃、腺がん、乳房、がん

10

【 0 0 2 3 】

20

本発明の別のより好ましい態様は、以下の表 5 に従った疾患のより好ましい免疫療法のための本発明によるペプチドの使用、好ましくは併用に関する。

表 5：本発明によるより好ましいペプチドおよび治療される疾患

【表 5 a】

配列番号	配列	組織および疾患
22	LEVEERTKPV	乳房、がん
23	RDSPINANLRY	乳房、がん
24	RFIVIVTA	乳房、がん
25	RPINIPNV	乳房、がん
26	SPTSXTSSL	乳房、がん
27	ATSAPLYSR	肺、神経内分泌がん
114	YGNPRINGM	乳房、がん
102	FSITKSVEL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
103	GOTKNDLAV	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
104	LSQEVCRD	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
105	RDIQSPEQI	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
106	REDNSNSLI	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
107	TEHQEPGL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
108	TKNDLVSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
977	AGREINLVDAILKSE	リンパ節、ホジキン病
978	AGREINLVDAILKSEQT	リンパ節、ホジキン病
979	GREINLVDAILKSE	リンパ節、ホジキン病
980	KPGIVYASLNISVIG	リンパ節、ホジキン病
981	NKPGIVYASLNISVIG	リンパ節、ホジキン病
982	ITLYVTDAKASERPS	リンパ節、ホジキン病

30

40

【表 5 b】

320	RIHTGGRPYK	甲状腺、結節性過形成
53	APGSVLPRL	リンパ腫、ホジキン病
54	DIKENPLL	リンパ腫、ホジキン病
55	DSAGPQDAK	リンパ腫、ホジキン病
56	IQYAKESYI	リンパ腫、ホジキン病
57	KVLSWPLM	リンパ腫、ホジキン病
58	LENDQSLSF	リンパ腫、ホジキン病
59	SPSRQPGV	リンパ腫、ホジキン病
60	SRHQSPITK	リンパ腫、ホジキン病
61	SSHNASETL	リンパ腫、ホジキン病
1003	DNQYAVLENQSSH	胸膜、悪性中皮腫
1004	GPPEIYSDTQTPS	胸膜、悪性中皮腫
1005	GPPEIYSDTQTPSLQ	胸膜、悪性中皮腫
1006	TPQGPEIYSDTQTPS	胸膜、悪性中皮腫
1007	TPQGPEIYSDTQTPSLQ	胸膜、悪性中皮腫
1008	TPQGPEIYSDTQTPSLOST	胸膜、悪性中皮腫
91	ENADDDPSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
92	SEESVKSTTL	腎臓、ウィルムス腫瘍
93	SPRPPLGSSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
94	SPWRSSL	腎臓、ウィルムス腫瘍
95	VYTFVDSLVF	腎臓、ウィルムス腫瘍
18	DALLKRTM	皮膚、基底細胞がん
19	GEDVRSALL	皮膚、基底細胞がん
20	KFACEFYSF	皮膚、基底細胞がん
21	YGYDNKEY	皮膚、基底細胞がん
661	EYVSLYKQPAAM	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型、
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
663	LNVSEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
664	LPYLFQAPAYASSS	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
665	LPYLFQAPAYASSSK	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
666	NFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
667	TNFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
668	TNFIKAEYKGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
669	VTLVISEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
670	YPRKNLFLVENVQLTESDS	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
671	YPRKNLFLVENVQLTESDSG	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
780	DNGILYREDQTSAPAG	腎臓、血管筋脂肪腫
781	DNGILYREDQTSAPGLR	腎臓、血管筋脂肪腫
782	EYQVFAPANALPARSE	腎臓、血管筋脂肪腫
783	GILYREDQTSAPAG	腎臓、血管筋脂肪腫
784	LPARSEAAAVQPVIG	腎臓、血管筋脂肪腫
785	NGILYREDQTSAPAG	腎臓、血管筋脂肪腫
786	NGILYREDQTSAPAGL	腎臓、血管筋脂肪腫
787	NGILYREDQTSAPGLR	腎臓、血管筋脂肪腫
788	VFAPANALPARSEAA	腎臓、血管筋脂肪腫
789	VQVFAPANALPARSE	腎臓、血管筋脂肪腫
178	HEIDRYTAI	非ホジキンリンパ腫
179	VJTLRPLEF	非ホジキンリンパ腫

10

20

30

【表 5 c】

180	YVVPFRLAL	非ホジキンリンパ腫
694	DGELIRTPQQRLEFQ	筋肉内脂肪腫
695	GELIRTPQQRLEFQ	筋肉内脂肪腫
696	NPSDGELIRTPQQRLEF	筋肉内脂肪腫
697	NPSDGELIRTPQQRLEFQ	筋肉内脂肪腫
698	NPSDGELIRTPQQRLEFQL	筋肉内脂肪腫
922	PDFSQNTRVPRLEF	非ホジキンリンパ腫
923	GDAPAIILTDKEF	非ホジキンリンパ腫
924	VTHEIDRYTALAY	非ホジキンリンパ腫
692	DAGSYKAOINQRCFE	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
693	DAGSYKAOINQRCFEVT	リンパ節、非ホジキンリンパ腫
1	AEHPNVTLTI	脾臓、非ホジキンリンパ腫
3	FLAEHPNVTL	脾臓、非ホジキンリンパ腫
4	EVAEFLARH	脾臓、非ホジキンリンパ腫
5	RHSNNVLTII	脾臓、非ホジキンリンパ腫
222	QSTQRSLAL	子宮頸部、扁平上皮がん
223	RDEQKQALRI	子宮頸部、扁平上皮がん
224	RELESQILIVL	子宮頸部、扁平上皮がん
225	SEAEKLTLV	子宮頸部、扁平上皮がん
6	HPDNVKLI	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
7	ISDTGELKL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
8	KVNGKLVALK	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
9	NRLSAQAAL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
10	TPETAIRLA	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
11	FGLARAKSV	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
12	KIADTGLAR	肝臓、肝細胞がん
812	DGSYRIISKGASE	脂肪肉腫
813	GSIYRIISKGASE	脂肪肉腫
814	SDGSYRIISKGASE	脂肪肉腫
815	SVKQMKMLVRI	肝臓、肝細胞がん
816	VKKQMKMLVRI	肝臓、肝細胞がん
145	KITYPASOK	結腸、非ホジキンリンパ腫
146	KITYPASOKL	結腸、非ホジキンリンパ腫
147	VPASOKLRQL	結腸、非ホジキンリンパ腫
537	ITARPVLW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
538	KLMSPKLYVW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
539	KVSATLAY	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
540	VEGSGELIIRW	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
672	ADLSSEKSELN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
673	ADLSSEKSELNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
674	ADLSSEKSELNERN	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
675	ADLSSEKSELNERNE	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
676	ADLSSEKSELNERNEA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
677	AEQQRLKSQDELSONLNG	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
678	EQQLKSQDELSONY	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
679	ISQLEELRAEQQR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
680	ISQLEELRAEQQLK	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
681	EGTKQWTDARYA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性

10

20

30

【表 5 d】

682	QADLSIFKSQLNER	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
683	S*NLNGLOADLSIFK	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
684	TGSKLGLRNLDLKG	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
743	AIYQAVSAIRER	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
744	ARNIFERNKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
745	ARNIFERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
746	NIERNKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
747	NIERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
748	VAIVQAVSAIRER	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
749	VAIVQAVSAIRER	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
750	VAIVQAVSAIRERA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
751	VAIVQAVSAIRERAR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
818	VDKVLERDQKLSE	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
819	VDKVLERDQKLSELD	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
820	VDKVLERDQKLSELD	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
821	VDKVLERDQKLSELDOR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
822	VLERDQKLSELDOR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
823	VDKVLERDQKLSE	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
824	VDKVLERDQKLSELD	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
825	VDKVLERDQKLSELD	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
826	VDKVLERDQKLSELDOR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
827	VLERDQKLSELDOR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
848	DMPAIDVCKLLGKYPN	膵臓、腺がん
849	DKQPYSKLPGVSLKLP	膵臓、腺がん
850	DKQPYSKLPGVSLKPL	膵臓、腺がん
851	IPRYYISANVTGFK	膵臓、腺がん
852	SHIPRYISANVTG	膵臓、腺がん
853	SHIPRYISANVTGFK	膵臓、腺がん
854	TSHIPRYISANVTG	膵臓、腺がん
855	TSHIPRYISANVTGFK	膵臓、腺がん
908	DVGMFVALTKLGQPD	子宮頸部、扁平上皮がん
909	VGMFVALTKLGQPD	子宮頸部、扁平上皮がん
1015	GSSIFGELFNQNP	甲状腺、乳頭がん
1016	SGSSIFGELFNQNP	甲状腺、乳頭がん
466	DENREYTIQI	精巣、混合胚細胞腫瘍
467	ETVJFATTQ*	精巣、混合胚細胞腫瘍
468	LPPPATQI	精巣、混合胚細胞腫瘍
633	GNPAYRSFSNLSQ	腎臓、血管筋脂肪腫
634	GPPGEAGYKA*SSLLA	腎臓、血管筋脂肪腫
635	GPPGEAGYKA*SSLLASS	腎臓、血管筋脂肪腫
636	GPPGEAGYKA*SSLLASSA	腎臓、血管筋脂肪腫
637	GPPGEAGYKA*SSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
639	CYKA*SSLLASSAVSP	腎臓、血管筋脂肪腫
640	CYKA*SSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
641	KAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
642	NPAYRSFSNLSQ	腎臓、血管筋脂肪腫
643	SRDDFQEGREGIYAR	腎臓、血管筋脂肪腫
644	SSSSFTIPAPGNAQ	腎臓、血管筋脂肪腫

10

20

30

【表 5 e】

646	VARLTESLFLDL	腎臓、血管筋脂肪腫
648	VARLTESLFLDLLG	腎臓、血管筋脂肪腫
647	VIAGNPAYRSPN	腎臓、血管筋脂肪腫
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	腎臓、血管筋脂肪腫
649	YKAFSSLLASSAVS	腎臓、血管筋脂肪腫
650	YKAFSSLLASSAVSP	腎臓、血管筋脂肪腫
651	YKAFSSLLASSAVSPE	腎臓、血管筋脂肪腫
992	EDDYIKSWEDNQGGDE	胸膜、悪性中皮腫
993	ELERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
994	ERIQIQEAARKKP	胸膜、悪性中皮腫
995	ERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
996	ERIQIQEAARKKPGI	胸膜、悪性中皮腫
997	LERIQIQEAARKKPG	胸膜、悪性中皮腫
998	LSSISQTSQKIK	胸膜、悪性中皮腫
941	EKXLLSVAYKNVVGAR	食道、腺がん
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	食道、腺がん
943	IAELDTLSSESYSKD	外陰部、扁平上皮がん
944	IAELDTLSSESYSKDS	外陰部、扁平上皮がん
218	GDYGRAFKL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
219	TRHKIVHTK	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
231	KAFNMFSTL	胃、転移性、リンパ節、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
541	RPKSKIVL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
542	RPKSKIVLL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
1001	INSRIPIPSATDFD	脳、神経膠芽腫、脳、多突起膠腫、
1002	YQNTLLNGGSVFG	脳、神経膠芽腫、脳、多突起膠腫、
910	AGVTVIEKMGRY	結腸、腺がん、粘液型
911	FAGVTVIEKMGYS	結腸、腺がん、粘液型
912	GPITITIVNRGTR	結腸、腺がん、粘液型
913	NGRYSISRTEADL	結腸、腺がん、粘液型
45	DLLPKFIQY	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
46	DVTGQFPSSIF	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
47	EHSRVLQQL	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
48	IKVSKQLL	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
49	KPKGSSFQL	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
50	KQLAALLEI	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
51	RREDLVLKY	肝臓、胆嚢性結節性過形成
53	RTRDYASLPPK	白血球細胞、慢性リンパ球性白血病
124	GQKALLKY	滑膜肉腫
125	KPSLEKRTI	滑膜肉腫
126	KQTPKVLVV	滑膜肉腫
127	SVIQIVQSF	滑膜肉腫
128	TPHERIFYL	滑膜肉腫
773	LPEFYKTVSPAL	子宮内膜、腺がん、類内膜型
774	YQQFIQDVKNSRST	子宮内膜、腺がん、類内膜型
775	YQQFIQDVKNSRSTD	子宮内膜、腺がん、類内膜型

10

20

30

【表 5 f】

776	VVGQF1QDVENSRS	子宮内膜、腺がん、類内膜型
777	VVGQF1QDVENSRSST	子宮内膜、腺がん、類内膜型
778	VVGQF1QDVENSRSSTD	子宮内膜、腺がん、類内膜型
779	VVGQF1QDVENSRSSTDG	子宮内膜、腺がん、類内膜型
687	GPMEGGNTGGRSSGP	胸腺、胸腺腫、悪性
688	GPYGGGGYFAKP	胸腺、胸腺腫、悪性
689	KGGNTGGRSSGP	胸腺、胸腺腫、悪性
690	NDFGYNNQSSNUGP	胸腺、胸腺腫、悪性
691	SGPYGGGGYFAKP	胸腺、胸腺腫、悪性
13	AAANI1RTL	副腎、副腎皮質がん腫、
14	GRFKNLREAL	副腎、副腎皮質がん腫、
15	MSPTSKATL	副腎、副腎皮質がん腫、
16	QEDFGUNQITL	副腎、副腎皮質がん腫、
17	SPFSKATL	副腎、副腎皮質がん腫、
129	AEVERNETV	脾臓、非ホジキンリンパ腫
130	EVKEE1PLV	脾臓、非ホジキンリンパ腫
131	KPTSARSG	脾臓、非ホジキンリンパ腫
132	KY1ET1PLT1	脾臓、非ホジキンリンパ腫
133	SE1KTS1EV	脾臓、非ホジキンリンパ腫
134	SVKPTSATK	脾臓、非ホジキンリンパ腫
135	YPMEGVGQA	脾臓、非ホジキンリンパ腫
966	ENEL1SN1RDSVIN	腎臓、オンコサイトーマ
967	NNEL1SN1RDSVIN	腎臓、オンコサイトーマ
968	SPTVQVFSASGKPY	腎臓、オンコサイトーマ
969	SSPTVQVFSASGKPYE	腎臓、オンコサイトーマ
830	DIMRYNVDKVLERDQK	甲状腺起源の髄核がん
831	DIMRYNVDKVLERDQKL	甲状腺起源の髄核がん
832	IQQVYVDKVLERDQK	リンパ管、ホジキン病
752	EEVITL1RSNQGLE	膵臓、腺がん
753	EEVITL1RSNQGLEN	膵臓、腺がん
754	IPADTFAALKNPNAML	膵臓、腺がん
755	LKQLLSDKQKQKQSG	膵臓、腺がん
756	LKQLLSDKQKQKQSGQ	膵臓、腺がん
339	FLOPD1GGVAV	膵臓、腺がん
340	HTAPPENKTW	膵臓、腺がん
341	LLDTPVKTKY	膵臓、腺がん
342	NAVKDFTSF	膵臓、腺がん
343	SGLLO1EKL	膵臓、腺がん
344	YIDKENVLL	膵臓、腺がん
71	ILKSIPIVSL	前立腺、腺がん
72	KVRYNVENW	前立腺、腺がん
73	LPAYRAQLL	前立腺、腺がん
74	LSEQTSVPL	前立腺、腺がん
75	SLNQWLYSF	前立腺、腺がん
76	SNISLAQKI	前立腺、腺がん
77	SSSGLIIPPK	前立腺、腺がん
578	GGGYGSGGGSGGYGSRNF	胸腺、胸腺腫、悪性
579	GGSPGGRSSGSP	胸腺、胸腺腫、悪性

10

20

30

【表 5 g】

550	KGGSTGGSSGSP	胸線、胸腺腫、悪性
553	SPYGGYGSGGSGGYGSRRI	胸線、胸腺腫、悪性
554	YGGYGSGGSGGYGSRRI	胸線、胸腺腫、悪性
54	VPVPHITAI	子宮内膜、腺がん
55	YQVLVQRY	子宮内膜、腺がん
731	DGLNSLTQVLQVQRIPL	子宮内膜、腺がん
732	HPVLQVQQLDYGLY	子宮内膜、腺がん
733	LNSLTQVLQVQR	子宮内膜、腺がん
734	LNSLTQVLQVQRYP	子宮内膜、腺がん
735	LNSLTQVLQVQRIPL	子宮内膜、腺がん
736	LPQLVGVSTPLQG	子宮内膜、腺がん
737	LPQLVGVSTPLQGG	子宮内膜、腺がん
738	LPQLVGVSTPLQGGG	子宮内膜、腺がん
739	RLPQLVGVSTPLQGGG	子宮内膜、腺がん
740	SPHKVAILIPTRNR	子宮内膜、腺がん
741	SPHKVAILIPTRNRQE	子宮内膜、腺がん
742	SPHKVAILIPTRNRQEI	子宮内膜、腺がん
527	DEKQGHVY	滑膜肉腫
528	DEVYQTVY	滑膜肉腫
529	GEISEKAKL	滑膜肉腫
530	YTMKEVLFY	滑膜肉腫
203	GPPITQSEL	リンパ節、非ホジキンリンパ腫、辺縁帯B細胞型
204	KPLPVDKVA	リンパ節、非ホジキンリンパ腫、辺縁帯B細胞型
205	TPSSRPASL	リンパ節、非ホジキンリンパ腫、辺縁帯B細胞型
949	SPPQTRVNGAISN	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
950	SPPQTRVNGAISNFE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
951	SPPQTRVNGAISNFEE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
952	SPPQTRVNGAISNFELT	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
953	VGKMVDVYFOEDKK	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
954	VGKMVDVYFOEDKKE	卵巣、顆粒膜細胞腫瘍
916	EEFKLTSIKIQNDK	小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
917	INRMADINKLFR	小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
918	TATIVMTNLKERKE	小腸、消化管間質腫瘍 (GIST)
526	RINLTSISSE	結合組織、軟骨肉腫
555	GKRIEFSISSE	結合組織、軟骨肉腫
556	HGNQITSDKVGKRV	結合組織、軟骨肉腫
557	IPPYNTNLNLYLQ	結合組織、軟骨肉腫
558	LQVLRDGNIEKR	結合組織、軟骨肉腫
559	LQVLRDGNIEKRS	結合組織、軟骨肉腫
580	LQVLRDGNIEKRSA	結合組織、軟骨肉腫
591	LRRLHLDINQISRVPN	結合組織、軟骨肉腫
592	LYVRLSINSLTNG	結合組織、軟骨肉腫
593	VPSRMKYVYFQNNQ	結合組織、軟骨肉腫
594	VPSRMKYVYFQNNQIT	結合組織、軟骨肉腫
595	VPSRMKYVYFQNNQITS	結合組織、軟骨肉腫
596	WIALHGNQITSD	結合組織、軟骨肉腫
597	WIALHGNQITSDK	結合組織、軟骨肉腫
165	ELNKLLEEI	卵巣、腺がん、管内型

10

20

30

【表 5 h】

166	IPFSNPRVL	卵巣、腺がん、頰内腺型
167	LLDEGAKLLY	卵巣、腺がん、頰内腺型
168	SPADAIRNL	卵巣、腺がん、頰内腺型
96	APLQRSQSL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
97	DEVHQDTY	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
98	LPDSATVTL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
152	APSEYRYTL	胃、粘液性腺がん
153	APSEYRYTLL	胃、粘液性腺がん
154	ELFQNEVAR	胃、粘液性腺がん
155	KDVLIPGKL	胃、粘液性腺がん
156	VPLVREITF	胃、粘液性腺がん
136	ISMILNSL	胸腺、胸腺腫、良性
137	KTIATLLPMF	胸腺、胸腺腫、良性
138	RDSIINDI	胸腺、胸腺腫、良性
139	SVKGGGGNEK	胸腺、胸腺腫、良性
140	GLAKTCSGK	胸腺、胸腺腫、良性
503	ALYATKTLR	膵臓、嚢胞腺腫
504	MEYVISRI	膵臓、嚢胞腺腫
505	VPVGRQPII	膵臓、嚢胞腺腫
278	ATNGMLASR	前立腺、結節性過形成
279	GLHAEVTCVGY	前立腺、結節性過形成
280	IVSSTSSSF	前立腺、結節性過形成
281	LOADLQNGI	前立腺、結節性過形成
282	SELPVSEVA	前立腺、結節性過形成
283	SQTKSVFEL	前立腺、結節性過形成
284	THLFTSDGL	前立腺、結節性過形成
285	VLYVFPLOK	前立腺、結節性過形成
286	YFSSSEQKW	前立腺、結節性過形成
963	ONTVHLDQALARMR	肺、小細胞がん
964	NTVDLDQALARMR	肺、小細胞がん
965	NTVDLDQALASRE	肺、小細胞がん
187	AADTERLAL	結合組織、軟骨肉腫
188	DMKAKVASL	結合組織、軟骨肉腫
189	IVLEEVQGV	結合組織、軟骨肉腫
190	KEAADTERL	結合組織、軟骨肉腫
191	RISEVLQKL	結合組織、軟骨肉腫
192	TEVRELVS	
973	ADDLEGEAFPL	脾臓、慢性骨髄性白血病
974	ADDLEGEAFPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
975	ADDLEGEAFPLRE	脾臓、慢性骨髄性白血病
976	GADDLEGEAFPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
141	AETTDNVITL	甲状腺、濾胞性腺腫
142	SEYQRFVAM	甲状腺、濾胞性腺腫
143	TIGERVYAF	甲状腺、濾胞性腺腫
144	KENLVERF	胃、結腸、腺がん、粘液型
117	QLFSSAILGF	結腸、非ホジキンリンパ腫
845	GIRVAPVPLNS	肺、非小細胞肺癌、肝臓、肝細胞がん
846	GIRVAPVPLNSFH	肺、非小細胞肺癌、肝臓、肝細胞がん

10

20

30

【表 5 i】

647	KPMGLRVAPVPLYNSFH	肺、非小細胞肺癌、肝臓、肝細胞がん
478	AAVPVILSR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
479	EEIGKVAA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
480	FLKDLVASV	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
481	VILISRALEL	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
420	QIDYKTLVL	平滑筋肉腫
421	VEDPTIVRI	平滑筋肉腫
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
544	GEPLSYTRFSLARQWD	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
546	GGEPLSYTRFSLARQWD	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
548	NPGGVVAYSKATVTG	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
549	NPGGVVAYSKATVTGK	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
550	NPGGVVAYSKATVTGKL	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
551	NSVILVDKNGRL	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
552	NSVILVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
553	NSVILVDKNGRLVY	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
554	RVYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
555	RVYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
556	RVYHFLSPYVSPKESPT	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
557	SPTRIVWCGSGHIL	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
558	SVILVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
559	VEYHFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌、肺、膵がん
388	AEGPAGGFMV	脾臓、慢性骨髄性白血病
389	AVVRDAEAY	脾臓、慢性骨髄性白血病
390	QVNRPLTRK	脾臓、慢性骨髄性白血病
391	RHSPVFQVY	脾臓、慢性骨髄性白血病
392	SLPVFNSAY	脾臓、慢性骨髄性白血病
393	TLGPCTAILY	脾臓、慢性骨髄性白血病
308	VLAYGSKTK	シロファン細胞腫
309	KTKEOVTNV	シロファン細胞腫
310	MPVDFDNEAY	シロファン細胞腫
311	AERTKGGVA	シロファン細胞腫
446	EAFETVKOR	胃、びまん性胃癌がん、乳房、がん
447	NMFEGHYOY	胃、びまん性胃癌がん、乳房、がん

10

20

【 0 0 2 4 】

30

最後に、本発明の最も好ましい態様は、以下の表 6 に従った疾患の最も好ましい免疫療法のための本発明によるペプチドの使用、好ましくは併用に関する。

【 0 0 2 5 】

表 6：本発明による最も好ましいペプチドおよび治療される疾患

【表 6 a】

配列番号	配列	組織および疾患
22	LEVLEERTFPV	乳房、がん
23	RDSPINANLRY	乳房、がん
24	RFPYIVTA	乳房、がん

【表 6 b】

25	RP1INTPMV	乳房、がん
26	SP7SSRTSSL	乳房、がん
27	ATSAPLVSR	肺、神経内分泌がん（非小細胞型）
114	YGNPRTNGM	乳房、がん
102	PS1TKSVEL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
103	GQTKNDLVV	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
104	LSQEVCRD	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
105	RD1QSPEDQ	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
106	REDSSNSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
107	TEGRPEGL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
108	TKNDLVVSL	非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
977	AGREINLVDAILKSE	リンパ腫、ホジキン病
978	AGREINLVDAILKSEQT	リンパ腫、ホジキン病
979	GREINLVDAILKSE	リンパ腫、ホジキン病
980	KPGIVYASLNISVIG	リンパ腫、ホジキン病
981	KKPGIVYASLNISVIG	リンパ腫、ホジキン病
982	TTLVVTIDKASASERP	リンパ腫、ホジキン病
220	RIHTGERPK	結腸または直腸、甲状腺、結節性過形成
53	APGSVLPFRAL	リンパ腫、ホジキン病
54	DIKEHPLL	リンパ腫、ホジキン病
55	DSAGPDAR	リンパ腫、ホジキン病
56	FOYAKESYI	リンパ腫、ホジキン病
57	NVLSAPILM	リンパ腫、ホジキン病
58	LENDOSLSF	リンパ腫、ホジキン病
59	SPSRQPKV	リンパ腫、ホジキン病
60	SREQSFTH	リンパ腫、ホジキン病
61	SSHNASKTL	リンパ腫、ホジキン病
1003	DNQVAVLENKSSH	胸膜、悪性中皮腫
1004	GPPEIYSDTQPPS	胸膜、悪性中皮腫
1005	GPPEIYSDTQPPSLQ	胸膜、悪性中皮腫
1006	TPQGPPPEIYSDTQPPS	胸膜、悪性中皮腫
1007	TPQGPPPEIYSDTQPPSLQ	胸膜、悪性中皮腫
1008	TPQGPPPEIYSDTQPPSLOST	胸膜、悪性中皮腫
661	EYVSLVQPAAM	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
663	LVNISEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
664	LPYLQMPAYASSS	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
665	LPYLQMPAYASSSK	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
666	NP1KAELYGRUT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
667	NF1KAELYGRVT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
668	TN1KAELYGRYT	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
669	VT1NVISEYEPSWEEQP	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
670	VPRKNLFLVEVTQLTESDS	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
671	VPRKNLFLVEVTQLTESDSG	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
780	DNGILYREDKTSPAPG	腎臓、血管嚢脂肪腫
781	DNGILYREDKTSPAPGLR	腎臓、血管嚢脂肪腫
782	EVQWYAPALPARSE	腎臓、血管嚢脂肪腫
783	GILYREDQTSAPAG	腎臓、血管嚢脂肪腫

10

20

30

【表 6 c】

784	LPARSEAAVQPVIG	腎臓、血管筋脂肪腫
785	NGHLYRDLQTSAPAG	腎臓、血管筋脂肪腫
786	NGHLYRDLQTSAPCL	腎臓、血管筋脂肪腫
787	NGHLYRDLQTSAPCLR	腎臓、血管筋脂肪腫
788	VQTFAPALPARSEAA	腎臓、血管筋脂肪腫
789	VQTFAPALPARSE	腎臓、血管筋脂肪腫
222	OSTQRLAL	子宮頸部、扁平上皮がん
223	RDLQMQALRF	子宮頸部、扁平上皮がん
224	RELSQLQFL	子宮頸部、扁平上皮がん
225	SLAEKLTLY	子宮頸部、扁平上皮がん
12	KIADPOLAR	肝臓、肝細胞がん
812	DGSYRIFSEKASE	結腸または直腸
813	GSYRIFSEKASE	結腸または直腸
814	SDGSYRIFSEKASE	結腸または直腸
815	SYKMDGQNLVRH	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
816	VKKMKRQNLVRH	結腸または直腸、肝臓、肝細胞がん
743	ALVQAVSAIRDR	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
744	ARNTERKAIKVI	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
745	ARNTERKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
746	NTERNKAIKVII	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
747	NTERNKAIKVIIA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
748	VAVQAVSAIRH	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
749	VAVQAVSAIRH	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
750	VAVQAVSAIRHRA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
751	VAVQAVSAIRHRA	非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞型
818	VDKVLERQQLSE	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
819	VDKVLERQQLSELD	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
820	VDKVLERQQLSELD	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
821	VDKVLERQQLSELDOR	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
822	VLERQQLSELDOR	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
833	VDKVLERQQLSE	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
834	VDKVLERQQLSELD	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
835	VDKVLERQQLSELD	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
836	VDKVLERQQLSELDOR	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
837	VLERQQLSELDOR	リンパ管、甲状腺の乳頭がん、転移性
908	DVGMFVALTKLGQPD	子宮頸部、扁平上皮がん
909	VGMFVALTKLGQPD	子宮頸部、扁平上皮がん
218	GDYGRFNL	リンパ管、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
219	TRUKIVHTK	リンパ管、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
221	KAFNWFSTL	リンパ管、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球型
541	RPKSNIVL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
542	RPKSNIVLL	非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞型
752	EEVITLIRSNQGLE	膵臓、膵がん
753	EEVITLIRSNQLEN	膵臓、膵がん
754	IPADTFAALKNPANL	膵臓、膵がん
755	LKQLLSDFQKQKQSG	膵臓、膵がん
756	LKQLLSDFQKQKQSGQ	膵臓、膵がん
71	HLKSIPIVSL	前立腺、膵がん

10

20

30

【表 6 d】

72	KVFYINVENW	前立腺、腺がん
73	LPAYRAQLL	前立腺、腺がん
74	LSEQTSTPL	前立腺、腺がん
75	SLNQWLYSF	前立腺、腺がん
76	SMISLAGKI	前立腺、腺がん
77	SSSGLHFPK	前立腺、腺がん
527	DEKQOHIVY	膵臓肉腫
528	DEVYQVTVY	膵臓肉腫
529	GEISEKAKL	膵臓肉腫
530	VTMKELVLY	膵臓肉腫
165	ELNKLLEEI	卵巣、腺がん、嚢内模型
166	IPVSNPRVL	卵巣、腺がん、嚢内模型
167	LLDEGAKLLY	卵巣、腺がん、嚢内模型
168	SPADAIRNL	卵巣、腺がん、嚢内模型
96	APLQRSQSL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
97	DEVYQVTVY	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
98	LPIKATVTL	腎臓、腎細胞がん、非明細胞型
278	ATNGDLASR	前立腺、結節性過形成
279	GLHAEVIGVY	前立腺、結節性過形成
280	IVSSTSSSF	前立腺、結節性過形成
281	LOADLQNL	前立腺、結節性過形成
282	SELFPVSEVA	前立腺、結節性過形成
283	SOTKSVTEI	前立腺、結節性過形成
284	TIDFTSDGL	前立腺、結節性過形成
285	VIVPPLOK	前立腺、結節性過形成
286	VPVSSGQW	前立腺、結節性過形成
973	ADOLEGEAFPL	脾臓、慢性骨髄性白血病
974	ADOLEGEAFPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
975	ADOLEGEAFPLRE	脾臓、慢性骨髄性白血病
976	GADOLEGEAFPLR	脾臓、慢性骨髄性白血病
141	ALTIDNVTL	甲状腺、濾胞性腺腫
142	SEYQNFVVM	甲状腺、濾胞性腺腫
143	TIGERVYAF	甲状腺、濾胞性腺腫
144	NENLVERF	結腸、腺がん、粘液型
845	GIRVAPVPLVNS	肝臓、肝細胞がん
846	GIRVAPVPLVNSH	肝臓、肝細胞がん
847	NPNGIRVAPVPLVNSH	肝臓、肝細胞がん
478	AAVPIISR	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
479	EEIGKVAAA	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
480	FLKDLVAV	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
481	VIIISRALEL	リンパ節、甲状腺の乳頭がん、転移性
420	QIDYKTLVL	平滑筋肉腫
421	VEDFTVRI	平滑筋肉腫
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
545	GEPLSYTRFSLARQVWG	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
547	GGEPLSYTRFSLARQVWG	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん

【表 6 e】

548	NPGGVAYSKAATVTC	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
549	NPGGVAYSKAATVTK	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
550	NPGGVAYSKAATVTKL	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
551	NSVIVDKNGRL	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
552	NSVIVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
553	NSVIVDKNGRLVY	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
554	RVYIIFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
555	RVYIIFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
556	RVYIIFLSPYVSPKSPF	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
557	SPFRIVFWGSGSHL	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
558	SVIIVDKNGRLV	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
559	VEYIIFLSPYVSPK	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん
560	VEYIIFLSPYVSPKE	肺、非小細胞肺癌がん、肺、腺がん

【 0 0 2 6 】

B 4 G A L T 1 は、ドナー基質 U D P - ガラクトースに対する排他的特異性を有するよ

10

20

30

40

50

うである、I I 型膜結合糖タンパク質をコードする (R e f S e q)。B 4 G A L T 1 は、ヒト肺がんおよび卵巣がん細胞系などの高度に転移性の多様な細胞系で上方制御されることが示され、浸潤性表現型結腸直腸がんの有益な候補生物マーカーとされている (P o e t a e t a l . , 2 0 1 2 ; Z h o u e t a l . , 2 0 1 2)。

【 0 0 2 7 】

C P は、血漿中のほとんどの銅に結合する金属タンパク質をコードして、F e (I I) トランスフェリンの F e (I I I) トランスフェリンへの過酸化に関与する (R e f S e q)。

【 0 0 2 8 】

C S T 3 は、複数のシスタチン様配列を含有するタンパク質を包含する、シスタチンスーパーファミリーのメンバーをコードする (R e f S e q)。

10

【 0 0 2 9 】

C T S H は、リソソーム内タンパク質の全体的な分解に重要である、リソソーム内システインプロテイナーゼをコードする (R e f S e q)。C T S H 発現は、乳がん、メラノーマ、神経膠腫、結腸直腸がん、および前立腺がんをはじめとする、病的状態において増大する。タリンの C T S H 媒介プロセッシングは、インテグリン活性化および癒着強度に影響を及ぼすことで、がん細胞進行を促進すると考えられる (J e v n i k a r e t a l . , 2 0 1 3)。

【 0 0 3 0 】

D N A J C 5 は J タンパク質ファミリーのメンバーをコードする。J タンパク質は、7 0 k D a 熱ショックタンパク質の A T P アーゼ活性を調節することで、多くの細胞過程で機能する (R e f S e q)。

20

【 0 0 3 1 】

F A I M 3 は、I g M の F c 受容体をコードする T O S O としてもまた知られている (R e f S e q)。F A I M 3 は、慢性リンパ球性白血病で過剰発現されて抗アポトーシス特性に関連すると特定され、それは B 細胞受容体活性化によって調節される。これらの研究は、F A I M 3 が、高リスク慢性リンパ球性白血病の予後マーカーとして使用され得ることを示す (P a l l a s c h e t a l . , 2 0 0 8 ; Y i e t a l . , 2 0 1 1 ; Y u e t a l . , 2 0 1 1)。

【 0 0 3 2 】

F C E R 2 は、B 細胞特異的抗原および I g E の低親和性受容体をコードする。それは B 細胞増殖および分化、そして I g E 産生の調節に不可欠な役割を有する (R e f S e q)。

30

【 0 0 3 3 】

F M O D は、小型間質性プロテオグリカンファミリーのメンバーをコードする。コードされるタンパク質は、ジスルフィド結合を含有するドメインで挟まれる、4 本のケラタン硫酸鎖があるロイシン富化反復を含有する、中央領域を有する (R e f S e q)。F M O D は、慢性リンパ球性白血病細胞内で、高度に過剰発現することが示された。したがって、F M O D は、慢性リンパ球性白血病における可能な腫瘍関連抗原の役割を果たすかもしれない (M a y r e t a l . , 2 0 0 5)。

40

【 0 0 3 4 】

G A L N T 1 は、UDP - N - アセチル - α - D - ガラクトサミン：ポリペプチド N - アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ (G a l N A c - T) 酵素ファミリーのメンバーをコードする (R e f S e q)。研究は、G A L N T 1 発現が、ヒト乳がん、卵巣がん、および膀胱がんにおいて、増殖および再発の程度と相関することを明らかにした。後者は、ヒト膀胱がんにおける臨床予後マーカーとしての G A L N T 1 の使用を示唆する (D i n g e t a l . , 2 0 1 2)。

【 0 0 3 5 】

G L T 8 D 1 は、グリコシルトランスフェラーゼファミリーのメンバーをコードする (R e f S e q)。研究は、脳、肝臓、乳房、肺、胃、脾臓、結腸、腎臓、膀胱、前立腺、

50

および精巣などの大多数のヒトがんで、GLT8D1が遍在性に上方制御されることを明らかにした。GLT8D1誘発的メチル化遺伝子は、早期がんスクリーニング、診断、予後、および治療介入のためのエピジェネティックな生物マーカーとしての強い可能性を有する(Teh et al., 2012)。

【0036】

GPIは、グルコースリン酸イソメラーゼタンパク質ファミリーのメンバーをコードする(RefSeq)。GPI遺伝子は、ヒト膵臓がんにおいて、低酸素誘導性であることが特定されている。エリスロース-4-リン酸などのGPI阻害剤の使用は、いくつかの乳がん細胞系の二次元培養物中で遊走性および侵入性を減少させ、GPI阻害が、腫瘍転移を阻止する選択的戦略になり得ることが示唆される(Yoon et al., 2001; Gallardo-Perez et al., 2014)。

10

【0037】

GPIX1は、グルタチオンペルオキシダーゼファミリーのメンバーをコードする(RefSeq)。GPIX1 rs1050450 C>T多形性は、膀胱がんのリスク増大と関連したが、前立腺がんとは関連しなかった。患者の乳がん細胞内のGPIX1の高度発現は、化学療法を受けた患者のより芳しくない臨床転帰および全生存期間低下と相関し、GPIX1が、これらの患者のための予後マーカーとして使用され得ることが暗示された(Jardim et al., 2013; Men et al., 2014)。

【0038】

TFR1は、トランスフェリン受容体をコードし、それは染色体3q29に位置する(RefSeq)。口腔扁平上皮がんにおけるTFR1の発現率は、異形成におけるよりも有意に高く、口腔扁平上皮がんの疾患進行が、TFR1発現に関連するかもしれないことが示唆された。抗TFR1抗体は、トランスフェリンとTFR1の間の相互作用をブロックし、その結果、鉄の取り込みをブロックした。結果として生じた鉄欠乏は、細胞増殖を阻害してアポトーシスを誘導した(Nagai et al., 2014)。

20

【0039】

UGCGは、脂質および糖部分を含有する膜構成要素である、スフィンゴ糖脂質の生合成における第1のグリコシル化ステップを触媒する酵素をコードする(RefSeq)。研究は、白血病、乳がん、腎細胞がん、および乳頭甲状腺がんにおいて、UGCGが過剰発現されることを示した。UGCGは、cSrcおよびβカテニンシグナル伝達の活性化を通じてMDR1発現を上方制御する(Zhang et al., 2013; Liu et al., 2010)。

30

【0040】

本発明は、ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIの分子に結合する能力を有する、本発明によるペプチドにさらに関する。

【0041】

本発明は、本発明によるペプチドにさらに関し、前記ペプチドは(それぞれ)、配列番号1~配列番号225、配列番号226~配列番号542または配列番号543~配列番号1016に記載のアミノ酸配列からなり、またはそれから本質的になる。

【0042】

示されるようなアミノ酸配列から本質的になるペプチドは、非修飾ペプチドと比較して、ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはII分子に結合する能力が実質的に変化したり悪影響を受けたりすることなく交換される、1つまたは2つの非アンカーアミノ酸を有し得る(アンカーモチーフについては下記を参照されたい)。アミノ酸配列から本質的になる別のペプチド中では、1つまたは2つのアミノ酸が、非修飾ペプチドと比較して、ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはII分子に結合する能力が実質的に変化したり悪影響を受けたりすることなく、それらの保存的交換パートナーと交換される(以下もまた参照されたい)。

40

【0043】

本発明は、本発明によるペプチドにさらに関し、前記ペプチドは、修飾されおよび/ま

50

たは非ペプチド結合を含む。

【 0 0 4 4 】

本発明は、本発明によるペプチドにさらに関し、前記ペプチドは、特に H L A - D R 抗原関連不変鎖 (I i) の N 末端アミノ酸に融合した、または例えば樹状細胞に対して特異的な抗体などの抗体に (またはその配列中に) 融合した、融合タンパク質の一部である。

【 0 0 4 5 】

本発明は、本発明によるペプチドをエンコードする核酸にさらに関する。

【 0 0 4 6 】

本発明は、D N A、c D N A、P N A、R N A、またはそれらの組み合わせである、本発明による核酸にさらに関する。

10

【 0 0 4 7 】

本発明は、本発明による核酸を発現および / または提示する能力がある、発現ベクターにさらに関する。

【 0 0 4 8 】

本発明は、医薬品で使用される、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 ~ 配列番号 5 4 2 または配列番号 5 4 3 ~ 配列番号 1 0 1 6 に記載の本発明によるペプチド、本発明による核酸または本発明による発現ベクターにさらに関する。

【 0 0 4 9 】

本発明は、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 ~ 配列番号 5 4 2 または配列番号 5 4 3 ~ 配列番号 1 0 1 6 に記載のペプチドに対して特異的な本発明による抗体、およびそれらを製造する方法にさらに関する。

20

【 0 0 5 0 】

本発明は、T 細胞受容体 (T C R)、特に、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 ~ 配列番号 5 4 2 または配列番号 5 4 3 ~ 配列番号 1 0 1 6 に記載のペプチドおよび / または本発明による前記ペプチドと M H C との複合体を標的化する可溶性 T C R (s T C R)、およびそれらを製造する方法にさらに関する。

【 0 0 5 1 】

本発明は、前述のような本発明による核酸または発現ベクターを含んでなる宿主細胞にさらに関する。

【 0 0 5 2 】

30

本発明は、抗原提示細胞である、本発明による宿主細胞にさらに関する。

【 0 0 5 3 】

本発明は、抗原提示細胞が樹状細胞である、本発明による宿主細胞にさらに関する。

【 0 0 5 4 】

本発明は、本発明による宿主細胞を培養するステップと、宿主細胞またはその培養液からペプチドを単離するステップとを含んでなる、本発明によるペプチドを製造する方法にさらに関する。

【 0 0 5 5 】

本発明は、C T L を、適切な抗原提示細胞の表面に発現される抗原負荷ヒトクラス I または I I M H C 分子に、前記 C T L を抗原特異的様式で活性化するのに十分な時間にわたり、生体外で接触させるステップを含んでなる、活性化細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) を製造するインビトロ法にさらに関し、前記抗原は本発明による任意のペプチドである。

40

【 0 0 5 6 】

本発明は、十分な量の抗原を抗原提示細胞に接触させることで、適切な抗原提示細胞の表面に発現されるクラス I または I I M H C 分子上に、抗原が負荷される、本発明による方法にさらに関する。

【 0 0 5 7 】

本発明は、抗原提示細胞が、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 5 2 7 ~ 配列番号 5 5 1 または配列番号 5 5 2 ~ 配列番号 1 0 1 6 を含有する前記ペプチドを発現する能力

50

がある、発現ベクター、または前記変異アミノ酸配列を含んでなる、本発明による方法にさらに関する。

【0058】

本発明は、本発明による方法によって製造される活性化細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）にさらに関し、それは、本発明によるアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する細胞を選択的に認識する。

【0059】

本発明は、本発明による細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）の有効数を患者に投与するステップを含んでなる、患者において、本発明による任意のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する標的細胞を死滅させる方法にさらに関する。

10

【0060】

本発明は、記載される任意のペプチド、本発明による核酸、本発明による発現ベクター、本発明による細胞、または本発明による活性化細胞傷害性Ｔリンパ球の、薬剤としての、または薬剤の製造における、使用にさらに関する。

【0061】

本発明は、前記薬剤がワクチンである、本発明による使用にさらに関する。

【0062】

本発明は、薬剤が、がんに対して有効である、本発明による使用にさらに関する。

【0063】

本発明は、前記がん細胞が、ＣＬＬまたはＡＭＬ細胞などの血液悪性腫瘍細胞である、本発明による使用にさらに関する。

20

【0064】

本発明は、血液学的悪性腫瘍、特に慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）細胞の診断および／または予後診断で使用され得る、本発明によるペプチドベースの特定の標識タンパク質および生物マーカーにさらに関する。

【0065】

さらに、本発明は、がん治療のためのこれらの新規標的の使用に関する。

【0066】

さらに、本発明は、予備選別された腫瘍関連ペプチドのデータベース（「貯蔵庫」）を使用して、個々の患者のための個別化抗がんワクチンを製造する方法に関する。

30

【0067】

免疫応答の刺激は、宿主免疫系によって外来性として認識された抗原の存在に依存する。腫瘍関連抗原の存在の発見は、宿主の免疫系を利用して腫瘍成長に介入する可能性を高めた。免疫系の体液性および細胞性アームの双方を活用する様々な機構が、がん免疫療法のために目下探求されている。

【0068】

細胞性免疫応答の特定の要素は、腫瘍細胞を特異的に認識して破壊する能力がある。腫瘍浸潤性細胞集団からの、または末梢血からの細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）の単離は、がんに対する自然免疫防御において、このような細胞が重要な役割を果たすことを示唆する。特に、細胞質ゾル内に位置するタンパク質または欠陥リボソーム産物（ＤＲＩＰＳ）に由来する通常は８～１０のアミノ酸残基の主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）を保有するペプチドのクラスⅠ分子を認識する、ＣＤ８陽性Ｔ細胞が、この応答において重要な役割を果たす。ヒトのＭＨＣ分子はまた、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）とも称される。

40

【0069】

ＭＨＣ分子には、２つのクラスがある：核を有するほとんどの細胞に見られる、ＭＨＣクラスⅠ分子。ＭＨＣ分子は、それぞれ、重鎖と、β-2-ミクログロブリン（ＭＨＣクラスⅠ受容体）またはαおよびβ鎖（ＭＨＣクラスⅡ受容体）とから、構成される。それらの三次元立体構造は結合溝をもたらし、それはペプチドとの非共有結合相互作用のために使用される。ＭＨＣクラスⅠは、大部分が内在性タンパク質である、ＤＲＩＰおよびより大型のペプチドのタンパク質分解的切断から得られる、ペプチドを提示する。ＭＨＣ

50

クラスII分子は、大部分はプロフェッショナル抗原提示細胞（APC）に見られ、エンドサイトーシス過程でAPCに取り込まれて引き続きプロセッシングされる、外来性または膜貫通タンパク質のペプチドを主に提示する。ペプチドおよびMHCクラスII分子複合体が、適切なTCR（T細胞受容体）を有するCD8陽性細胞傷害性Tリンパ球によって認識される一方で、ペプチドとMHCクラスII分子の複合体は、適切なTCRを有するCD4陽性ヘルパーT細胞によって認識される。その結果、TCR、ペプチド、およびMHCは、化学量論的に1：1：1の量で存在することが良く知られている。

【0070】

CD4陽性ヘルパーT細胞は、CD8陽性細胞傷害性T細胞による、効果的な応答の誘導と維持において重要な役割を果たす。腫瘍関連抗原（TAA）に由来するCD4陽性T細胞エピトープの同定は、抗腫瘍免疫応答を始動させるための医薬品開発に非常に重要である（Gnjatic S, et al. Survey of naturally occurring CD4+ T cell responses against NY-ESO-1 in cancer patients: correlation with antibody responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 22; 100(15): 8862-7）。腫瘍部位では、Tヘルパー細胞は、CTL親和性サイトカイン環境を支持してMortara L, et al. CIITA-induced MHC class II expression in mammary adenocarcinoma leads to a Th1 polarization of the tumor microenvironment, tumor rejection, and specific antitumor memory. Clin Cancer Res. 2006 Jun 1; 12(11 Pt 1): 3435-43）、例えばCTL、NK細胞、マクロファージ、顆粒球などのエフェクター細胞を誘引する（Hwang ML, et al. Cognate memory CD4+ T cells generated with dendritic cell priming influence the expansion, trafficking, and differentiation of secondary CD8+ T cells and enhance tumor control. J Immunol. 2007 Nov 1; 179(9): 5829-38）。

【0071】

炎症不在下では、MHCクラスII分子の発現は、免疫系細胞、特に、例えば、単球、単球由来細胞、マクロファージ、樹状細胞などの、プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）に主に限定される。がん患者では、腫瘍細胞が、MHCクラスII分子を発現することが驚くことに発見された（Dengjel J, et al. Unexpected abundance of HLA class II presented peptides in primary renal cell carcinomas. Clin Cancer Res. 2006 Jul 15; 12(14 Pt 1): 4163-70）。

【0072】

例えば、マウスなどの哺乳類動物モデルにおいて、CTLエフェクター細胞（すなわちCD8陽性Tリンパ球）の不在下であっても、インターフェロンγ（IFNγ）の分泌による血管新生阻害を通じて腫瘍発現を阻害するには、CD4陽性T細胞で十分であることが示された。

【0073】

さらに、HLAクラスII分子によって提示される腫瘍関連抗原からのペプチドを認識するCD4陽性T細胞が、抗体（Ab）応答の誘導を通じて、腫瘍の進行を抑制し得ることが示された。

【0074】

HLAクラスII分子に結合する腫瘍関連ペプチドとは対照的に、少数の瘍関連抗原（T

10

20

30

40

50

AA)のクラスIIリガンドのみが、これまでに記載されている。

【0075】

HLAクラスII分子の構成的発現は、通常、免疫系細胞に限定されるので、原発性腫瘍からクラスIIペプチドを直接単離する可能性が、可能であるとは考えられなかった。しかしDengjel et al. は、腫瘍からいくつかのMHCクラスIIエピトープを直接、同定することに成功した(国際公開第2007/028574号パンフレット、EP1760088B1;(Dengjel et al., 2006))。

【0076】

腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球によって認識される抗原、すなわちそれらのエピトープは、酵素、受容体、転写因子などの全てのタンパク質クラスに由来する分子であり得て、それはそれぞれの腫瘍細胞で発現されて、同一起源の非改変細胞と比較して、上方制御される。

【0077】

CD8およびCD4依存性の双方のタイプの応答は、抗腫瘍効果に共同して相乗的に寄与するので、CD8+CTL(リガンド:MHCクラスI分子+ペプチドエピトープ)、またはCD4陽性Tヘルパー細胞(リガンド:MHCクラスII分子+ペプチドエピトープ)のどちらかによって認識される、腫瘍関連抗原の同定および特性解析は、腫瘍ワクチンの開発に重要である。

【0078】

本発明はまた、2つの新しい非常に有用なMHCクラスIIペプチド(配列番号543~配列番号1016に記載される)にも関する。これらのペプチドは、特に、ペプチドがそれぞれそれに由来する抗原を過剰発現および/または過剰提示する、AMLなどのCLLおよびその他のがんの診断および/または治療において有用である。

【0079】

本発明はまた、配列番号543~配列番号1016に記載の、本発明のMHCクラスIIペプチドのいわゆる鎖長変異型にも関する。

【0080】

鎖長変異型は、通常Nおよび/またはC末端が延長され(1~5個、好ましくは1~10個のアミノ酸)、またはNおよび/またはC末端が短縮された(1~5個のアミノ酸)ペプチドであり、それは依然としてMHCに結合して、本明細書に記載されるような細胞性免疫応答を引き起こし得る。現状技術で公知のように、クラスIIタンパク質に対するペプチド結合はサイズに制約がなく、11~30のアミノ酸長で変動し得る。MHCクラスII分子中のペプチド結合溝は両端が開いており、相対的により長いペプチドの結合を可能にする。「コア」の9残基長の断片がペプチド認識に最も寄与するが、側面に位置する領域もまた、クラスII対立遺伝子に対するペプチドの特異性に重要である(例えば、Meydan C, et al., Prediction of peptides binding to MHC class I and II alleles by temporal motif mining. BMC Bioinformatics. 2013; 14 Suppl 2: S13)を参照されたい)。当業者は、(例えば、上述されるような)利用できる多数のソフトウェアツールを使用して結合モチーフを同定でき、ひいては鎖長変異型を作成するために、表1cに記載のMHCクラスIIペプチドの伸長および/または欠失の可能性を同定できるであろう。

【0081】

ペプチドが細胞性免疫応答を引き起こす(誘発する)ためには、それはMHC分子と結合しなくてはならない。この過程は、MHC分子の対立遺伝子と、ペプチドのアミノ酸配列の特定の多形性とに依存する。MHCクラスI結合ペプチドは、通常は8~12アミノ酸残基長であり、通常は、MHC分子の対応する結合溝と相互作用するそれらの配列中に、2つの保存残基(「アンカー」)を含有する。このようにして、各MHC対立遺伝子は、どのペプチドが結合溝と特異的に結合し得るかを決定する、「結合モチーフ」を有する。

【 0 0 8 2 】

MHCクラスI依存免疫反応では、ペプチドは腫瘍細胞によって発現される特定のMHCクラスI分子に結合できるだけでなく、それらはまた、特有のT細胞受容体(TCR)を有するT細胞によって認識されなくてはならない。

【 0 0 8 3 】

腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球によって認識される抗原、すなわちそれらのエピトープは、酵素、受容体、転写因子などの全てのタンパク質クラスに由来する分子であり得て、それはそれぞれの腫瘍細胞で発現されて、同一起源の非改変細胞と比較して、上方制御される。

【 0 0 8 4 】

10

腫瘍関連抗原の現行の分類は、次の主要群を含んでなる：

a) がん精巣抗原：T細胞によって認識され得る、これまでに同定された最初のTAAは、このクラスに属し、元々はがん精巣(CT)抗原と称されたが、それは、そのメンバーが組織学的に異なるヒト腫瘍で発現し、正常組織では、精巣の精母細胞/精原細胞のみに存在し、時として胎盤に存在するためであった。精巣の細胞は、クラスIおよびIIHLA分子を発現しないので、これらの抗原は正常組織のT細胞によって認識され得ず、したがって免疫学的に腫瘍特異的と見なされる。CT抗原の周知の例は、MAGEファミリーメンバーまたはNY-ESO-1である。

【 0 0 8 5 】

b) 分化抗原：これらのTAAは、腫瘍と、それから腫瘍が生じる正常組織との間で共有され；ほとんどは、メラノーマおよび正常なメラノサイトに見られる。これらのメラノサイト系関連タンパク質の多くは、メラニン生成に関与し、したがって腫瘍特異的でないが、それでもなおがん免疫療法のために広く利用されている。例としては、メラノーマに対するチロシナーゼおよびMelan-A/MART-1、または前立腺がんに対するPSAが挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

【 0 0 8 6 】

c) 過剰発現されるTAA：広範に発現されるTAAをエンコードする遺伝子は、組織学的に異なるタイプの腫瘍で、ならびに多数の正常組織で、概してより低い発現レベルで検出されている。正常組織によってプロセシングされ潜在的に提示されるエピトープの多くは、T細胞認識閾値レベルに満たない可能性がある一方で、腫瘍細胞におけるそれらの過剰発現は、先に確立された免疫寛容を破壊することで抗がん応答を引き起こし得る。このクラスのTAAの顕著な例は、Her-2/neu、サバイピン、テロメラーゼまたはWT1である。

30

【 0 0 8 7 】

d) 腫瘍特異的抗原：これらのユニークなTAAは、正常な遺伝子(β-カテニン、CDK4など)の変異から生じる。これらの分子変化のいくつかは、腫瘍性形質転換および/または進行に関連する。腫瘍特異的抗原は、通常、正常組織に対する自己免疫反応のリスクなしに、強力な免疫応答を誘導できる。他方、これらのTAAは、ほとんどの場合、その上でそれらが同定されたまさにその腫瘍のみと関係があり、通常は、多くの個々の腫瘍間で共有されない。

40

【 0 0 8 8 】

e) 異常な翻訳後修飾から生じるTAA：このようなTAAは、腫瘍中で特異的でなく過剰発現もされないタンパク質から生じてよいが、それでもなお、主に腫瘍中で活性の翻訳後プロセスによって、腫瘍関連抗原になる。このクラスの例は、MUC1のような腫瘍において新規エピトープをもたらす改変グリコシル化パターンから、または腫瘍特異的であってもなくてもよい分解中のタンパク質スプライシング事象から生じる。

【 0 0 8 9 】

f) 腫瘍ウイルスタンパク質：これらのTAAは、発がん過程で重要な役割を果たしてもよいウイルスタンパク質であり、それらは外来性である(ヒト由来でない)ため、T細胞応答を誘起し得る。このようなタンパク質の例は、子宮頸がんが発現される、ヒト乳頭

50

腫瘍 16 型ウイルスタンパク質 E 6 および E 7 である。

【0090】

タンパク質が、細胞傷害性 T リンパ球によって腫瘍特異的または腫瘍関連抗原として認識され、治療で利用されるためには、特定の必要条件が満たされなくてはならない。抗原は、主に腫瘍細胞によって発現されるべきであり、健常組織によって発現されずまたは比較的少量発現され、または別の好ましい実施形態では、ペプチドは、腫瘍細胞によって、健常組織と比較して過剰提示されるべきである。それぞれの抗原は、ある種の腫瘍に存在するだけでなく、高密度（すなわち、細胞あたりの各ペプチドのコピー数）で存在することも、さらに望ましい。腫瘍特異的および腫瘍関連抗原は、例えば、細胞周期制御またはアポトーシス抑制における機能のために、正常細胞から腫瘍細胞への形質転換に直接関与するタンパク質に、由来することが多い。さらに、形質転換の直接原因となるタンパク質の下流標的が、上方制御されてもよく、したがって（*und*）間接的に腫瘍関連であってもよい。このような間接的腫瘍関連抗原もまた、ワクチン接種アプローチの標的であってもよい。（*Singh - Jasuja et al. , 2004*）。どちらの場合も、腫瘍関連抗原に由来するこのようなペプチド（「免疫原性ペプチド」）は、生体外または生体内で T 細胞応答をもたらすべきであるので、抗原のアミノ酸配列中にエピトープが存在することが必須である。

10

【0091】

基本的に、MHC 分子に結合できるあらゆるペプチドが、T 細胞エピトープとして機能してもよい。生体外または生体内 T 細胞応答誘導のための必要条件是、対応する TCR がある T 細胞の存在、およびこの特定のエピトープに対する免疫寛容の不在である。

20

【0092】

したがって、TAA は、腫瘍ワクチン開発のための出発点である。TAA を同定し特性決定する方法は、患者または健常者から単離され得る CTL の使用に基づき、またはそれらは、腫瘍および正常組織間の差次的転写プロファイル、または差次的ペプチド発現パターンの作成に基づく。

【0093】

しかし、腫瘍組織またはヒト腫瘍細胞系で過剰発現され、またはこのような組織または細胞系で選択的に発現される遺伝子の同定は、免疫療法においてこれらの遺伝子から転写される抗原の使用に関する、正確な情報を提供しない。これは、これらの抗原のエピトープの個々の亜集団のみが、このような用途に適するためであり、その理由は、対応する TCR がある T 細胞が存在しなくてはならず、この特定のエピトープに対する免疫寛容が不在または最小でなくてはならないからである。したがって本発明の非常に好ましい実施形態では、それに対する機能性および / または増殖性 T 細胞がある、過剰にまたは選択的に提示されるペプチドのみを選択することが、重要である。このような機能性 T 細胞は、特異的抗原による刺激時にクローン増殖し得てエフェクター機能を果たすことができる T 細胞（「エフェクター T 細胞」）と定義される。

30

【0094】

本発明による TCR および抗体の場合、基礎となるペプチドの免疫原性は二次的である。本発明による TCR および抗体では、提示が決定的要素である。

40

【0095】

T ヘルパー細胞は、抗腫瘍免疫において、CTL のエフェクター機能を統合する上で重要な役割を果たす。T_{H1} 型の T ヘルパー細胞応答を始動する T ヘルパー細胞エピトープは、CD8 陽性キラー T 細胞のエフェクター機能を支持し、それは、それらの細胞表面に腫瘍関連ペプチド / MHC 複合体を提示する腫瘍細胞に向けられた、細胞傷害機能を含む。このようにして腫瘍関連 T ヘルパー細胞ペプチドエピトープは、単独で、またはその他の腫瘍関連ペプチドとの組み合わせで、抗腫瘍免疫応答を刺激するワクチン組成物の活性医薬品成分の役割を果たし得る。

【0096】

本発明者らは、CLL 患者において頻繁かつ排他的に検出される、リガンドーム由来腫

50

瘍関連抗原 (LiTAA) の新規カテゴリーを同定した。対応するHLAリガンド (LiTAP) の特異的免疫認識は、CLL患者で排他的に観察され、HLA拘束性提示の出現頻度との直接相関を顕著に示す。さらに、33人のCLL患者の後向き生存分析は、CLL患者におけるLiTAP - 特異的免疫応答と、改善された全生存期間との可能な関連性を示した。

【0097】

さらなるがんに対する用途は、以下の本発明によるペプチドのタンパク質の説明で開示される。

【発明を実施するための形態】

【0098】

本明細書の用法では、別段の記載がない限り、全ての用語は下述のとおり定義される。

【0099】

「ペプチド」という用語は、典型的に、隣接するアミノ酸の α -アミノ基とカルボニル基の間のペプチド結合によって互いに連結する、一連のアミノ酸残基を命名するために、本明細書で使用される。ペプチドは、好ましくは9アミノ酸長であるが、8アミノ酸長程度に短く、10、11、12、13または14アミノ酸長であり得て、MHCクラスIIペプチドの場合、それらは15、16、17、18、19または20アミノ酸長であり得る。

【0100】

さらに「ペプチド」という用語は、典型的に、隣接するアミノ酸の α -アミノおよびカルボニル基の間のペプチド結合によって互いに連結する、一連のアミノ酸残基の塩を含むものとする。好ましくは、塩は、例えば、塩化物または酢酸塩 (トリフルオロ酢酸塩) などの、ペプチドの薬学的に許容可能な塩である。

【0101】

「ペプチド」という用語は、「オリゴペプチド」を含むものとする。「オリゴペプチド」という用語は、典型的に、隣接するアミノ酸の α -アミノ基とカルボニル基の間のペプチド結合によって互いに連結する、一連のアミノ酸残基を命名するために、本明細書で使用される。オリゴペプチドの長さは、その中で正しいエピトープまたはエピトープが保持されれば、本発明には重要でない。オリゴペプチドは、典型的に、長さが約30アミノ酸残基未満であり、長さが約15アミノ酸を超える。

【0102】

「本発明のペプチド」という用語は、上で定義されるような、配列番号1～配列番号225、配列番号527～配列番号551または配列番号552～配列番号1016に記載のペプチドからなり、またはそれを含んでなるペプチドを含むものとする。

【0103】

「ポリペプチド」という用語は、典型的に、隣接するアミノ酸の α -アミノおよびカルボニル基の間のペプチド結合によって互いに連結する、一連のアミノ酸残基を指す。正しいエピトープが保持されれば、ポリペプチドの長さは、本発明には重要でない。ペプチドまたはオリゴペプチドという用語とは対照的に、ポリペプチドという用語は、約30を超えるアミノ酸残基を含有する分子を指すことが意図される。

【0104】

このような分子をコードする、ペプチド、オリゴペプチド、タンパク質またはポリヌクレオチドは、免疫応答を誘導する能力があれば「免疫原性」である (したがって本発明内における「免疫原」である)。本発明では、免疫原性は、より具体的には、T細胞応答を誘導する能力と定義される。したがって「免疫原」は、免疫応答を誘導する能力がある分子であり、本発明では、T細胞応答を誘導する能力がある分子である。別の態様では、免疫原は、それに対する特異的抗体またはTCRを生じさせるのに使用される、ペプチド、ペプチドとMHCの複合体、オリゴペプチド、および/またはタンパク質であり得る。

【0105】

クラスI T細胞「エピトープ」は、クラスI MHC受容体に結合する短いペプチド

10

20

30

40

50

を要して、三成分複合体（MHCクラスⅠα鎖、β-2-ミクログロブリン、およびペプチド）を形成し、それは、適切な親和性でMHC/ペプチド複合体に結合する適合T細胞受容体を保有するT細胞によって、認識され得る。MHCクラスⅠ分子へのペプチド結合は、典型的に8～14アミノ酸長であり、最も典型的には9アミノ酸長である。

【0106】

ヒトには、MHCクラスⅠ分子（ヒト白血球抗原（HLA）ともまた称されるヒトのMHC分子）をコードする、3つの異なる遺伝子座、HLA-A、HLA-B、およびHLA-Cがある。HLA-A*01、HLA-A*02、およびHLA-B*07は、これらの遺伝子座から発現され得る、異なるMHCクラスⅠ対立遺伝子の例である。

【0107】

表7：HLA-A*02の発現頻度Fおよび最も頻度の高いHLA-DR血清型。頻度は、ハーディ・ワインベルグ式、 $F = 1 - (1 - G_f)^2$ を用いて、Mori et al. (Mori M, et al. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. Transplantation. 1997 Oct 15; 64(7): 1017-27) から適応された米国人母集団におけるハプロタイプ頻度 G_f から推定される。連鎖不均衡のために、A*02と特定のHLA-DR対立遺伝子との組み合わせは、それらの単一頻度から予測されるよりも、豊富でありまたは低頻度であるかもしれない。詳細については、Chanock et al. (S. J. Chanock, et al (2004) HLA-A, -B, -Cw, -DQA1 and DRB1 in an African American population from Bethesda, USA Human Immunology, 65: 1223-1235) を参照されたい。

【表7】

HLA対立遺伝子	北米部分母集団内のHLA*02およびHLA-DR血清型発現頻度			
	白人米国人	アフリカ系米国人	アジア系米国人	ラテン系米国人
A*02	49.1%	34.1%	40.2%	48.3%
DR1	19.4%	13.3%	6.8%	15.3%
DR2	28.2%	29.8%	30.8%	21.2%
DR3	20.6%	24.8%	9.2%	15.2%
DR4	30.7%	11.1%	28.6%	36.8%
DR5	23.3%	31.1%	30.0%	20.0%
DR6	36.7%	33.7%	25.1%	31.1%
DR7	24.8%	19.2%	13.4%	20.2%
DR8	5.7%	12.1%	12.7%	18.6%
DR9	3.1%	5.8%	18.6%	2.1%

【0108】

したがって治療および診断目的では、いくつかの異なるHLAクラスⅡ受容体と適切な親和性で結合するペプチドが、非常に望ましい。いくつかの異なるHLAクラスⅡ分子に結合するペプチドは、乱交雑バインダーと称される。

【0109】

本明細書の用法では、DNA配列への言及は、一本鎖および二本鎖DNAの双方を含む。したがって、特異的配列は、文脈上明らかに別の意味が示唆されない限り、このような配列の一本鎖DNA、このような配列とその補体との二本鎖（二本鎖DNA）、およびこのような配列の補体を指す。「コード領域」という用語は、その天然ゲノム環境内で、遺伝子の発現産物を天然にまたは正常にコードする遺伝子の部分、すなわち、遺伝子の天然発現産物を生体内でコードする領域を指す。

【0110】

コード領域は、非変異型（「正常」）、変異型または改変遺伝子に由来し得て、またはDNA合成技術の当業者に周知の方法を使用して実験室で完全に合成された、DNA配列または遺伝子に由来しさえする。

【0111】

「ヌクレオチド配列」という用語は、デオキシリボヌクレオチドのヘテロ重合体を指す。

【0112】

特定のペプチド、オリゴペプチド、またはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、天然起源であってもよく、またはそれらは合成的に構築されてもよい。一般に、本発明のペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質をエンコードするDNA断片は、cDNAフラグメントと短いオリゴヌクレオチドリンカーから構築され、またはひと続きのオリゴヌクレオチドから構築されて、微生物またはウイルスオペロンに由来する調節因子を含んでなる、組換え転写単位で発現できる合成遺伝子を提供する。

10

【0113】

本明細書の用法では、「ペプチドをコードする（またはエンコードする）ヌクレオチド」という用語は、それによって配列が発現される生体系と適合性の人工（人造）開始および停止コドンを含むペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を指す。

【0114】

「発現産物」という用語は、遺伝子の、そして遺伝コード縮重に由来してしたがって同一アミノ酸をコードする核酸配列をコードする任意の同等物の、天然翻訳産物である、ポリペプチドまたはタンパク質を意味する。

【0115】

コード配列に言及する場合、「フラグメント」という用語は、その発現産物が、完全コード領域の発現産物と本質的に同一の生物学的機能または活性を保つ、完全未満のコード領域を含んでなるDNAの部分の意味する。

20

【0116】

「DNA断片」という用語は、別々のフラグメントの形態の、またはより大型のDNAコンストラクトの構成要素としての、DNAポリマーを指し、それは、実質的に純粋な、すなわち、混入内在性物質を含まない形態で、例えばクローニングベクターを使用する標準生化学的方法によって、断片およびその構成ヌクレオチド配列を同定、操作、および回収できるようにする量または濃度で、少なくとも1回単離されたDNAに由来する。このような断片は、読み取り枠の形態で提供され、それは、典型的に真核生物遺伝子内に存在する内部非翻訳配列またはイントロンによって、中断されていない。非翻訳DNA配列は、読み取り枠下流に存在してもよく、それはそこでコード領域の操作または発現を妨げない。

30

【0117】

「プライマー」という用語は、短い核酸配列を意味し、それはDNAの1本鎖と対合し得て、DNAポリメラーゼがそこでデオキシリボヌクレオチド鎖合成を開始する、遊離3'-OH末端を提供する。

【0118】

「プロモーター」という用語は、転写を開始するためのRNAポリメラーゼ結合に関与する、DNAの領域を意味する。

【0119】

40

「単離」という用語は、物質が、その元の環境（例えばそれが天然起源であれば、天然環境）から取り出されることを意味する。例えば、生きている動物に存在する天然ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然システムで共存する物質の一部または全部から分離された同一ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。このようなポリヌクレオチドは、ベクターの一部であり得ておよび/またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、組成物の一部であり得て、このようなベクターまたは組成物がその天然環境の一部でないという意味で、なおも単離されている。

【0120】

本発明によって開示されるポリヌクレオチド、および組換えまたは免疫原性ポリペプチドは、「精製」形態であってもよい。「精製」という用語は、完全に純粋である必要はな

50

く；むしろ、それは相対的定義であることが意図されて、これらの用語が当業者によって理解されるように、高度に精製された調製物、または部分的にのみ精製された調製物を含み得る。例えば、cDNAライブラリーから単離された個々のクローンは、電気泳動的に均一に、従来法で精製されている。少なくとも1桁、好ましくは2または3桁、より好ましくは4または5桁への、出発原料または天然物質の精製が、明示的に検討される。さらに、重量基準で、好ましくは99.999%、または少なくとも99.99%または99.9%；さらに望ましくは99%以上の純度を有する、特許請求されるポリペプチドが、明示的に検討される。

【0121】

本発明によって開示される核酸およびポリペプチド発現産物、ならびにこのような核酸および/またはこのようなポリペプチドを含有する発現ベクターは、「富化形態」であってもよい。本明細書の用法では、「富化」という用語は、(例えば)その天然濃度の少なくとも約2、5、10、100、または1000倍の物質濃度を意味し、有利には重量基準で0.01%、好ましくは重量基準で少なくとも約0.1%である。重量基準で約0.5%、1%、5%、10%、および20%の富化調製物もまた、検討される。本発明を構成する、配列、コンストラクト、ベクター、クローン、およびその他の物質は、有利には、富化または単離形態であり得る。

【0122】

「活性フラグメント」という用語は、単独で、または任意選択的に適切なアジュバントと共に、例えば、ウサギまたはマウスなどのそしてまたヒトを含む哺乳類などの動物に投与されると、免疫応答を生じるフラグメント(すなわち免疫原性を有する)を意味し、このような免疫応答は、ヒトなどのレシピエント動物におけるT細胞応答を刺激する形態を取る。代案としては、「活性フラグメント」はまた、生体外T細胞応答を誘導するのに使用されてもよい。

【0123】

本明細書の用法では、ポリペプチドとの関連で使用される場合、「部分」、「断片」、および「フラグメント」という用語は、アミノ酸残基などの連続する残基の配列を指し、その配列は、より大型の配列の部分集合を形成する。例えば、ポリペプチドが、トリプシンまたはキモトリプシンなどの一般的エンドペプチダーゼのいずれかによって処理されるのであれば、このような処理から得られるオリゴペプチドは、出発ポリペプチドの部分、断片またはフラグメントに相当するであろう。ポリヌクレオチドに関して使用される場合、これらの用語は、エンドヌクレアーゼのいずれかによる前記ポリヌクレオチドの処理によって生じる生成物を指す。

【0124】

本発明によると、配列に言及する場合、「同一性百分率」または「パーセント同一」という用語は、比較される配列(「比較配列」と)、記載または特許請求される配列(「参照配列」と)とのアライメント後に、配列が、特許請求または記載される配列と比較されることを意味する。次に同一性百分率は、次式に従って判定される：

$$\text{同一性百分率} = 100 [1 - (C/R)]$$

式中、Cは、参照配列と比較される配列との間のアライメント長にわたる、参照配列と比較配列の間の差異の数であり、

(i) 比較配列中に対応する整列塩基またはアミノ酸を有しない、参照配列中の各塩基またはアミノ酸、および

(ii) 参照配列中の各ギャップ、および

(iii) 比較配列中の整列塩基またはアミノ酸と異なる、参照配列中の各整列塩基またはアミノ酸が、差異を構成して、

(iiii) アライメントは、整合配列の1位から開始しなくてはならず；

Rは、比較配列とのアライメント長にわたる参照配列中の塩基またはアミノ酸の数であり、参照配列中に生じるあらゆるギャップも塩基またはアミノ酸として数えられる。

【0125】

比較配列とそれに対して同一性百分率が上のように計算される参照配列との間に、特定の最小同一性百分率とほぼ同一のまたはそれ以上のアライメントが存在すれば、その中に上記のように計算された同一性百分率が特定の同一性百分率未満であるアライメントが存在したとしても、比較配列は、参照配列との特定の最小同一性百分率を有する。

【0126】

本明細書で開示される元の（未修飾）ペプチドは、特に明記されない場合は、ペプチド鎖内の異なる、おそらくは選択的な部位における、1つまたは複数の残基の置換によって修飾され得る。好ましくはこれらの置換は、アミノ酸鎖の末端に位置する。このような置換は、保存的性質であってもよく、例えば、疎水性アミノ酸が別の疎水性アミノ酸によって置換されるなど、構造および特徴の類似したアミノ酸によってアミノ酸が置換される。さらにより保存的な置換は、ロイシンのイソロイシンによる置換などの、同一または類似サイズおよび化学的性質のアミノ酸の置換である。天然起源相同タンパク質ファミリーの配列多様性の研究では、特定のアミノ酸置換は、他よりも耐容されることが多く、これらは、元のアミノ酸とその置換物の間のサイズ、電荷、極性、および疎水性の類似性との相関を示すことが多く、これが「保存的置換」の定義の基礎である。

10

【0127】

保存的置換は、本明細書では、以下の5つのグループの1つの中の交換として定義される：グループ1 - 小型脂肪族、非極性またはわずかに極性の残基（Ala、Ser、Thr、Pro、Gly）；グループ2 - 極性の負に帯電した残基およびそれらのアミド（Asp、Asn、Glu、Gln）；グループ3 - 極性の正に帯電した残基（His、Arg、Lys）；グループ4 - 大型脂肪族非極性残基（Met、Leu、Ile、Val、Cys）；およびグループ5 - 大型芳香族残基（Phe、Tyr、Trp）。

20

【0128】

より保存的でない置換は、アラニンのイソロイシン残基による置換などの、類似した特徴を有するがサイズがいくらか異なる別のアミノ酸による置換を伴うかもしれない。高度に非保存的な置換は、酸性アミノ酸による極性アミノ酸の置換、または塩基性でさえあるアミノ酸の置換を伴うかもしれない。しかし化学効果は完全に予測可能でなく、遊離基置換は単純な化学的原理からは予測できない偶然の効果をもたらす可能性があるため、このような「過激な」置換でも、潜在的に無効であるとして却下し得ない。

【0129】

もちろんこのような置換には、通常のL - アミノ酸以外の構造体が関与してもよい。したがってD - アミノ酸が、本発明の抗原性ペプチドに通常見られるL - アミノ酸を置換するかもしれない、依然として本明細書の開示に包含される。さらに非標準R基（すなわち、天然タンパク質の通常の20個のアミノ酸に見られる以外のR基）を保持するアミノ酸もまた置換目的で使用されて、本発明による免疫原および免疫原性ポリペプチドが製造されてもよい。

30

【0130】

2つ以上の位置における置換が、以下に定義されるように実質的に同等またはそれ以上の抗原活性のあるペプチドをもたらすことが発見された場合、これらの置換の組み合わせを試験して、置換の組み合わせが、ペプチドの抗原性に相加または相乗効果をもたらすかどうか判定される。最大で、ペプチド内の4つ以下の位置が同時に置換される。

40

【0131】

本発明のペプチドは、最大4個のアミノ酸によって伸長させ得て、すなわち4：0～0：4の間のあらゆる組み合わせで、どちらかの末端に1、2、3または4個のアミノ酸が付加され得る。

【0132】

本発明による伸長の組み合わせは、表8から示され得る。

【表 8】

C末端	N末端
4	0
3	0または1
2	0または1または2
1	0または1または2または3
0	0または1または2または3または4
N末端	C末端
4	0
3	0または1
2	0または1または2
1	0または1または2または3
0	0または1または2または3または4

10

【0133】

伸長のためのアミノ酸は、元のタンパク質配列のペプチドまたは任意のその他のアミノ酸であり得る。伸長を利用して、ペプチドの安定性または溶解度を高め得る。

【0134】

「T細胞応答」という用語は、生体外または生体内でペプチドによって誘導される、エフェクター機能の特異的増殖および活性化を意味する。MHCクラスI拘束性CTLでは、エフェクター機能は、ペプチドパルス、ペプチド前駆体パルスまたは天然ペプチド提示標的細胞の溶解；好ましくはペプチドによって誘導されるインターフェロン- γ 、TNF- α 、またはIL-2であるサイトカインの分泌；好ましくはペプチドによって誘導されるグランザイムまたはパーフォリンであるエフェクター分子の分泌；または脱顆粒であっ

20

【0135】

好ましくは、本発明によるペプチドに特異的なCTLを置換ペプチドについて試験する場合、置換ペプチドが背景に対して最大溶解増大の半分を達成するペプチド濃度は、約1 mM以下、好ましくは約1 μ M以下、より好ましくは約1 nM以下、さらにより好ましくは約100 pM以下、最も好ましくは約10 pM以下である。置換ペプチドが、2人以上、少なくとも2人、より好ましくは3人の個人からのCTLによって認識されることもまた好ましい。

【0136】

したがって本発明のエピトープは、天然起源腫瘍関連または腫瘍特異的エピトープと同一であってもよく、またはそれらが実質的に同一の抗原活性を有しさえすれば、4つ以下の残基が参照ペプチドと異なるエピトープを含んでもよい。

30

【0137】

免疫応答の刺激は、宿主免疫系によって外来性として認識された抗原の存在に依存する。腫瘍関連抗原の存在の発見は、今や、宿主の免疫系を利用して、腫瘍成長に介入する可能性を高めた。免疫系の体液性および細胞性アームの双方を活用する様々な機構が、がん免疫療法のために目下探索されている。

【0138】

細胞性免疫応答の特定の要素は、腫瘍細胞を特異的に認識して破壊する能力がある。腫瘍浸潤性細胞集団からの、または末梢血からの細胞傷害性T細胞(CTL)の単離は、がんに対する自然免疫防御において、このような細胞が重要な役割を果たすことを示唆する。特に、主要組織適合性複合体(MHC)を保有して、細胞質ゾル内に位置するタンパク質または欠陥リボソーム産物(DRIPS)に由来する、通常は8~12残基のペプチドのクラスI分子を認識するCD8陽性T細胞が、この応答において重要な役割を果たす。ヒトのMHC分子はまた、ヒト白血球抗原(HLA)とも称される。

40

【0139】

MHCクラスI分子は、主に内在性の細胞質または核タンパク質、DRIPS、およびより大型のペプチドのタンパク質分解的切断から得られる、ペプチドを提示する、核を有する大多数の細胞上に見られる。しかし、エンドソーム区画または外来性起源に由来するペプチドもまた、MHCクラスI分子上に頻繁に見られる。この非古典的様式のクラスI

50

提示は、文献中で交差提示と称される。

【0140】

C D 8 および C D 4 依存性のどちらのタイプの応答も、共同して相乗的に抗腫瘍効果に寄与するので、C D 8 陽性 C T L (M H C クラス I 分子) または C D 4 陽性 C T L (M H C クラス I I 分子) のどちらかによって認識される腫瘍関連抗原の同定および特性解析は、腫瘍ワクチンの開発において重要である。したがってどちらかのクラスの M H C 複合体へのペプチド結合を含有するペプチド組成物を提供することが、本発明の目的である。

【0141】

がん治療に関連する重篤な副作用および費用を考慮すると、より良い予後診断法および診断法がぜひとも必要である。したがってがん全般、特に C L L のための生物マーカーに相当するその他の要素を同定する必要性がある。さらにがん全般、特に C L L の治療法で使用され得る要素を同定する必要性がある。

10

【0142】

本発明は、本発明のペプチドを過剰にまたは排他的に提示する、好ましくは C L L である、がん / 腫瘍を治療するのに有用なペプチドを提供する。これらのペプチドは、原発性ヒト C L L サンプル上で、H L A 分子によって天然に提示されることが、質量分析法によって示された。

【0143】

ペプチドがそれに由来する起源遺伝子 / タンパク質 (「完全長タンパク質」または「基礎タンパク質」とも称される) は、正常組織と比較して、病的 (例えばがん性) 組織で高度に過剰発現されることが示された。本発明との関連で「正常組織」は、起源遺伝子の高度な腫瘍関連性を実証する、特に健常ドナーに由来する血液サンプル、そして血液細胞亜集団、特に白血球細胞を意味するものとする (実施例 2、および図 2 を参照されたい)。さらに、ペプチドそれ自体は、腫瘍組織上で強く過剰提示されるが、正常組織ではそうではなく、本発明に関して「腫瘍組織」は、C L L に罹患している患者に由来する血液サンプル、および血液細胞亜集団、特に白血球細胞を意味するものとする (実施例 3 および図 3 を参照されたい)。

20

【0144】

H L A 結合ペプチドは、免疫系、具体的には T リンパ球 / T 細胞によって、認識され得る。T 細胞は、例えば、それらの基礎タンパク質に由来する、本発明のペプチドを提示する細胞などの認識された H L A / ペプチド複合体を提示する細胞を破壊し得る。

30

【0145】

本発明のペプチドは、T 細胞応答を刺激する能力がありおよび / または過剰提示されることが示されており、したがって本発明に従って、抗体および / または T C R、特に s T C R の製造のために使用され得る (実施例 4 および図 4 を参照されたい)。さらに、ペプチドは、それぞれの M H C と複合体化した場合、同様に、抗体および / または T C R、特に本発明による T C R 製造のために利用され得る。それぞれの方法は、当業者に良く知られており、それぞれの参考文献にもまた見られる。したがって本発明のペプチドは、それによって腫瘍細胞を破壊し得る、患者における免疫応答を生じさせるのに有用である。患者における免疫応答は、理想的には免疫原性を増強する薬剤 (すなわちアジュバント) との組み合わせで、記載されるペプチド、または適切な前駆体 (例えば、伸長ペプチド、タンパク質、またはそれらのペプチドをコードする核酸) を患者に直接投与することで、誘導され得る。本発明の標的ペプチドは、正常組織上では同等のコピー数で提示されないもので、このような治療的ワクチン接種から生じる免疫応答は、腫瘍細胞に対して高度に特異的であることが予測され得て、患者の正常細胞に対する望まれない自己免疫反応のリスクを防止する。

40

【0146】

「医薬組成物」は、医学的状況においてヒトへの投与に適する組成物である。好ましくは、前記医薬組成物は無菌であり、G M P ガイドラインに準拠して製造される。

【0147】

50

医薬組成物は、遊離形態または薬学的に許容可能な塩の形態のどちらかのペプチドを含んでなる（上記もまた参照されたい）。本明細書の用法では、「薬学的に許容可能な塩」は、開示されたペプチドの誘導体を指し、ペプチドは、薬剤の酸性または塩基性塩を作成することで修飾される。例えば、酸性塩は、適切な酸との反応を伴って、遊離塩基（典型的にその中で中性形態の薬剤が中性 - NH_2 基を有する）から調製される。酸性塩を調製するための適切な酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸、ならびに例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸リン酸などの無機酸の双方が挙げられる。逆に、ペプチド上に存在してもよい酸部分の塩基性塩の調製物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミンなどの薬学的に許容可能な塩基を用いて調製される。

10

【0148】

特に好ましい一実施形態では、医薬組成物は、酢酸（酢酸塩）、トリフルオロ酢酸または塩酸（塩化物）の塩として、ペプチドを含んでなる。

【0149】

がんを治療するために有用であるのに加えて、本発明のペプチドは、診断法としてもまた有用である。ペプチドはCLL（白血病（leukemia））から作成されたので、そしてこれらのペプチドは、（白血球のような）正常組織には存在せずまたはより低レベルで存在すると判定されたので、これらのペプチドを利用してがんの存在が診断され得る。

20

【0150】

特許請求されるペプチドの血液サンプル中の存在は、がん診断において病理学者を補佐し得る。抗体、質量分析法またはその他の当該技術分野で公知の方法の手段による特定のペプチドの検出は、サンプルが悪性または概して病的であることを病理学者に告げ得て、またはCLLの生物マーカーとして利用（used）され得る。ペプチド基の存在は、病的組織の分類または下位分類を可能にし得る。

【0151】

患部組織検体上のペプチドの検出は、特にTリンパ球が作用機序に関与することが知られておりまたは予測される場合に、免疫系が関与する治療法の利点を判定できるようにする。MHC発現の喪失は、それによって感染悪性細胞が免疫監視を逃れる、十分に説明された機序である。したがってペプチドの存在は、この機序が、分析した細胞によって活用されていないことを示す。

30

【0152】

本発明のペプチドは、ペプチドまたはMHC分子と複合体化したペプチドに対するT細胞応答または抗体応答などの、これらのペプチドに対するリンパ球応答を分析するのに使用されるかもしれない。これらのリンパ球応答は、さらなる治療ステップを決定するための予後マーカーとして使用され得る。これらの応答はまた、例えば、タンパク質、核酸、自己材料のワクチン接種や、リンパ球の養子免疫伝達などの異なる手段によるリンパ球応答の誘導を目指す、免疫療法アプローチにおける代理マーカーとして使用され得る。遺伝子治療の設定では、副作用の評価において、ペプチドに対するリンパ球応答が考慮され得る。リンパ球応答のモニタリングはまた、例えば移植片対宿主病および宿主対移植片病の検出など、移植治療の経過観察検査のための有益な手段かもしれない。

40

【0153】

本発明のペプチドを使用して、MHC / ペプチド複合体に対する特異的抗体が作成され開発され得る。これらは、毒素または放射性物質を患部組織に標的化する治療法のために、使用され得る。これらの抗体の別の用途は、PETなどのイメージング目的の放射性核種の患部組織への標的化であり得る。この用途は、小規模な転移の検出、または病的組織のサイズと正確な位置確認の判定を助け得る。

【0154】

50

したがってHLA拘束性抗原と複合体化したヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIと特異的に結合する、組換え抗体を製造する方法を提供することが、本発明のさらなる態様であり、方法は、前記ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIを発現する細胞を含んでなる、遺伝子操作された非ヒト哺乳類を、前記HLA拘束性抗原と複合体化した可溶性形態のMHCクラスIまたはII分子によって免疫化するステップと；前記非ヒト哺乳類の抗体産生細胞から、mRNA分子を単離するステップと；前記mRNA分子によってコードされるタンパク質分子を提示するファージディスプレイライブラリーを作成するステップと；前記ファージディスプレイライブラリーから、少なくとも1つのファージを単離するステップとを含んでなり、前記少なくとも1つのファージは、前記HLA拘束性抗原と複合体化した前記ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIと特異的に結合する、前記抗体を提示する。

10

【0155】

HLA拘束性抗原と複合体化したヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIと特異的に結合する抗体を提供することも、本発明のさらなる態様であり、抗体は、好ましくは、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、二重特異性抗体および/またはキメラ抗体である。

【0156】

本発明のさらに別の態様は、HLA拘束性抗原と複合体化したヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIと特異的に結合する、前記抗体を製造する方法に関し、方法は、前記ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIを発現する細胞を含んでなる、遺伝子操作された非ヒト哺乳類を、前記HLA拘束性抗原と複合体化した可溶性形態のMHCクラスIまたはII分子によって免疫化するステップと；前記非ヒト哺乳類の抗体産生細胞から、mRNA分子を単離するステップと；前記mRNA分子によってコードされるタンパク質分子を提示するファージディスプレイライブラリーを作成するステップと；前記ファージディスプレイライブラリーから、少なくとも1つのファージを単離するステップとを含んでなり、前記少なくとも1つのファージは、前記HLA拘束性抗原と複合体化した前記ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIまたはIIと特異的に結合可能な前記抗体を提示する。このような抗体および一本鎖クラスI主要組織適合性複合体を製造するそれぞれの方法、ならびにこれらの抗体を製造するためのその他のツールは、本発明の目的で、全てその内容全体を参照によって明示的に援用する、国際公開第号パンフレット03/068201、国際公開第号パンフレット2004/084798、国際公開第号パンフレット01/72768、国際公開第号パンフレット03/070752、およびCohen CJ, et al. Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions. J Mol Recognit. 2003 Sep-Oct; 16(5): 324-32. ; Denkberg G, et al. Selective targeting of melanoma and APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma differentiation antigen. J Immunol. 2003 Sep 1; 171(5): 2197-207; およびCohen CJ, et al. Direct phenotypic analysis of human MHC class I antigen presentation: visualization, quantitation, and in situ detection of human viral epitopes using peptide-specific, MHC-restricted human recombinant antibodies. J Immunol. 2003 Apr 15; 170(8): 4349-61で開示される。

20

30

40

50

【0157】

好ましくは、抗体は、20ナノモル濃度未満、好ましくは10ナノモル濃度未満の結合親和性で複合体に結合し、それは本発明の文脈で「特異的」と見なされる。

【0158】

特異的ペプチドMHC複合体を認識する可溶性T細胞受容体を製造する方法を提供することもまた、本発明のさらなる態様である。このような可溶性T細胞受容体は、特異的T細胞クローンから生じ得て、それらの親和性は、相補性決定領域を標的とする変異誘発によって増大させ得る。T細胞受容体の選択目的で、ファージディスプレイが利用され得る（米国特許2010/0113300第号明細書、Liddy N, et al. Monoclonal TCR-redirceted tumor cell killing. Nat Med 2012 Jun; 18(6): 980-987）。ファージディスプレイにおいて、および薬剤としての実用において、T細胞受容体を安定化する目的で、例えば、非天然ジスルフィド結合、その他の共有結合（一本鎖T細胞受容体）、または二量体化ドメインによって、 α と β 鎖が連結され得る（Boulter JM, et al. Stable, soluble T-cell receptor molecules for crystallization and therapeutics. Protein Eng 2003 Sep; 16(9): 707-711.; Card KF, et al. A soluble single-chain T-cell receptor IL-2 fusion protein retains MHC-restricted peptide specificity and IL-2 bioactivity. Cancer Immunol Immunother 2004 Apr; 53(4): 345-357; およびWillcox BE, et al. Production of soluble alphabeta T-cell receptor heterodimers suitable for biophysical analysis of ligand binding. Protein Sci 1999 Nov; 8(11): 2418-2423を参照されたい）。T細胞受容体は、標的細胞上で特定機能を発揮させるために、毒素、薬剤、サイトカイン（米国特許第2013/0115191号明細書を参照されたい）、抗CD3ドメインのようなエフェクター細胞漸増ドメインなどに、連結させ得る。さらにそれは、養子免疫伝達のために使用されるT細胞内で発現させ得る。

【0159】

さらなる情報は、国際公開第2004/033685A1号パンフレットおよび国際公開第2004/074322A1号パンフレットにある。TCRの組み合わせは、国際公開第2012/056407A1号パンフレットに記載される。さらなる製造法は、国際公開第2013/057586A1号パンフレットで開示される。

【0160】

さらに、それらを使用して、生検サンプルに基づく病理学者のがん診断が確認され得る。

【0161】

過剰提示ペプチドを選択するために、中央値サンプル提示ならびに反復試験変動を示す、提示プロファイルが計算される。プロファイルは、関心のある腫瘍実体のサンプルを正常なサンプルのベースラインに並置させる。次に、線形混合効果モデルのp値を計算して（J. Pinheiro, et al. The nlme Package: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. 2007）、誤検出率によって複数試験について補正する（Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), Vol. 57 (No. 1): 289-300, 1995）ことで、これ

らの各プロファイルは、過剰提示スコアに統合され得る。

【0162】

質量分析法によるHLAリガンドの同定と相対的定量化のために、衝撃凍結サンプルからのHLA分子が精製されて、HLA関連ペプチドが単離された。単離ペプチドが分離され、オンラインナノエレクトロスプレーイオン化(nanoESI)液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)実験によって配列が同定された。得られたペプチド配列は、CLLサンプルから記録された天然TUMAPの断片化パターンを、同一配列の対応する合成参照ペプチドの断片化パターンと比較することで、確認された。ペプチドは、原発性腫瘍のHLA分子のリガンドとして直接、同定されたので、これらの結果は、CLL患者から入手された原発性がん組織上における、同定されたペプチドの天然プロセッシングおよび提示の直接的証拠を提供する。

10

【0163】

発見パイプラインXPRESIDENT(登録商標)v2.1(例えば、その内容全体が参照により本明細書に援用される、米国特許第2013-0096016号明細書を参照されたい)は、いくつかの異なる非がん性組織および臓器と比較した、がん組織上のHLA拘束性ペプチドレベルの直接的相対定量化に基づく、妥当な過剰提示ペプチドワクチン候補の同定と選択を可能にする。これは、独自仕様のデータ解析パイプラインによる獲得LC-MSデータ処理、配列同定のためのアルゴリズム組み合わせ、スペクトルクラスタリング、イオン計数、滞留時間アライメント、電荷状態デコンボリューションと正規化を使用した、無標識示差定量化の開発によって、達成された。

20

【0164】

各ペプチドおよびサンプルの誤差推定値を含む、提示レベルが確立された。非がん性の組織および臓器との比較で、腫瘍組織上で排他的に提示されるペプチド、および腫瘍内で過剰提示されるペプチドが、同定された。

【0165】

CLL組織サンプルに由来するHLAペプチド複合体が精製されて、HLA結合ペプチドが単離され、LC-MSによって分析された(実施例を参照されたい)。本出願に含まれる全てのTUMAPは、このアプローチによって原発性CLLサンプル上で同定され、原発性CLL上におけるそれらの提示が確認された。

【0166】

本出願に含まれる全てのTUMAPは、このアプローチによって原発性CLLサンプル上で同定され、原発性CLL上におけるそれらの提示が確認された。

30

【0167】

複数のCLL腫瘍および正常組織上で同定されたTUMAPは、無標識LC-MSデータのイオン計数を使用して定量化された。方法は、ペプチドのLC-MSシグナル面積が、サンプル中のその存在量に相関すると仮定する。様々なLC-MS実験におけるペプチドの全ての定量的シグナルは、中心傾向に基づいて正規化され、サンプル毎に平均化されて、提示プロファイルと称される棒グラフにマージされた。提示プロファイルは、タンパク質データベース検索、スペクトルクラスタリング、電荷状態デコンボリューション(除電)、および滞留時間アライメント、および正規化のような、異なる解析法を統合する。

40

【0168】

したがって本発明は、配列番号1~配列番号225、配列番号527~配列番号551または配列番号552~配列番号1016からなる群から選択される配列を含んでなるペプチド、または配列番号1~配列番号225、配列番号527~配列番号551または配列番号552~配列番号1016またはそれらの変異体と、少なくとも90%相同的な(好ましくは同一の)それらの変異体に関し、それは基礎完全長ポリペプチドでない前記ペプチドと交差反応するT細胞を誘導する。

【0169】

本発明は、配列番号1~配列番号225、配列番号527~配列番号551または配列番号552~配列番号1024、または配列番号1~配列番号225、配列番号527~

50

配列番号 5 5 1 または配列番号 5 5 2 ~ 配列番号 1 0 1 6 と少なくとも 9 0 % 相同的な（好ましくは同一の）それらの変異体からなる群から選択される配列を含んでなるペプチドにさらに関し、前記ペプチドまたは変異体は、8 ~ 1 0 0、好ましくは 8 ~ 3 0、最も好ましくは 8 ~ 1 4 アミノ酸の全長を有する。

【 0 1 7 0 】

本発明は、ヒト主要組織適合性複合体（MHC）クラス I または II の分子に結合する能力を有する、本発明によるペプチドにさらに関する。

【 0 1 7 1 】

本発明は、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 5 2 7 ~ 配列番号 5 5 1 または配列番号 5 5 2 ~ 配列番号 1 0 1 6 に記載のアミノ酸配列からなり、またはそれから本質的になる、本発明によるペプチドにさらに関する。

10

【 0 1 7 2 】

本発明は、ペプチドが（化学的に）修飾されおよび／または非ペプチド結合を含む、本発明によるペプチドにさらに関する。

【 0 1 7 3 】

本発明は、本発明によるペプチドにさらに関し、ペプチドは、融合タンパク質の一部であり、特に HLA - DR 抗原関連不変鎖（I i）の N 末端アミノ酸を含んでなり、またはペプチドは、例えば樹状細胞特異的抗体などの抗体に（またその中に）融合する。

【 0 1 7 4 】

本発明は、本発明によるペプチドをエンコードする核酸にさらに関するが、ただしペプチドは完全ヒトタンパク質でない。

20

【 0 1 7 5 】

本発明は、DNA、cDNA、PNA、RNA またはそれらの組み合わせである、本発明による核酸にさらに関する。

【 0 1 7 6 】

本発明は、本発明による核酸を発現する能力がある発現ベクターにさらに関する。

【 0 1 7 7 】

本発明は、医療で使用するための、本発明によるペプチド、本発明による核酸、または本発明による発現ベクターにさらに関する。

【 0 1 7 8 】

本発明は、本発明による核酸または本発明による発現ベクターを含んでなる、宿主細胞にさらに関する。

30

【 0 1 7 9 】

本発明は、抗原提示細胞である、本発明による宿主細胞にさらに関する。

【 0 1 8 0 】

本発明は、抗原提示細胞が樹状細胞である、本発明による宿主細胞にさらに関する。

【 0 1 8 1 】

本発明は、記載される宿主細胞を培養するステップと、宿主細胞またはその培養液からペプチドを単離するステップとを含んでなる、本発明によるペプチドを製造する方法にさらに関する。

40

【 0 1 8 2 】

本発明は、CTL を、適切な抗原細胞の表面に発現される抗原負荷ヒトクラス I または II MHC 分子に、前記 CTL を抗原特異的様式で活性化するのに十分な時間にわたり、生体外で接触させるステップを含んでなる、活性化細胞傷害性 T リンパ球（CTL）を製造するインビトロ法にさらに関し、前記抗原は、本発明による任意のペプチドである。

【 0 1 8 3 】

本発明は、十分な量の抗原を抗原提示細胞に接触させることで、前記抗原が、適切な抗原提示細胞の表面に発現されるクラス I または II MHC 分子上に負荷される、記載される方法にさらに関する。

【 0 1 8 4 】

50

本発明は、抗原提示細胞が、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 5 2 7 ~ 配列番号 5 5 1 または配列番号 5 5 2 ~ 配列番号 1 0 1 6 を含有する前記ペプチドを発現する能力がある、発現ベクター、または前記変異アミノ酸配列を含んでなる、本発明による方法にさらに関する。

【 0 1 8 5 】

本発明は、記載されるアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する細胞を選択的に認識する、本発明による方法によって製造される、活性化細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) にさらに関する。

【 0 1 8 6 】

本発明は、本発明による有効数の細胞傷害性 T リンパ球 (C T L) を患者に投与するステップを含んでなる、本発明による任意のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する標的細胞を患者において死滅させる方法にさらに関する。

【 0 1 8 7 】

本発明は、薬剤としての、または薬剤の製造における、本発明による任意のペプチド、本発明による核酸、本発明による発現ベクター、本発明による細胞、または本発明による活性化細胞傷害性 T リンパ球の使用にさらに関する。

【 0 1 8 8 】

本発明は、薬剤がワクチンである、本発明による使用にさらに関する。

【 0 1 8 9 】

本発明は、薬剤ががんに対して有効である、本発明による使用にさらに関する。

【 0 1 9 0 】

本発明は、前記がん細胞が C L L 細胞またはその他の非固形腫瘍細胞である、本発明による使用にさらに関する。

【 0 1 9 1 】

本発明は、C L L の予後診断で使用され得る、特定のマーカートンパク質および生物マーカーにさらに関する。

【 0 1 9 2 】

さらに、本発明は、がん治療のための、本発明によって記載されるような新規標的の使用に関する。

【 0 1 9 3 】

「抗体 (単数)」または「抗体 (複数)」という用語は、本明細書では広義に使用され、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の双方を含む。本発明によれば、「抗体」という用語には、所望の特性 (例えば、C L L マーカーポリペプチドの特異的結合、増大したレベルで C L L マーカー遺伝子を発現する C L L (白血病 (l e u k i m e a)) 細胞への毒素送達、および / または C L L マーカーポリペプチドの活性阻害) のいずれかを示しさえすれば、未変性または「完全」免疫グロブリン分子に加えて、これらの免疫グロブリン分子のフラグメントまたはポリマー、および免疫グロブリン分子のヒト化バージョンもまた含まれる。

【 0 1 9 4 】

可能な場合は常に、本発明の抗体は、商業的供給元から購入されてもよい。また本発明の抗体は、周知の方法を使用して作成されてもよい。当業者は、本発明の抗体を作成するために、完全長 C L L マーカーポリペプチドまたはその断片のどちらを使用してもよいことを理解するであろう。本発明の抗体を作成するために使用されるポリペプチドは、天然原料から部分的にまたは完全に精製されてもよく、または組換え D N A 技術を使用して製造されてもよい。

【 0 1 9 5 】

例えば、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 ~ 配列番号 5 4 2 または配列番号 5 4 3 ~ 配列番号 1 0 1 6 ポリペプチドに記載のペプチド、またはその変異体または断片などの本発明によるペプチドをコードする c D N A は、原核細胞 (例えば、細菌) または真核細胞 (例えば、酵母、昆虫、または哺乳類細胞) で発現され得て、その後、組換え

10

20

30

40

50

タンパク質が精製され使用されて、本発明による抗体を作成するのに使用されるＣＬＬマーカーポリペプチドと特異的に結合する、モノクローナルまたはポリクローナル抗体製剤が作成され得る。

【 0 1 9 6 】

当業者は、モノクローナルまたはポリクローナル抗体の２つ以上の異なるセットの作成が、その目的の用途（例えば、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学的検査、生体内イメージング、免疫毒素療法）に必要な特異性および親和性がある抗体を入手する可能性を最大化することを理解するであろう。抗体は、それに対して抗体が使用される目的に従って、既知の方法によりそれらの所望の活性について試験された（例えば、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学的検査、免疫療法など；抗体の作成および試験のさらなるガイダンスについては、例えば、*Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988, new 2nd edition 2013*を参照されたい）。例えば、抗体は、ＥＬＩＳＡアッセイまたはウエスタンブロットで試験されてもよい。それらの最初の生体外特性解析後、治療または生体内診断用途を意図した抗体が、既知の臨床試験法によって試験される。

10

【 0 1 9 7 】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書の用法では、実質的に均質な抗体集団から入手される抗体を指し；すなわち、母集団を構成する個々の抗体は、微量で存在してもよい可能な自然発生的変異を除いて同一である。本明細書では、「モノクローナル抗体」は、それらが所望の拮抗活性を示しさえすれば、その中で重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の種に由来しまたは特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する、抗体中の対応する配列と同一または相同的である一方、鎖の残部が、別の種に由来しまたは別の抗体クラスまたはサブクラスに属する、抗体中の対応する配列と同一または相同的である、「キメラ」抗体、ならびにこのような抗体の断片を特に含む（その内容全体を本明細書に援用する、米国特許第４，８１６，５６７号明細書）。

20

【 0 1 9 8 】

本発明のモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法を使用して調製されてもよい。ハイブリドーマ法では、マウスまたはその他の適切な宿主動物が免疫剤によって典型的に免疫化されて、免疫剤と特異的に結合する抗体を産生するまたは産生できるリンパ球を生じさせる。代案としては、リンパ球は、生体外で免疫化されてもよい。

30

【 0 1 9 9 】

モノクローナル抗体はまた、米国特許第４，８１６，５６７号明細書に記載されるものなどの組換えＤＮＡ法によって作成されてもよい。本発明のモノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を使用して、容易に単離および配列決定され得る（例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子と特異的に結合できる、オリゴヌクレオチドプローブを使用して）。

【 0 2 0 0 】

インビトロ法もまた、一価の抗体を調製するのに適する。抗体フラグメント、特にＦａｂフラグメントを製造するための抗体の消化は、当該技術分野で既知の通例の技術を使用して達成され得る。例えば、消化は、パパインを使用して実施され得る。パパイン消化の例は、国際公開第号パンフレット９４／２９３４８および米国特許第４，３４２，５６６号明細書に記載される。抗体のパパイン消化は、それぞれ単一抗原結合部位があるＦａｂフラグメントと称される２つの同一の抗原結合フラグメントと、残りのＦｃフラグメントとを典型的に生成する。ペプシン処理は、Ｆ（ａｂ'）₂断片およびｐＦｃ'断片をもたらす。

40

【 0 2 0 1 】

抗体フラグメントは、その他の配列に付着するかどうかに関わりなく、フラグメントの活性が非修飾抗体または抗体フラグメントと比較して顕著に変化せずまたは損なわれないという条件で、特定領域または特定アミノ酸残基の挿入、欠失、置換、またはその他の選

50

折された修飾もまた含み得る。これらの修飾は、ジスルフィド結合能力のあるアミノ酸の除去/付加、そのパイオ寿命増大、その分泌特性改変などのいくつかの追加的な特性を提供し得る。いずれにしても、抗体フラグメントは、結合活性、結合領域における結合調節などの生理活性特性を有しなくてはならない。抗体の機能性または活性領域は、タンパク質の特定領域の変異誘発と、それに続く発現と、発現したポリペプチドの試験によって同定されてもよい。このような方法は、当該技術分野の熟練した実務家には容易に分かり、抗体フラグメントをエンコードする核酸の部位特異的変異誘発を含み得る。

【0202】

本発明の抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体をさらに含んでなってもよい。非ヒト（例えばマウス）抗体などのヒト化形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片（抗体のFv、Fab、Fab'またはその他の抗原結合部分配列など）である。ヒト化抗体としては、その中でレシピエントの相補性決定領域（CDR）に由来する残基が、所望の特異性、親和性、および能力を有する、マウス、ラットまたはウサギなどの非ヒト生物種（ドナー抗体）のCDRからの残基によって置換される、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）が挙げられる。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク（FR）残基が、対応する非ヒト残基によって置換される。ヒト化抗体はまた、レシピエント抗体または移入CDRまたはフレームワーク配列のどちらにも見られない、残基を含んでなってもよい。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ典型的に2つの可変領域の実質的に全てを含んでなり、その中では、CDR領域の全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン共通配列のものである。ヒト化抗体は、至適には、典型的にヒト免疫グロブリン定常領域である、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部もまた含んでなる。

【0203】

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当該技術分野で周知である。通常、ヒト化抗体は、非ヒト起源から導入された、1つまたは複数のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、「移入」残基と称されることが多く、それは典型的に「移入」可変領域から得られる。ヒト化は、齧歯類CDR（複数）またはCDR（単数）配列を対応するヒト抗体配列によって置換することで、基本的には実施され得る。したがって、このような「ヒト化」抗体は、キメラ抗体（米国特許第4,816,567号明細書）であり、その中では、実質的に非損傷でないヒト可変領域が、非ヒト生物種からの対応する配列によって置換されている。実際には、ヒト化抗体は典型的にヒト抗体であり、その中では、いくつかのCDR残基と、おそらくはいくつかのFR残基とが、齧歯類抗体中の類似部位に由来する残基によって置換されている。

【0204】

免疫化されると、内在性免疫グロブリン産生の不在下でヒト抗体の完全レパートリーを産生できる、遺伝子組換え動物（例えばマウス）が用いられ得る。例えば、キメラおよび生殖細胞系変異マウスにおける、抗体重鎖連結領域遺伝子のホモ接合型欠失が、内在性抗体産生の完全な阻害をもたらすことが記載されている。このような生殖細胞系変異マウスにおけるヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子アレイの転写は、抗原チャレンジに際してヒト抗体の産生をもたらす。ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリー中でも産生され得る。

【0205】

本発明の抗体は、好ましくは薬学的に許容できる担体中で、対象に投与される。典型的に、製剤を等張にするために、製剤中で適当量の薬理的に許容可能な塩が使用される。薬理的に許容可能な担体の例としては、生理食塩水、リンゲル液、およびデキストロース溶液が挙げられる。溶液のpHは、好ましくは約5～約8、より好ましくは約7～約7.5である。さらなる担体としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックス徐放性製剤が挙げられ、そのマトリックスは、例えば、フィルム、リポソームまたは微粒子などの造形品の形態である。当業者には、例えば、投与される抗体の投与経路および

濃度次第で、特定の担体がより好ましくあってもよいことが明らかであろう。

【0206】

抗体は、注射（例えば、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内）によって、またはその有効形態での血流への送達を確実にする輸液などのその他の方法によって、対象、患者、または細胞に投与され得る。抗体はまた、腫瘍内または腫瘍周囲経路によって投与されて、局所性ならびに全身性の治療効果を発揮してもよい。局所注射または静脈注射が好ましい。

【0207】

抗体を投与するための有効投与量およびスケジュールは、経験的に判定されてもよく、このような測定の実施は、当該技術分野の技術範囲内である。当業者は、投与すべき抗体用量が、例えば、抗体を投与される対象、投与経路、使用される特定の抗体型、および投与されるその他の薬剤次第で変動することを理解するであろう。単独使用される抗体の典型的な1日量は、上述の要素次第で、1日あたり約1 (μg/kg ~ 最大100mg/kg 体重またはそれ以上の範囲であるかもしれない。CLLを治療するための抗体の投与に続いて、CLLに続発する治療用抗体の有効性が、熟練した実務家に良く知られている様々な様式で評価され得る (practitioners secondary to CLL)。

【0208】

本発明の上記の表で言及されるようなペプチド（特にCLLに関連するもの）、ひいてはそれらの基礎ポリペプチドはCLLで高度に発現され、正常細胞ではかなりから極めて低いレベルで発現されるので、APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDC A7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質の発現またはそれらの活性の障害が、好ましくは、CLLを治療または予防するための治療戦略に組み込まれてもよい。

【0209】

アンチセンス療法の原理は、（転写または翻訳を介した）遺伝子発現の配列特異的抑制が、ゲノムDNAまたはmRNAと相補的アンチセンス種との間の細胞内部ハイブリダイゼーションによって、達成されてもよいという仮説に基づく。このようなハイブリッド核酸二本鎖の形成は、標的腫瘍抗原エンコードゲノムDNAの転写、または標的腫瘍抗原mRNAのプロセッシング/輸送/翻訳および/または安定性を妨害する。

【0210】

アンチセンス核酸は、多様なアプローチによって送達され得る。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはアンチセンスRNAは、腫瘍細胞への取り込みを可能にする形態で、（例えば静脈注射によって）対象に直接投与され得る。代案としては、アンチセンスRNA（またはRNAフラグメント）をコードする、ウイルスまたはプラスミドベクターが、生体内で細胞に導入され得る。アンチセンス効果はまた、センス配列によって誘導され得る；しかし表現型変化の程度は、極めて変わりやすい。効果的なアンチセンス療法によって誘導される表現型変化は、例えば、標的mRNAレベル、標的タンパク質レベル、および/または標的タンパク質活性レベルの変化によって評価される。

【0211】

具体例では、アンチセンス遺伝子治療によるCLLマーカー機能の障害は、アンチセンス肺腫瘍マーカーRNAの対象への直接投与によって達成されてもよい。アンチセンス腫瘍マーカーRNAは、任意の標準的な技術によって製造され単離されてもよいが、高効率プロモーター（例えばT7プロモーター）の制御下にあるアンチセンス腫瘍マーカーcD

NAを使用する生体外転写によって、最も容易に製造される。アンチセンス腫瘍マーカーRNAの細胞への投与は、下に記載される直接的な核酸投与法のいずれかによって実施され得る。

【0212】

抗タンパク質抗体または抗タンパク質抗体の一部の細胞内発現を伴う遺伝子治療を使用する、APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質機能を阻害するための代案の戦略。例えば、APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質に特異的に結合して、その生物学的活性を阻害するモノクローナル抗体をコードする遺伝子（または遺伝子フラグメント）が、核酸発現ベクター内で、特異的（例えば、組織または腫瘍特異的）遺伝子制御配列の転写制御下に置かれる。次にベクターは、CLL細胞またはその他の細胞に取り込まれるように対象に投与され、次に細胞は、抗タンパク質抗体を分泌し、それによってそれぞれのポリペプチドの生物学的活性を妨げる。好ましくは、タンパク質は、CLLがん細胞の細胞表面に存在する。

【0213】

対象細胞への外来性DNA投与と取り込み（すなわち、遺伝子変換または形質移入）を含む上述の方法では、本発明の核酸は裸のDNAの形態であり得て、または核酸はCLL腫瘍マーカータンパク質発現を阻害するために、核酸を細胞に送達するベクター内にあり得る。ベクターは、アデノウイルスベクター（Quantum Biotechnologies, Inc. (Laval, Quebec, Canada)などの市販の調製物であり得る。核酸またはベクターの細胞への送達は、多様な機構を介し得る。一実施例として、送達はリポソームを介し得て、リポフェクチン、リポフェクタミン（GIBCO-25 BRL, Inc., Gaithersburg, Md.）、SUPERFECT（Qiagen, Inc. Hilden, Germany）、およびTRANSFECTAM（Promega Biotech, Inc., Madison, Wis. US）などの市販のリポソーム調製物、ならびに当該技術分野で標準的な手順に従って開発されたその他のリポソームが使用される。さらに、本発明の核酸またはベクターは、そのための技術がGenetronics, Inc. (San Diego, US.)から入手できる電気穿孔によって、ならびにSONOPORATION装置（Imarx Pharmaceutical Corp., Tucson, Arizona, US）の手段によって、生体内に送達され得る。

【0214】

一実施例として、ベクター送達は、組換えレトロウイルスゲノムをパッケージし得るレトロウイルスベクター系などのウイルス系を介し得る。次に組換えレトロウイルスを使用して細胞を感染させ、それによって感染細胞に、APOBEC3D、CDK14、RAS

GRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質発現を阻害するアンチセンス核酸が送達され得る。改変核酸を哺乳類細胞に導入する正確な方法は、もちろん、レトロウイルスベクターの使用に限定されない。アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス性(AAV)ベクター、レンチウイルスベクター、偽型レトロウイルスベクターの使用をはじめとするその他の技術が、この手順のために一般的に利用可能である。リポソーム送達および受容体媒介およびその他のエンドサイトーシス機構などの物理的形質導入技術もまた、使用され得る。本発明は、これらのまたはその他の一般に使用される遺伝子導入方法のいずれかと併用され得る。

【0215】

抗体はまた、生体内診断アッセイのために使用されてもよい。通常、抗体は、免疫シンチグラフィ(immunoscintigraphy)を使用して腫瘍が位置確認され得るように、放射性ヌクレオチド(^{111}In 、 ^{99}Tc 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^3H 、 ^{32}P または ^{35}S など)で標識される。一実施形態では、抗体またはそれらの断片は、APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質の2つ以上の標的の細胞外ドメインに結合し、親和性値(Kd)は $1 \times 10 \mu\text{M}$ 未満である。

【0216】

診断用の抗体は、様々なイメージング法による検出に適するプローブで標識されてもよい。プローブ検出法としては、蛍光、光学、共焦点、および電子顕微鏡検査；磁気共鳴イメージングおよび分光法；蛍光透視法、コンピュータ断層撮影および陽電子放出断層撮影が挙げられるが、これに限定されるものではない。適切なプローブとしては、フルオレセイン、ローダミン、エオジン、およびその他のフルオロフォア、放射性同位体、金、ガドリニウム、およびその他のランタニド、常磁性鉄、フッ素18、およびその他の陽電子放出放射性核種が挙げられるが、これに限定されるものではない。さらに、プローブは二官能価または多官能価であってもよく、列挙される方法の1つ以上によって検出可能である。これらの抗体は、前記プローブで直接または間接的に標識されてもよい。特に十分に技術分野で承認されている、プローブの抗体への付着としては、プローブの共有結合、プローブの抗体への組み込み、およびプローブ結合のためのキレート化合物の共有結合が挙げられる。免疫組織化学的検査では、疾患組織サンプルは、新鮮または冷凍であってもよく、またはパラフィン包埋されてホルマリンなどの保存料で固定されてもよい。サンプルを含有する固定または包埋切片は、標識一次抗体および二次抗体と接触されて、抗体を使用して原位置タンパク質発現が検出される。

【0217】

本発明は、配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号543～配列番号1016からなる群から選択される配列を含んでなるペプチド、または配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号54

10

20

30

40

50

3 ~ 配列番号 1 0 1 6 と 9 0 % 相同的なそれらの変異体、または前記ペプチドと交差反応する T 細胞を誘導するそれらの変異体を提供する。

【 0 2 1 8 】

本発明のペプチドは、ヒト主要組織適合性複合体 (M H C) クラス I および / またはクラス II の分子に結合する能力を有する。

【 0 2 1 9 】

本発明では、「相同的」という用語は、2つのアミノ酸配列、すなわちペプチドまたはポリペプチド配列の配列間の同一性の程度(上の同一性百分率を参照されたい)を指す。前述の「相同性」は、比較される配列にわたり、最適条件下でアライメントされた2つの配列を比較することで判定される。このような配列相同性は、例えば Cl u s t a l W アルゴリズムを使用してアライメントを作成することで、計算され得る。一般に利用できる配列解析ソフトウェア、より具体的には、V e c t o r N T I、G E N E T Y X またはその他の分析ツールが、公共データベースによって提供される。

【 0 2 2 0 】

当業者は、特定のペプチドの変異型によって誘導される T 細胞が、ペプチドそれ自体と交差反応できるかどうかを評価できるであろう (F o n g L , e t a l . A l t e r e d p e p t i d e l i g a n d v a c c i n a t i o n w i t h F l t 3 l i g a n d e x p a n d e d d e n d r i t i c c e l l s f o r t u m o r i m m u n o t h e r a p y . P r o c N a t l A c a d S c i U S A . 2 0 0 1 J u l 1 7 ; 9 8 (1 5) : 8 8 0 9 - 1 4 ; Z a r e m b a S , e t a l . I d e n t i f i c a t i o n o f a n e n h a n c e r a g o n i s t c y t o t o x i c T l y m p h o c y t e p e p t i d e f r o m h u m a n c a r c i n o e m b r y o n i c a n t i g e n . C a n c e r R e s . 1 9 9 7 O c t 1 5 ; 5 7 (2 0) : 4 5 7 0 - 7 ; C o l o m b e t t i S , e t a l . I m p a c t o f o r t h o l o g o u s m e l a n - A p e p t i d e i m m u n i z a t i o n s o n t h e a n t i - s e l f m e l a n - A / H L A - A 2 T c e l l c r o s s - r e a c t i v i t y . J I m m u n o l . 2 0 0 6 J u n 1 ; 1 7 6 (1 1) : 6 5 6 0 - 7 ; A p p a y V , e t a l . D e c r e a s e d s p e c i f i c C D 8 + T c e l l c r o s s - r e a c t i v i t y o f a n t i g e n r e c o g n i t i o n f o l l o w i n g v a c c i n a t i o n w i t h M e l a n - A p e p t i d e . E u r J I m m u n o l . 2 0 0 6 J u l ; 3 6 (7) : 1 8 0 5 - 1 4) .

【 0 2 2 1 】

所与のアミノ酸配列の「変異型」によって、本発明者らは、ペプチドが、配列番号 1 ~ 配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6 ~ 配列番号 5 4 2 または配列番号 5 4 3 ~ 配列番号 1 0 1 6 からなる (i n c o n s i s t i n g o f) 所与のアミノ酸配列からなるペプチドと実質的に同様に、HLA 分子となおも結合できるように、(例えば、それらを別の天然アミノ酸残基の側鎖で、またはその他の側鎖で、置換することにより) 例えば、アミノ酸の 1 つまたは 2 つの残基の側鎖が改変されることを意味する。例えばペプチドは、それが H L A - A * 0 2 または - D R などの適切な M H C 分子の結合溝と相互作用して結合する能力を改善せずとも、少なくとも維持するように修飾されてもよく、そのようにしてそれは、活性化 C T L の T C R に結合する能力を改善せずとも、少なくとも維持する。

【 0 2 2 2 】

これらの C T L は、引き続いて細胞と交差反応して、本発明の態様で定義される同族ペプチドの天然アミノ酸配列を含有するポリペプチドを発現する細胞を殺滅し得る。学術文献 (G o d k i n A , e t a l . U s e o f e l u t e d p e p t i d e s e q u e n c e d a t a t o i d e n t i f y t h e b i n d i n g c h a r a c t e r i s t i c s o f p e p t i d e s t o t h e i n s u l i n - d e p e n d e n t d i a b e t e s s u s c e p t i b i l i t y a l l e l e H L A - D Q 8 (D Q 3 . 2) . I n t I m m u n o l . 1 9 9 7 J u n ; 9

(6):905-11)およびデータベース(Rammensee H. et al. SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. Immunogenetics. 1999 Nov; 50(3-4):213-9)から誘導され得るように、HLA結合ペプチドの特定の位置は、典型的に、アンカー残基であり、結合溝を構成するポリペプチド鎖の極性、電気物理的、疎水性、および空間特性によって画定されるHLA受容体の結合モチーフと適合する、コア配列を形成する。したがって当業者は、既知のアンカー残基を維持することで、配列番号1~配列番号225、配列番号226~配列番号542または配列番号543~配列番号1016に記載されるアミノ酸配列を修飾でき、このような変異型が、MHCクラスIまたはII分子に結合する能力を維持するかどうかを判定できる。本発明の変異型は、活性化CTLのTCRに結合する能力を維持して、それは引き続いて細胞と交差反応して、本発明の態様で定義されるような同族ペプチドの天然アミノ酸配列を含有するポリペプチドを発現する細胞を殺滅し得る。

10

【0223】

T細胞受容体との相互作用に実質的に寄与しないアミノ酸残基は、その組み込みが、T細胞反応性に実質的に影響を及ぼさず、関連MHCとの結合を排除しない、別のアミノ酸での置換によって修飾され得る。したがって与えられた但し書きを除いて、本発明のペプチドは、与えられたようなアミノ酸配列またはそれらの部分または変異体を含む、任意のペプチド(本発明者らは、その用語にオリゴペプチドまたはポリペプチドを含める)であってもよい。

20

【0224】

より長いペプチドもまた、適切であってもよい。MHCクラスIEピトープは、通常は8~11アミノ酸長であるが、実際のエピトープを含むより長いペプチドまたはタンパク質から、ペプチドプロセッシングによって作成することも可能である。実際のエピトープ側面に位置する残基は、プロセッシング中に実際のエピトープを曝露させるのに必要なタンパク質分解切断に、実質的に影響を及ぼさない残基であることが好ましい。

【0225】

したがって、本発明は、MHCクラスIEピトープのペプチドおよび変異型もまた提供し、ペプチドまたは変異型は、8~100、好ましくは8~30、最も好ましくは8~14、すなわち8、9、10、11、12、13、14アミノ酸の全長を有し、クラスII結合ペプチドの場合は、長さはまた、15、16、17、18、19、20、21または22アミノ酸であり得る。

30

【0226】

もちろん、本発明によるペプチドまたは変異型は、ヒト主要組織適合性複合体(MHC)クラスIの分子に結合する能力を有する。ペプチドまたは変異体のMHC複合体への結合は、当該技術分野で既知の方法によって試験されてもよい。

【0227】

本発明の特に好ましい実施形態では、ペプチドは、配列番号1~配列番号225、配列番号226~配列番号542または配列番号543~配列番号1016に記載のアミノ酸配列からなり、またはそれから本質的になる。

40

【0228】

「から本質的になる」は、本発明によるペプチドが、配列番号1~配列番号225、配列番号226~配列番号542または配列番号543~配列番号1016のいずれかに記載の配列またはそれらの変異体に加えて、MHC分子エピトープのためのエピトープとして機能するペプチドの一部を必ずしも構成しない、追加的なNおよび/またはC末端に位置するアミノ酸の一続きの配列を含有することを意味するものとする。

【0229】

それでもなお、これらの配列は、本発明によるペプチドの細胞への効率的な導入を提供する上で重要であり得る。本発明の一実施形態では、ペプチドは、例えば、NCBI、GenBank受入番号X00497に由来する、HLA-D R抗原関連不変鎖の80個の

50

N末端アミノ酸を含んでなる、融合タンパク質である（p 33、以下の「I i」）。その他の融合物中では、本発明のペプチドは、本明細書に記載されるような抗体、またはその機能的部分に、特に抗体の配列中に、前記抗体によって特異的に標的化されるように融合し得て、または例えば樹状細胞に対して特異的な抗体に、またはその中に融合し得る。

【0230】

さらにペプチドまたは変異型は、より強力な免疫応答を引き起こすために、安定性および/またはMHC分子への結合を改善するようにさらに修飾されてもよい。ペプチド配列のこのような最適化方法は当該技術分野で周知であり、例えば、逆ペプチド結合または非ペプチド結合の導入が挙げられる。

【0231】

逆ペプチド結合中では、アミノ酸残基はペプチド（-CO-NH-）結合によって連結せず、ペプチド結合が逆転する。このようなレトロ-インベルソペプチド模倣剤は、例えば、参照により本明細書に援用される、Mez i e r e e t a l（1997）J . I m m u n o l . 159 , 3230 - 3237に記載されるものなどの、当該技術分野で公知の方法を使用して製造されてもよい。このアプローチは、側鎖の方向でなく骨格に関与する変化を含有する、擬ペプチド生成に関与する。Mez i e r e e t a l（1997）は、MHC結合およびTヘルパー細胞応答のために、これらの擬ペプチドが有用であることを示す。CO-NHペプチド結合の代わりにNH-CO結合を含有するレトロ-インバースペプチドは、タンパク質分解に対してはるかにより高い耐性がある。

【0232】

非ペプチド結合は、例えば、-CH₂-NH、-CH₂S-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-COCH₂-、-CH(OH)CH₂-、および-CH₂SO-である。米国特許第4,897,445号明細書は、標準手順によって合成されるポリペプチド、およびNaCNBH₃の存在下でアミノアルデヒドとアミノ酸を反応させることで合成される非ペプチド結合が関与する、ポリペプチド鎖中で非ペプチド結合（-CH₂-NH）を固相合成する方法を提供する。

【0233】

上述の配列を含んでなるペプチドは、それらのアミノおよび/またはカルボキシ末端に存在する追加的な化学基と共に合成されて、ペプチドの安定性、生物学的利用能、および/または親和性が向上されてもよい。例えば、カルボベンゾキシル、ダンシル、またはt-ブチルオキシカルボニル基などの疎水性基が、ペプチドのアミノ末端に付加されてもよい。同様に、アセチル基または9-フルオレニルメトキシカルボニル基が、ペプチドのアミノ末端に配置されてもよい。さらに、疎水性基、t-ブチルオキシカルボニル、またはアミド基が、ペプチドのカルボキシ末端に付加されてもよい。

【0234】

さらに、本発明のペプチドは、それらの立体配置を改変させるように合成されてもよい。例えば、通常のL異性体でなく、ペプチドのアミノ酸残基の1つまたは複数のD異性体を使用されてもよい。なおもさらに、本発明のペプチドのアミノ酸残基の少なくとも1つは、良く知られている非天然起源アミノ酸残基の1つで置換されてもよい。これらのような変化は、本発明のペプチドの安定性、生物学的利用能および/または結合作用の増大に役立ってもよい。

【0235】

同様に、本発明のペプチドまたは変異体は、ペプチド合成の前または後のどちらかに、特異的なアミノ酸を反応させることで、化学的に修飾されてもよい。このような修飾の例は、当該技術分野で周知であり、例えば、参照により本明細書に援用される、Lundblad, Chemical Reagents for Protein Modification, 3rd ed. CRC Press, 2005に要約される。アミノ酸の化学修飾としては、これに限定されるものではないが、アシル化、アミド化、アミジン化、リジンのピリドキシル化、還元アルキル化、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）によるアミノ基のトリニトロベンジル化、カルボキシル基のアミド修飾、お

10

20

30

40

50

よびシステインからシステイン酸への過ギ酸の酸化によるスルフヒドリル修飾、水銀誘導体形成、その他のチオール化合物との混合ジスルフィド形成、マレイミドとの反応、ヨード酢酸またはヨードアセトアミドによるカルボキシメチル化、およびアルカリ性 pH でのシアネートによるカルバモイル化による修飾が挙げられるが、これに限定されるものではない。この点において、当業者は、タンパク質の化学修飾に関するより詳細な手順について、Chapter 15 of Current Protocols In Protein Science, Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995 - 2000) を参照されたい。

【0236】

簡単に述べると、例えばタンパク質中のアルギニル残基の修飾は、付加体を形成するためのフェニルグリオキサル、2, 3 - ブタンジオン、および 1, 2 - シクロヘキサジオンなどの、隣接するジカルボニル化合物の反応に基づくことが多い。別の例は、メチルグリオキサルとアルギニン残基の反応である。システインは、リジンおよびヒスチジンなどのその他の求核性部位の同時の修飾なしに修飾され得る。その結果、多数の試薬がシステイン修飾のために利用可能である。Sigma - Aldrich などの会社のウェブサイト (<http://www.sigma-aldrich.com>) が、特定の試薬に関する情報を提供する。

【0237】

タンパク質中のジスルフィド結合の選択的還元もまた、一般的である。ジスルフィド結合は、生物医薬品の加熱処理中に形成されて酸化され得る。

【0238】

ウッドワード試薬 K を使用して、特定のグルタミン酸残基が修飾されてもよい。N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - N' - エチルカルボジイミドを使用して、リジン残基とグルタミン酸残基の間に分子内架橋が形成され得る。

【0239】

例えばジエチルピロ炭酸は、タンパク質中のヒスチジル残基修飾のための試薬である。ヒスチジンはまた、4 - ヒドロキシ - 2 - ノネナールを使用して修飾され得る。

【0240】

リジン残基およびその他の α - アミノ基の反応物は、例えば、ペプチドの表面への結合またはタンパク質 / ペプチド架橋で有用である。リジンはポリ (エチレン) グリコールの付着部位であり、タンパク質のグリコシル化の主要な修飾部位である。

【0241】

タンパク質中のメチオニン残基は、例えば、ヨードアセトアミド、プロモエチルアミン、およびクロラミン T によって修飾され得る。

【0242】

テトラニトロメタンおよび N - アセチルイミダゾールを使用して、チロシル残基が修飾され得る。ジチロシンの形成を通じた架橋は、過酸化水素 / 銅イオンによって達成され得る。

【0243】

トリプトファンの修飾に関する最近の研究では、N - プロモサクシニミド、臭化 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンジルまたは 3 - プロモ - 3 - メチル - 2 - (2 - ニトロフェニルメルカプト) - 3 H - インドール (B P N S - スカトール) が使用された。

【0244】

P E G による治療用タンパク質およびペプチドの成功裏の修飾が、循環半減期の延長と関係することが多い一方で、タンパク質と、グルタルアルデヒド、ポリエチレングリコールジアクリレート、およびホルムアルデヒドとの架橋は、ハイドロゲル調製のために使用される。免疫療法のためのアレルゲンの化学修飾は、カリウムシアネートをを用いたカルバミル化によって達成されることが多い。

【0245】

ペプチドが修飾されまたは非ペプチド結合を含む、ペプチドまたは変異型は、本発明の

10

20

30

40

50

好ましい実施形態である。通常、ペプチドおよび変異体（少なくともアミノ酸残基の間にペプチド結合を含有するもの）は、Lukas et al. (Solid-phase peptide synthesis under continuous-flow conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. May 1981; 78 (5): 2791-2795)、およびその中の参考文献で開示されるようなFmoc-ポリアミド型固相ペプチド合成で合成されてもよい。一時的なN-アミノ基保護は、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基によってもたらされる。この高度に塩基不安定性の保護基の反復性切断は、N、N-ジメチルホルムアミド中の20%ピペリジンを使用して実施される。側鎖機能性は、それらのブチルエーテル(セリン、スレオニン、およびチロシンの場合)、ブチルエステル(グルタミン酸およびアスパラギン酸の場合)、ブチルオキシカルボニル誘導体(リジンおよびヒスチジンの場合)、トリチル誘導体(システインの場合)、および4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホン誘導体(アルギニンの場合)として保護されてもよい。グルタミンまたはアスパラギンがC末端残基である場合、側鎖アミド官能基を保護するために、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル基が活用される。固相担体は、ジメチルアクリルアミド(骨格-単量体)、ビスアクリロイルエチレンジアミン(架橋剤)、およびアクリロイルサルコシンメチルエステル(機能化因子)の3つの単量体から構成される、ポリジメチル-アクリルアミドポリマーをベースとする。使用されるペプチド-対-樹脂の切断可能な結合因子は、酸不安定性4-ヒドロキシメチル-フェノキシ酢酸誘導体である。逆転N,N-ジシクロヘキシル-カルボジイミド/1ヒドロキシベンゾトリアゾール媒介性共役手順を使用して付加される、アスパラギンおよびグルタミンを除く全てのアミノ酸誘導体は、それらのあらかじめ形成された対称的な無水物誘導体として添加される。全ての共役および脱保護反応は、ニンヒドリン、トリニトロベンゼンスルホン酸またはイサチン(isotinin)試験手順を使用してモニターされる。合成完了時に、50%スカベンジャー混合物を含有する95%トリフルオロ酢酸での処理によって、ペプチドは樹脂担体から切断され、側鎖保護基が同時に除去される。一般に使用されるスカベンジャーとしては、エタンジチオール、フェノール、アニソール、および水が挙げられ、正確な選択は、合成されるペプチドの構成アミノ酸に左右される。ペプチドの合成のための固相法と溶液相法の組み合わせもまた、可能である(例えば、Bruckdorfer et al., 2004およびその中で引用される参考文献を参照されたい)。

【0246】

トリフルオロ酢酸は真空蒸発によって除去され、引き続くジエチルエーテルとの磨砕は、粗製ペプチドをもたらす。存在する任意のスカベンジャーは、単純な抽出処理によって除去され、それは水相の凍結乾燥時に、スカベンジャーを含まない粗製ペプチドを与える。ペプチド合成のための試薬は、例えば、Calbiochem-Novabiochem(UK)Ltd, Nottingham NG7 2QJ, UKから一般に入手できる。

【0247】

精製は、再結晶化、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、および(通常は)例えばアセトニトリル/水勾配分離を使用した逆相高速液体クロマトグラフィーなどの技術の任意の1つまたは組み合わせによって、実施されてもよい。

【0248】

ペプチドの分析は、薄層クロマトグラフィー、電気泳動法、特にキャピラリー電気泳動法、固相抽出(CSPE)、逆相高速液体クロマトグラフィー、酸加水分解後のアミノ酸分析、高速原子衝撃(FAB)質量分光分析、ならびにMALDIおよびESI-Q-TOF質量分光分析を使用して実施されてもよい。

【0249】

本発明のさらなる態様は、本発明のペプチドまたはペプチド変異体をエンコードする核酸(例えばポリヌクレオチド)を提供する。ポリヌクレオチドは、それがペプチドをコー

10

20

30

40

50

ドしさえすれば、例えば、単鎖および/または二本鎖のいずれかのDNA、cDNA、pDNA、RNAまたはそれらの組み合わせであってもよく、または例えばホスホロチオエート骨格があるポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドの未変性または安定化形態であってもよく、それはイントロンを含有してもまたはしなくてもよい。もちろん、天然起源ペプチド結合によって連結する天然アミノ酸残基を含有するペプチドのみが、ポリヌクレオチドによってエンコード可能である。本発明のなおもさらなる態様は、本発明によるポリペプチドを発現する能力がある、発現ベクターを提供する。

【0250】

例えば相補的付着端を通じて、ポリヌクレオチド、特にDNAをベクターに連結する、多様な方法が開発されている。例えば、ベクターDNAに挿入されるDNA断片に、相補的ホモポリマー配列が付加され得る。次に、相補的ホモポリマー尾部間の水素結合によって、ベクターとDNA断片が連結されて、組換えDNA分子が形成する。

10

【0251】

1つまたは複数の制限酵素認識部位を含有する合成リンカーは、DNA断片をベクターに連結する代替方法を提供する。多様な制限エンドヌクレアーゼ部位を含有する合成リンカーは、International Biotechnologies Inc. New Haven, CN, USAをはじめとするいくつかの供給元から、商業的に入手できる。

【0252】

本発明のポリペプチドをコードするDNAを修飾する望ましい方法は、Saiki R K, et al. (Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. N Engl J Med. 1988 Sep 1; 319(9): 537-41)で開示されるようなポリメラーゼ連鎖反応を用いる。この方法は、例えば適切な制限酵素認識部位を改変することで、DNAを適切なベクターに導入するために使用されてもよく、またはそれは、当該技術分野で既知のその他の有用な様式でDNAを修飾するために使用されてもよい。ウイルスベクターを使用するのであれば、ポックスウイルスまたはアデノウイルスベクターが好ましい。

20

30

【0253】

次にDNA（またはレトロウイルスベクターの場合はRNA）を適切な宿主中で発現させて、本発明のペプチドまたは変異体を含んでなるポリペプチドが製造されてもよい。このようにして、本明細書に含まれる教示を考慮して適切に修正された既知の技術に従って、本発明のペプチドまたは変異体をコードするDNAを使用して、発現ベクターが構築されてもよく、次にそれを使用して、本発明のポリペプチドの発現および製造のために、適切な宿主細胞が形質転換される。このような技術としては、米国特許第4,440,859号明細書、米国特許第4,530,901号明細書、米国特許第4,582,800号明細書、米国特許第4,677,063号明細書、米国特許第4,678,751号明細書、米国特許第4,704,362号明細書、米国特許第4,710,463号明細書、米国特許第4,757,006号明細書、米国特許第4,766,075号明細書、および米国特許第4,810,648号明細書で開示されるものが挙げられる。

40

【0254】

本発明の化合物を構成するポリペプチドをエンコードするDNA（またはレトロウイルスベクターの場合はRNA）は、適切な宿主への導入のために、多種多様なその他のDNA配列に連結されてもよい。コンパニオンDNAは、宿主の性質、DNAの宿主への導入様式、およびエピソームの維持または組み込みが所望されるかどうかによって左右される。

【0255】

一般に、DNAは、発現のための適切な方向および正しい読み枠で、プラスミドなどの発現ベクター中に挿入される。必要ならば、DNAは、所望の宿主によって認識される、

50

適切な転写および翻訳制御調節ヌクレオチド配列に連結されてもよいが、このような調節は、一般に発現ベクター内で利用できる。次に、標準的な技術を通じて、ベクターが宿主に導入される。一般に、宿主の全てがベクターによって形質転換されるわけではない。したがって、形質転換された宿主細胞を選択することが必要になる。一選択技術は、抗生物質耐性などの形質転換細胞内で選択可能な形質をコードする、任意の必要な制御要素があるDNA配列を発現ベクター内に組み込むことを伴う。

【0256】

代案としては、このような選択可能な形質の遺伝子は、所望の宿主細胞を同時形質転換するのに使用される、別のベクター上にあり得る。

【0257】

次に本明細書で開示される教示を考慮して、当業者に知られている適切な条件下で十分な時間にわたり、本発明の組換えDNAによって形質転換された宿主細胞を培養してポリペプチドの発現を可能にし、次にそれを回収し得る。

【0258】

細菌（例えば大腸菌（*E. coli*）およびバチルス・サブチリス（*Bacillus subtilis*）、酵母（例えばサッカロミセス・セレビシエ（*Saccharomyces cerevisiae*）、糸状菌（例えばアスペルギルス属（*Aspergillus*））、植物細胞、動物細胞、および昆虫細胞をはじめとする多数の発現系が知られている。好ましくは、細胞系は、ATCC Cell Biology Collectionから入手できるCHO細胞などの哺乳類細胞であり得る。

【0259】

構成的発現のための典型的な哺乳類細胞ベクタープラスミドは、適切なポリA尾部と、ネオマイシンなどの耐性マーカーとがある、CMVまたはSV40プロモーターを含んでなる。一例は、Pharmacia, Piscataway, NJ, USAから入手できるpSVLである。誘導性哺乳類発現ベクターの一例であるpMSGもまた、Pharmaciaから入手できる。有用な酵母プラスミドベクターは、pRS403-406およびpRS413-416であり、通常、Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, USAから入手できる。プラスミドpRS403、pRS404、pRS405、およびpRS406は、酵母組み込みプラスミド（YIps）であり、酵母の選択可能なマーカーHIS3、TRP1、LEU2、およびURA3が組み込まれている。プラスミドpRS413-416は、酵母セントロメアプラスミド（Ycps）である。CMVプロモーターベースのベクター（例えばSigma-Aldrich製）は、一過性または安定性発現、細胞質内発現または分泌、およびFRAG、3xFLAG、c-mycまたはMATの様々な組み合わせでのN末端またはC末端標識付けを提供する。これらの融合タンパク質は、組換えタンパク質を検出、精製、および分析できるようにする。二重標識融合物は、検出に融通性を与える。

【0260】

強力なヒトサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター調節領域は、COS細胞内において、構成タンパク質発現レベルを1mg/L程度の高さに上昇させる。効力がより低い細胞系では、タンパク質レベルは、典型的に約0.1mg/Lである。SV40複製起点の存在は、SV40複製許容COS細胞内で、高レベルのDNA複製をもたらす。例えば、CMVベクターは、細菌細胞内のpMB1（pBR322の誘導體）複製起点、細菌内のアンピシリン耐性選択のためのb-ラクタマーゼ遺伝、hGHポリA、およびf1起点を含有し得る。プレプロトリプシンリーダー（PPT）配列を含有するベクターは、抗FRAG抗体、樹脂、およびプレートを使用した精製のために、培養液中へのFRAG融合タンパク質分泌を誘導し得る。多様な宿主細胞で使用するためのその他のベクターおよび発現系が、当該技術分野で周知である。

【0261】

別の実施形態では、本発明の2つ以上のペプチドまたはペプチド変異型がコードされ、したがって順次発現される（「数珠玉構造」コンストラクトに類似する）。その際に、ペ

10

20

30

40

50

プチドまたはペプチド変異型は、例えばLLLLLLなどの一続きのリンカーアミノ酸によって、共に連結または融合してもよく、またはそれらの間のいかなる追加的なペプチドもなしに連結してもよい。

【0262】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチドベクターコンストラクトで形質転換された宿主細胞にも関する。宿主細胞は、原核または真核生物のどちらかであり得る。細菌細胞は、いくつかの状況では、好ましい原核宿主細胞であってもよく、典型的には、例えば、Bethesda Research Laboratories Inc., Bethesda, MD, USAから入手できる大腸菌(E. coli) DH5株、およびRockville, MD, USAの米国微生物系統保存機関(ATCC)から入手できるRR1 (ATCC番号31343)などの大腸菌(E. coli)株である。好ましい真核宿主細胞としては、酵母、昆虫、および哺乳類細胞、好ましくはマウス、ラット、サルまたはヒト線維芽および結腸細胞系に由来するものなどの脊椎動物細胞が挙げられる。酵母宿主細胞としては、Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, USAから一般に入手できる、YPH499、YPH500、およびYPH501が挙げられる。好ましい哺乳類宿主細胞としては、ATCCからCCL61として入手できるチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、ATCCからCRL1658として入手できるNIH Swissマウス胚細胞NIH/3T3、ATCCからCRL1650として入手できるサル腎臓由来COS-1細胞、およびヒト胎児由来腎臓細胞である293細胞が挙げられる。好ましい昆虫細胞は、バキュロウイルス発現ベクターで形質移入され得るSf9細胞である。発現のための適切な宿主細胞の選択に関する概説は、例えば、Paulina Balbas and Argelia Lorence "Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols," Part One, Second Edition, ISBN 978-1-58829-262-9による教科書、および当業者に知られているその他の文献にある。

【0263】

本発明のDNAコンストラクトによる適切な細胞宿主の形質転換は、典型的に使用されるベクターのタイプに左右される、周知の方法によって達成される。原核宿主細胞の形質転換に関しては、例えば、Cohen et al (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2110, and Sambrook et al (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NYを参照されたい。酵母細胞の形質転換は、Sherman et al (1986) Methods In Yeast Genetics, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NYに記載される。Beggs (1978) Nature 275, 104-109の方法もまた有用である。脊椎動物細胞に関しては、このような細胞を形質移入するのに有用である、例えばリン酸カルシウムおよびDEAE-デキストランまたはリボソーム製剤などの試薬は、Stratagene Cloning Systems, or Life Technologies Inc., Gaithersburg, MD 20877, USAから入手できる。電気穿孔もまた、細胞を形質転換および/または形質移入するのに有用であり、酵母細胞、細菌細胞、昆虫細胞、および脊椎動物細胞を形質転換する技術分野で周知である。

【0264】

成功裏に形質転換された細胞、すなわち本発明のDNAコンストラクトを含有する細胞は、PCRなどの周知の技術によって同定され得る。代案としては、上清タンパク質の存在は、抗体を使用して検出され得る。

【0265】

例えば、細菌、酵母、および昆虫細胞などの本発明の特定の宿主細胞は、本発明のペプ

10

20

30

40

50

チドの調製において有用であることが理解されるであろう。しかしその他の宿主細胞が、特定の治療法において有用であってもよい。例えば、樹状細胞などの抗原提示細胞は、それらが適切なMHC分子内に負荷されてもよいように、本発明のペプチドを発現するために有用に使用されてもよい。したがって、本発明は、本発明による核酸または発現ベクターを含んでなる宿主細胞を提供する。

【0266】

好ましい実施形態では、宿主細胞は、抗原提示細胞、特に樹状細胞または抗原提示細胞である。前立腺酸性ホスファターゼ(PAP)を含有する組換え融合タンパク質が負荷されたAPCは、無症候性または微小症候性転移性HRPCを治療するために、2010年4月20日に米国食品医薬品局(FDA)によって認可された(シプロイセル-T)(Small EJ, et al. Placebo-controlled phase I II trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol. 2006 Jul 1; 24(19):3089-94. Rini et al. Combination immunotherapy with prostatic acid phosphatase pulsed antigen-presenting cells (provenge) plus bevacizumab in patients with serologic progression of prostate cancer after definitive local therapy. Cancer. 2006 Jul 1; 107(1):67-74)。

【0267】

本発明のさらなる態様は、宿主細胞を培養するステップと、宿主細胞またはその培養液からペプチドを単離するステップとを含んでなる。ペプチドまたはその変異型を製造する方法を提供する。

【0268】

別の実施形態では、本発明のペプチド、核酸または発現ベクターは、医療で使用される。例えば、ペプチドまたはその変異型は、静脈内(i.v.)注射、皮下(s.c.)注射、皮内(i.d.)注射、腹腔内(i.p.)注射、筋肉内(i.m.)注射のために調合されてもよい。ペプチド注射の好ましい方法としては、s.c.、i.d.、i.p.、i.m.、およびi.v.が挙げられる。DNA注射の好ましい方法としては、i.d.、i.m.、s.c.、i.p.、およびi.v.が挙げられる。例えば50μg~1.5mg、好ましくは125μg~500μgのペプチドまたはDNAの用量が投与されてもよく、それぞれのペプチドまたはDNAに左右される。この範囲の用量は、以前の治験で成功裏に使用された(Walter et al Nature Medicine 18, 1254-1261(2012))。

【0269】

本発明の別の態様は、生体外T細胞を、適切な抗原提示細胞の表面に発現される抗原負荷ヒトMHC分子に、T細胞を抗原特異的様式で活性化するのに十分な時間にわたり接触させるステップを含んでなる、活性化T細胞を製造するインビトロ法を含み、抗原は本発明によるペプチドである。好ましくは、抗原提示細胞と共に、十分な量の抗原が使用される。

【0270】

好ましくは、哺乳類細胞は、TAPペプチド輸送体を欠き、またはそのレベルまたは機能が低下している。TAPペプチド輸送体を欠く適切な細胞としては、T2、RMA-S、およびショウジョウバエ細胞が挙げられる。TAPは、抗原処理に関連する輸送体である。

【0271】

ヒトペプチド負荷欠損細胞系T2は、12301 Parklawn Drive, R

10

20

30

40

50

ockville, Maryland 20852, USAの米国微生物系統保存機関からカタログ番号CRL1992の下に入手でき; ショウジョウバエ細胞系Schneider系統2は、カタログ番号CRL19863の下にATCCから入手でき; マウスRMA-S細胞系は、Karre et al 1985 (Ljunggren, H.-G., and K. Karre. 1985. J. Exp. Med. 162: 1745)に記載される。

【0272】

好ましくは、宿主細胞は、形質移入前に、MHCクラスI分子を実質的に発現しない。刺激因子細胞が、B7.1、B7.2、ICAM-1、およびLFA3のいずれかなどのT細胞のための共刺激シグナルを提供する上で、重要な分子を発現することもまた好ましい。多数のMHCクラスI分子および共刺激因子分子の核酸配列は、GenBankおよびEMBLデータベースから公的に入手可能である。

10

【0273】

MHCクラスIエピトープが抗原として使用される場合、T細胞はCD8陽性CTLである。

【0274】

抗原提示細胞が形質移入されて、このようなエピトープを発現する場合、好ましくは細胞は、配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号543～配列番号1016またはその変異アミノ酸配列を含有するペプチドを発現する能力がある、発現ベクターを含んでなる。

20

【0275】

生体外でCTLを生成するために、その他のいくつかの方法が使用されてもよい。例えば、自己由来腫瘍浸潤性リンパ球が、CTLを生成するために使用され得る。Plebanowski et al (1995) (Induction of peptide-specific primary cytotoxic T lymphocyte responses from human peripheral blood. Eur J Immunol. 1995 Jun; 25(6): 1783-7)は、CTLの調製において自己由来末梢血リンパ球(PLB)を利用する。さらに、樹状細胞をペプチドまたはポリペプチドでパルス処理する、または組換えウイルスで感染させることによる、自己由来CTLの製造も可能である。B細胞もまた、自己由来CTLの製造で使用され得る。さらに、ペプチドまたはポリペプチドでのマクロファージパルス、または組換えウイルスによる感染が、自己CTLの調製で使用されてもよい。S. Walter et al. 2003 (Cutting edge: predetermined avidity of human CD8 T cells expanded on calibrated MHC/anti-CD28-coated microspheres. J Immunol. 2003 Nov 15; 171(10): 4974-8)は、これも選択されたペプチドに対するT細胞を生成するための適切な方法である、人工抗原提示細胞(aAPC)を使用した、T細胞の生体外プライミングを記載する。本発明では、ビオチン:ストレプトアビジン生化学によって、あらかじめ形成されたMHC:ペプチド複合体を表面ポリスチレン粒子(マイクロビーズ)に共役することで、aAPCが生成された。このシステムは、aAPC上のMHC密度の正確な調節を可能にし、それは、血液サンプルから高効率で、高または低結合活性の抗原特異的T細胞応答を選択的に引き起こすことを可能にする。MHC:ペプチド複合体の他に、aAPCは、それらの表面に共役する、抗CD28抗体のような共刺激活性があるその他のタンパク質を保有すべきである。さらにこのようなaAPCベースのシステムは、例えばサイトカイン様インターロイキン12などの適切な可溶性因子の付加を要することが多い。

30

40

【0276】

T細胞の調製において、同種異系細胞もまた使用されてもよく、方法は、参照によって本明細書に援用される、国際公開第97/26328号パンフレットで詳述される。例えば、ショウジョウバエ細胞およびT2細胞に加えて、その他の細胞を使用して、CHO細胞

50

胞、バキュロウイルス感染昆虫細胞、細菌、酵母、ワクシニア感染標的細胞などの抗原が提示されてもよい。さらに植物ウイルスが使用されてもよい（例えば、外来性ペプチド提示のための高収率系としてのササゲモザイクウイルスの開発が記載される、Porta et al. (1994) Development of cowpea mosaic virus as a high-yielding system for the presentation of foreign peptides. Virology. 1994 Aug 1; 202(2): 949-55を参照されたい）。

【0277】

本発明のペプチドに対する活性化T細胞は、治療法において有用である。したがって、本発明のさらなる態様は、前述の本発明の方法によって入手可能な活性化T細胞を提供する。

10

【0278】

上記方法によって製造される活性化T細胞は、配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号543～配列番号1016のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する細胞を選択的に認識する。

【0279】

好ましくは、T細胞は、そのTCRを通じた、HLA/ペプチド複合体（例えば結合）との相互作用によって、細胞を認識する。T細胞は、その標的細胞が、本発明のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する患者において、標的細胞を死滅させる方法で有用であり、患者には、有効数の活性化T細胞が投与される。患者に投与されるT細胞は、患者に由来して、上述のように活性化されてもよい（すなわちそれらは自己T細胞である）。代案としては、T細胞は、患者でなく別の個人に由来する。もちろん、個人が健常人であれば、それが好ましい。「健常人」によって、本発明者らは、個人が概して健康良好であり、好ましくは有能な免疫系を有して、より好ましくは容易に検査され検出され得る任意の疾患に罹患していないことを意味する。

20

【0280】

生体内では、本発明によるCD8陽性T細胞の標的細胞は、腫瘍細胞（これは時にMHCクラスIIを発現する）および/または腫瘍（腫瘍細胞）周囲の間質細胞であり得る（これも時にMHCクラスIIを発現する；（Dengjel et al., 2006））。

30

【0281】

本発明のT細胞は、治療用組成物の活性成分として使用されてもよい。したがって、本発明は、上で定義されるようなT細胞の有効数を患者に投与するステップを含んでなる、本発明のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを異常に発現する標的細胞を患者において死滅させる方法もまた提供する。

【0282】

「異常に発現される」によって、本発明者らは、正常な発現レベルと比較して、ポリペプチドが過剰発現されること、または腫瘍がそれに由来する組織では遺伝子がサイレントであるが、腫瘍ではそれが発現されることもまた意味する。「過剰発現」によって、本発明者らは、ポリペプチドが、正常組織に存在するレベルの少なくとも1.2倍のレベルで；好ましくは正常組織に存在するレベルの少なくとも2倍、より好ましくは少なくとも5倍または10倍のレベルで存在することを意味する。

40

【0283】

T細胞は、例えば、上で記載されるものなどの当該技術分野で公知の方法によって得られてもよい。

【0284】

T細胞のこのいわゆる養子免疫伝達のためのプロトコルは、当該技術分野で周知である。概説は、Gattinoni L, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. Nat Rev Immunol. 2006 May; 6(5): 383-93. Review

50

．およびMorgan RA, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science. 2006 Oct 6; 314 (5796): 126-9)にある。

【0285】

本発明の任意の分子、すなわちペプチド、核酸、抗体、発現ベクター、細胞、活性化CTL、T細胞受容体またはそれをエンコードする核酸は、免疫応答を逃れた細胞によって特徴付けられる障害の治療に有用である。したがって本発明の任意の分子は、薬剤として、または薬剤の製造において使用されてもよい。分子は、単独で、または本発明のその他の分子または既知の分子との組み合わせで、使用されてもよい。

10

【0286】

好ましくは、本発明の薬剤は、ワクチンである。それは、患者に直接、罹患臓器に、または全身的に、i.d.、i.m.、s.c.、i.p.、およびi.v.投与され、または生体外で患者またはヒト細胞系に由来する細胞に適用されて、それが引き続いて患者に投与され、または生体外で使用されて患者に由来する免疫細胞の亜集団が選択され、次にそれが患者に再投与されてもよい。核酸が、生体外で細胞に投与される場合、インターロイキン2などの免疫刺激サイトカインを同時発現させるように、細胞を形質移入することが有用なこともある。ペプチドは、実質的に純粋であり、または免疫刺激アジュバント（下記参照）と組み合わせられ、または免疫賦活性サイトカインと併用され、または例えばリポソームなどの適切な送達系によって投与されてもよい。ペプチドはまた、キーホールリンベットヘモシニアン(KLH)またはマンナンなどの適切な担体に共役されてもよい（国際公開第95/18145号パンフレット、およびLongenecker, 1993を参照されたい）。ペプチドはまた、標識されてもよく、融合タンパク質であってもよく、またはハイブリッド分子であってもよい。その配列が本発明に記載されるペプチドは、CD4またはCD8 T細胞を刺激することが予測される。しかし、CD8CTLの刺激は、CD4Tヘルパー細胞によって提供される援助の存在下で、より効率的である。したがって、CD8CTLを刺激するMHCクラスIエピトープでは、ハイブリッド分子の融合パートナーまたはセクションは、適切にはCD4陽性T細胞を刺激するエピトープを提供する。CD4およびCD8刺激エピトープは、当該技術分野で周知であり、本発明で同定されたものが含まれる。

20

30

【0287】

一態様では、ワクチンは、配列番号1～配列番号1016に記載されるアミノ酸配列を有する少なくとも1つのペプチドと、少なくとも1つの追加的なペプチド、好ましくは2～50、より好ましくは2～25、なおもより好ましくは2～20、最も好ましくは2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17または18個のペプチドとを含んでなる。ペプチドは、1つまたは複数の特異的TAAから誘導されてもよく、MHCクラスI分子に結合してもよい。

【0288】

別の態様では、ワクチンは、配列番号1～配列番号225、配列番号226～配列番号542または配列番号543～配列番号1016に記載されるアミノ酸配列を有する少なくとも1つのペプチドと、少なくとも1つの追加的なペプチド、好ましくは2～50、より好ましくは2～25、なおもより好ましくは2～20、最も好ましくは2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17または18個のペプチドとを含んでなる。ペプチドは、1つまたは複数の特異的TAAから誘導されてもよく、MHCクラスI分子に結合してもよい。

40

【0289】

ポリヌクレオチドは、実質的に純粋であり、または適切なベクターまたは送達系に含有されてもよい。核酸は、DNA、cDNA、PNA、RNAまたはそれらの組み合わせであってもよい。このような核酸をデザインして導入する方法は、当該技術分野で周知である。概説は、例えば、(Pascolo et al., Human peripher

50

al blood mononuclear cells transfected with messenger RNA stimulate antigen-specific cytotoxic T-lymphocytes in vitro. Cell Mol Life Sci. 2005 Aug; 62(15): 1755-62) によって提供される。ポリヌクレオチドワクチンは調製が容易であるが、免疫応答誘導におけるこれらのベクターの作用機序は、完全には分かっていない。適切なベクターおよび送達系としては、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、アデノ随伴ウイルスまたは2つ以上のウイルスの構成要素を含有するハイブリッドベースのシステムなどのウイルスDNAおよび/またはRNAが挙げられる。非ウイルス送達系としては、カチオン性脂質およびカチオン性ポリマーが挙げられ、DNA送達技術分野で周知である。「遺伝子銃」などを通じた物理的送達もまた、使用されてもよい。核酸によってコードされるペプチド(単数)またはペプチド(複数)は、例えば、上述のように、それぞれの逆CDRのT細胞を刺激する、エピトープとの融合タンパク質であってもよい。

【0290】

本発明の薬剤は、1つまたは複数のアジュバントもまた含んでもよい。アジュバントは、抗原に対する免疫応答(例えば、CTLおよびヘルパーT(T_H)細胞によって媒介される免疫応答)を非特異的に促進または増強する物質であり、したがって本発明の薬剤で有用であると考えられる。適切なアジュバントとしては、1018 ISS、アルミニウム塩、AMPLIVAX(登録商標)、AS15、BCG、CP-870、893、CpG7909、CyaA、dSLIM、フラジェリンまたはフラジェリンに由来するTLR5リガンド、FLT3リガンド、GM-CSF、IC30、IC31、イミキモド(ALDARA(登録商標))、レシキモド、ImuFact IMP321、IL-2やIL-13やIL-21などのインターロイキン、インターフェロン α または β またはそのペグ化誘導体、ISパッチ、ISS、ISCOMATRIX、ISCOMs、JuvImmune(登録商標)、LipoVac、MALP2、MF59、モノホスホリルリピドA、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、油中水型および水中油型エマルジョン、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、OspA、PepTel(登録商標)ベクター系、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)[PLG]ベースおよびデキストラン微粒子、talactoferrin SRL172、ピロソームおよびその他のウイルス様粒子、YF-17D、VEGF trap、R848、 β -グルカン、Pam3Cys、サポニンに由来するAquila's QS21 stimulon、マイコバクテリア抽出物および合成細菌細胞壁模倣物、およびRibbi's DetoxまたはQuilまたはSuperfosなどのその他の独自仕様のアジュバントが挙げられるが、これに限定されるものではない。フロイントまたはGM-CSFなどのアジュバントが好ましい。樹状細胞およびそれらの調製物に対して特異的な、いくつかの免疫学的アジュバント(例えばMF59)が、以前記載されている(Allison and Krummel, 1995 The Yin and Yang of T cell costimulation. Science, 1995 Nov 10; 270(5238): 932-3. Review)。サイトカインもまた使用されてもよい。数種のサイトカインは、樹状細胞のリンパ組織(例えばTNF-)への移動に影響を与えること、Tリンパ球(例えば、GM-CSF、IL-1、およびIL-4)のための効率的な抗原提示細胞への樹状細胞の成熟を加速すること(その内容全体を参照によって本明細書に具体的に援用する米国特許第5,849,589号明細書)、および免疫増強剤(例えば、IL-12、IL-15、IL-23、IL-7、IFN- α 、IFN- β)として作用することと、直接関連づけられている(Gabrilovich, 1996 Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendriti

10

20

30

40

50

c c e l l s N a t M e d . 1 9 9 6 O c t ; 2 (1 0) : 1 0 9 6 - 1 0 3)

。

【 0 2 9 1 】

C p G免疫賦活性オリゴヌクレオチドもまた、ワクチン環境において、アジュバント効果を促進することが報告されている。理論により拘束されることなく、C p Gオリゴヌクレオチドは、T o l l様受容体(T L R)、主にT L R 9を通じた、内在的(非適応性)免疫系の活性化によって作用する。C p G誘発性T L R 9活性化は、ペプチドまたはタンパク質抗原、生または死滅ウイルス、樹状細胞ワクチン、自己細胞ワクチン、そして予防的および治療的ワクチンの双方における多糖コンジュゲートをはじめとする、多種多様な抗原に対する、抗原特異的体液性および細胞性応答を増強する。より重要なことには、それは樹状細胞の成熟と分化を促進し、C D 4 T細胞援助の不在下であってさえも、T_H 1細胞の活性化促進、および強力な細胞傷害性Tリンパ球(C T L)生成をもたらす。T L R 9刺激によって誘導されるT_H 1バイアスは、常態ではT_H 2バイアスを促進するミョウバンまたは不完全フロイントアジュバント(I F A)などのワクチンアジュバント存在下であってさえも維持される。C p Gオリゴヌクレオチドは、その他のアジュバントと共に調合または同時投与された際に、または微粒子、ナノ粒子、脂質エマルションなどの調合物、または類似調合物中で、なおもより高いアジュバント活性を示し、それは、抗原が比較的弱い場合、強力な応答を誘導するのに特に必要である。それらは免疫応答もまた加速し、いくつかの実験では、C p Gなしの総投与量のワクチンと同等の抗体応答で、抗原用量のほぼ2桁分の低減を可能にする(K r i e g , 2 0 0 6)。米国特許第6, 4 0 6, 7 0 5 B 1号明細書は、抗原特異的免疫応答を誘導するためのC p Gオリゴヌクレオチド、非核酸アジュバント、および抗原の併用を説明する。C p G T L R 9拮抗薬は、M o l o g e n (B e r l i n , G e r m a n y)製のd S L I M(二重ステムループ免疫修飾物質)であり、それは本発明の医薬組成物の好ましい構成要素である。RNA結合T L R 7、T L R 8および/またはT L R 9などのその他のT L R結合分子もまた、使用されてもよい。

【 0 2 9 2 】

有用なアジュバントその他の例としては、化学修飾C p G(例えば、C p R、I d e r a) ; ポリ(I : C)などのd s RNAアナログおよびそれらの誘導體(例えばA m p l i G e n(登録商標)、H i l t o n o l(登録商標)、ポリ(I C L C)、ポリ(I C - R)、ポリ(I : C 1 2 U)、非C p G細菌DNAまたはRNA ; ならびにシクロホスファミド、スニチニブ、ベバシズマブ(登録商標)、セレブレックス、N C X - 4 0 1 6、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ソラフェニブ、テモゾロマイド、テムシロリムス、X L - 9 9 9、C P - 5 4 7 6 3 2、パゾパニブ、V E G F T r a p、Z D 2 1 7 1、A Z D 2 1 7 1、抗C T L A 4などの免疫活性小型分子および抗体 ; 免疫系の重要な構造体を標的にするその他の抗体(例えば、抗C D 4 0、抗T G F β、抗T N F α受容体) ; およびS C 5 8 1 7 5が挙げられるが、これに限定されるものではなく、これらは治療的および/またはアジュバントとして作用してもよい。本発明の文脈で有用なアジュバントおよび添加剤の量と濃度は、過度の実験を実施することなく、当業者によって容易に判定され得る。

【 0 2 9 3 】

好ましいアジュバントは、イミキモド、レシキモド、G M - C S F、シクロホスファミド、スニチニブ、ベバシズマブ、インターフェロンα、C p Gオリゴヌクレオチドおよび誘導體、ポリ(I : C)および誘導體、RNA、シルデナフィル、およびP L Gまたはビロソーム微粒子調合物である。

【 0 2 9 4 】

本発明による薬剤組成物の好ましい実施形態では、アジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F、サルグラモスチム)、シクロホスファミド、イミキモド、レシキモド、およびインターフェロンαなどのコロニー刺激因子からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 5 】

本発明による医薬組成物の好ましい実施形態では、アジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF、サルグラモスチム）、シクロホスファミド、イミキモド（immiquimod）、およびレシキモドなどのコロニー刺激因子からなる群から選択される。

【 0 2 9 6 】

本発明による薬剤組成物の好ましい実施形態では、アジュバントは、シクロホスファミド、イミキモドまたはレシキモドである。

【 0 2 9 7 】

なおもより好ましいアジュバントは、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 20、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、ポリICLC（Hiltonol（登録商標））、および抗CD40mABまたはそれらの組み合わせである。

【 0 2 9 8 】

この組成物は、皮下、皮内、筋肉内などの非経口投与、または経口投与のために使用される。このためには、ペプチドおよび任意選択的にその他の分子が、薬学的に許容可能な、好ましくは水性担体に溶解され、または懸濁される。さらに組成物は、緩衝液、結合剤、プラスチック剤、希釈剤、フレーバー、潤滑剤などの賦形剤を含有し得る。ペプチドはまた、サイトカインなどの免疫刺激物質と共に投与され得る。このような組成物で使用され得る賦形剤の詳細な一覧は、例えば、A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., 2000, American Pharmaceutical Association and pharmaceutical pressから採用され得る。組成物は、腺腫様またはがん性疾患の阻止、予防法および/または治療法のために使用され得る。代表的調合物は、例えば、欧州特許第2112253号明細書にある。

【 0 2 9 9 】

それでもなお、本発明のペプチドの数および物理化学的特性次第で、12～18ヶ月を超えて安定している、ペプチドの特定の組み合わせ、特に20個を超えるペプチドとの組み合わせのための調合物を提供するために、さらなる研究が必要である。

【 0 3 0 0 】

本発明は、がん、特にAML、慢性リンパ性白血病（CLL）、およびその他の血液悪性腫瘍を治療するのに有用な薬剤を提供する。

【 0 3 0 1 】

本発明は、

（a）溶液中のまたは凍結乾燥形態の上述の医薬組成物を含有する容器；
（b）任意選択的に、凍結乾燥製剤のための希釈剤または再構成溶液を含有する第2の容器；および

（c）任意選択的に、（i）溶液の使用、または（ii）凍結乾燥製剤の再構成および/または使用のための取扱説明書

を含んでなるキットをさらに目的とする。

【 0 3 0 2 】

キットは、（iii）緩衝液、（iv）希釈剤、（V）濾過、（vi）針、または（V）シリンジの1つまたは複数をさらに含んでなってもよい。容器は、好ましくは、ボトル、バイアル、シリンジまたは試験管であり；それは、多回使用容器であってもよい。医薬組成物は、好ましくは凍結乾燥される。

【 0 3 0 3 】

本発明のキットは、好ましくは、適切な容器内の本発明の凍結乾燥製剤と、その再構成および/または使用のための取扱説明書とを含んでなる。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル（例えば二重チャンバーバイアル）、シリンジ（二重チャンバーシリンジなど）、および試験管が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの多様な

材料から形成されてもよい。好ましくは、キットおよび／または容器は、容器上の、または容器に付随する、取扱説明を含み、それは再構成および／または使用上の指示を示す。例えば、ラベルは、凍結乾燥製剤が、上述されるようなペプチド濃度に再構成されることを表示してもよい。ラベルは、製剤が皮下投与のために有用であり、または皮下投与用であることをさらに表示してもよい。

【0304】

製剤を収容する容器は、多回使用バイアルであってもよく、それは再構成製剤の反復投与（例えば2～6回の投与）を可能にする。キットは、適切な希釈剤（例えば、炭酸水素ナトリウム溶液）を含んでなる、第2の容器をさらに含んでなってもよい。

【0305】

希釈剤と凍結乾燥製剤の混合時に、再構成製剤中の最終ペプチド濃度は、好ましくは少なくとも0.15mg/mL／ペプチド（＝75μg）であり、好ましくは3mg/mL／ペプチド（＝1500μg）以下である。キットは、その他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および取扱説明が掲載されるパッケージインサートをはじめとする、商業的および使用者観点から望ましい、その他の物質をさらに含んでもよい。

【0306】

本発明のキットは、その他の構成要素（例えば、その他の化合物またはこれらのその他の化合物の医薬組成物）が添加されたまたは添加されない、本発明による医薬組成物製剤を含有する単一容器を有してもよく、または各構成要素のための別個の容器を有してもよい。

【0307】

好ましくは、本発明のキットは、第2の化合物（アジュバント（例えばGM-CSF）、化学療法剤、天然産物、ホルモンまたは拮抗薬、抗血管新生因子または阻害剤、アポトーシス誘発剤またはキレート剤など）またはその医薬組成物の同時投与と合わせて使用するためにパッケージされた、本発明の製剤を含む。キットの構成要素は、あらかじめ混合されてもよく、または各構成要素は、患者への投与前に別個の異なる容器内にあってもよい。キットの構成要素は、1つまたは複数の液体溶液、好ましくは水溶液、より好ましくは無菌水溶液中で、提供されてもよい。またキットの構成要素は、固体として提供されてもよく、それは、好ましくは別の異なる容器内に提供される、適切な溶媒の添加によって液体に変換されてもよい。

【0308】

治療用キットの容器は、バイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または固体または液体を封入するその他のあらゆる手段であってもよい。通常、2つ以上の構成要素がある場合、キットは、第2のバイアルまたは別の容器を含有して、別々の投薬を可能にする。キットは、薬学的に許容可能な液体のための別の容器もまた、含有してもよい。好ましくは、治療用キットは、装置（例えば、1本または複数の針、シリンジ、点眼器、ピペットなど）を含有して、本キットの構成要素である本発明の作用物質の投与を可能にする。

【0309】

本製剤は、経口（腸内）、経鼻、眼、皮下、皮内、筋肉内、静脈内または経皮などの任意の許容できる手段によるペプチド投与に適するものである。好ましくは、投与はs.c.であり、最も好ましくはi.d.である。投与は、輸液ポンプによってもよい。

【0310】

本発明のペプチドは、CLLから単離されたので、本発明の薬剤は、好ましくはCLLを治療するために使用される。好ましい実施形態では、APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、Z

10

20

30

40

50

C3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1、およびTRAF3IP3からなる群から選択されるタンパク質に由来する本発明のペプチドはCLLから単離されたので、したがって本発明の薬剤は、好ましくはCLLを治療するために使用される。

【0311】

本発明は、プレスクリーニングTUMAPの貯蔵庫から選択される少なくとも1つのペプチドを含んでなる医薬組成物を製造するステップを含んでなる、個々の患者のための個別化薬剤を製造する方法をさらに含み、医薬組成物で使用される少なくとも1つのペプチドは、個々の患者における適切さについて選択される。好ましくは、医薬組成物はワクチンである。方法はまた、TCR単離などの下流用途のためのT細胞クローンを製造するように適応させ得る。

10

【0312】

「個別化医薬品」は、能動的個別化がんワクチンおよび自己由来患者組織を使用する養子細胞療法をはじめとする、このような個々の患者の治療のためにのみ使用される、1人の個々の患者のために、特に調整された治療法を意味するものとする。

【0313】

本明細書の用法では、「貯蔵庫」という用語は、特定の腫瘍型における免疫原性および過剰提示についてプレスクリーニングされている、一群のペプチドを指すものとする。「貯蔵庫」という用語は、ワクチンに含まれる特定のペプチドが、予備製造されて物理的設備内で貯蔵されることを暗示することは意図されないが、その可能性も検討される。ペプチドは、製造される各個別化ワクチンのために新規に製造されてもよく、または予備製造されて貯蔵されてもよいことが明示的に検討される。

20

【0314】

(例えば、データベースの形態の)貯蔵庫は、分析されたいくつかのHLA-A、HLA-B、およびHLA-C陽性CLL患者の腫瘍組織中で、高度に過剰発現される腫瘍関連ペプチドから構成される(上記表を参照されたい)。それは、MHCクラスIおよびMHCクラスIIペプチドを含有する。いくつかのGBM組織から採取された腫瘍関連ペプチドに加えて、貯蔵庫は、HLA-A*02およびHLA-A*24標識ペプチドを含有してもよい。これらのペプチドは、TUMAPSによって誘導されるT細胞免疫の規模を定量様式で比較できるようにし、したがって抗腫瘍応答を引き起こすワクチンの能力について、重要な結論が導かれるようにする。第2に、それは、患者において、「自己」抗原に由来するTUMAPに対するいかなるワクチン誘導T細胞応答も観察されない症例において、「非自己」抗原に由来する重要な陽性対照ペプチドとして機能する。第3に、それは、患者集団の免疫能力状態に関する結論が導かれるようにしてもよい。

30

【0315】

貯蔵庫のためのHLAクラスIおよびII TUMAPは、遺伝子発現解析、質量分析法、およびT細胞免疫学と組み合わせられた、完全なゲノム機能解析アプローチを使用して同定される。アプローチは、高い割合の腫瘍上に真に存在するが、正常組織では皆無または最小限にのみ発現されるTUMAPだけが、さらなる分析のために選択されることを保証する。ペプチド選択のために、患者に由来するCLLサンプルおよび健常ドナーに由来する血液は、段階的アプローチで分析された:

40

1. 悪性物質からのHLAリガンドは、質量分析法によって同定された
2. マイクロアレイによるゲノム規模メッセンジャーRNA発現解析を使用して、一連の正常器官および組織と比較して悪性組織(CLL)中の遺伝子過剰発現が同定された
3. 同定されたHLAリガンドは、遺伝子発現データと比較された。ステップ2で検出された、選択的発現または過剰発現された遺伝子によってコードされたペプチドは、多ペプチドワクチンのための適切なTUMAP候補と見なされた。
4. 同定されたペプチドのTUMAPとしての妥当性を支持する追加的な証拠を同定する

50

ために、文献調査が実施された

5. mRNAレベルでの過剰発現の関連性は、ステップ3からの選択されたTUMAPの腫瘍組織上における再検出と、健常組織における検出の欠如（またはまれな検出）によって確認された。

6. 選択されたペプチドによる生体内T細胞応答の誘導が可能かどうかを評価するために、健常ドナーならびにCLL患者からのヒトT細胞を使用して、生体外免疫原性アッセイが実施された。

【0316】

一態様では、ペプチドを貯蔵庫に含める前に、免疫原性について予備スクリーニングする。制限を意図しない一例として、貯蔵庫に包含されるペプチドの免疫原性は、ペプチド/MHC複合体および抗CD28抗体が負荷された人工抗原提示細胞による、健常ドナーからのCD8+T細胞の反復刺激を通じた、生体外T細胞プライミングを含んでなる方法によって判定される。

【0317】

この方法は、稀ながんに、そして稀な発現プロファイルがある患者にとって、好ましい。組成が一定である多ペプチド混合物とは対照的に、現在開発されている貯蔵庫は、腫瘍中の抗原の実際の発現とワクチンとの顕著により高いマッチングを可能にする。多標的アプローチでは、各患者のために、選択された単一のまたは組み合わせられた数種の「既製」ペプチドが利用される。理論上は、例えば50個の抗原性ペプチドのライブラリーからの5つの異なる抗原性ペプチドの選択に基づくアプローチは、それだけでおよそ1700万個の可能な医薬品(DP)組成物をもたらす。

【0318】

一態様では、ペプチドは、本明細書に記載される、次のような本発明による方法に基づく、個々の患者のためのそれらの適切さに基づいて、ワクチンへの包含のために選択される。

【0319】

患者の腫瘍材料および血液サンプルから、HLA表現型、トランスクリプトミクスおよびペプチドミクスデータが収集されて、各患者に最も適切なペプチドを含有する、貯蔵庫および患者に特有の(すなわち変異)TUMAPが同定される。患者腫瘍中で選択的にまたは過剰発現されて、可能であれば、患者の個々のPBMCと共に試験すると、強力な生体外免疫原性を示すペプチドが選択される。

【0320】

好ましくは、ワクチンに含まれるペプチドは、(a)個々の患者に由来する腫瘍サンプルによって提示される腫瘍関連ペプチド(TUMAP)を同定するステップと；(b)(a)で同定されたペプチドを上述のペプチド貯蔵庫と比較するステップと；(c)患者において同定された腫瘍関連ペプチドと関連がある、貯蔵庫(データベース)からの少なくとも1つのペプチドを選択するステップとを含んでなる方法によって同定される。例えば、腫瘍サンプルによって提示されるTUMAPは、(a1)腫瘍サンプルからの発現データを腫瘍サンプルの組織型に相当する正常組織サンプルからの発現データと比較して、腫瘍サンプル中で過剰発現または異常発現されるタンパク質を同定するステップと；(a2)発現データを腫瘍サンプル中のMHCクラスIおよび/またはクラスII分子と結合するMHCリガンドの配列に相関させて、腫瘍によって過剰発現または異常発現されるタンパク質に由来するMHCリガンドを同定するステップとによって同定される。好ましくは、MHCリガンドの配列は、腫瘍サンプルから単離されたMHC分子から結合ペプチドを溶出させて、溶出したリガンドを配列決定することで同定される。好ましくは、腫瘍サンプルおよび正常組織は、同一患者から入手される。

【0321】

貯蔵庫(データベース)モデルを使用してペプチドを選択するのに加えて、またはその代案として、TUMAPを患者において新規に同定し、次に、ワクチンに含めてもよい。一実施例として、(a1)腫瘍サンプルからの発現データを腫瘍サンプルの組織型に相当

10

20

30

40

50

する正常組織サンプルからの発現データと比較して、腫瘍サンプル中で過剰発現または異常発現されるタンパク質を同定する；そして（a2）発現データを腫瘍サンプル中のMHCクラスIおよび/またはクラスII分子と結合するMHCリガンドの配列と相関させて、腫瘍によって過剰発現または異常発現されるタンパク質に由来するMHCリガンドを同定することによって、患者において候補TUMAPが同定されてもよい。別の実施例として、個々の患者からの正常な対応組織と比較して、腫瘍サンプルに固有の変異を含有するタンパク質が同定されてもよく、特異的に変異を標的とするTUMAPが同定され得る。例えば、腫瘍のゲノム、および対応する正常組織のゲノムは、全ゲノム配列決定によって配列決定され得る。遺伝子のタンパク質コード領域中の非同義の変異を発見するために、ゲノムDNAおよびRNAが腫瘍組織から抽出され、正常な非変異ゲノム生殖細胞系DNAが末梢血単核細胞（PBMC）から抽出される。適用されたNGSアプローチは、タンパク質コード領域の再配列決定（エクソーム再配列決定）に限定される。この目的で、供給業者が提供する標的富化キットを使用して、ヒトサンプルからのエクソンDNAが捕捉され、例えばHiSeq2000（Illumina）による配列決定がそれに続く。それに加えて、遺伝子発現の直接定量化のため、そして変異遺伝子が患者の腫瘍で発現されることの検証のために、腫瘍mRNAが配列決定される。結果として得られる数百万の配列読み取りは、ソフトウェアアルゴリズムを通じて処理される。出力一覧は、変異および遺伝子発現を含有する。腫瘍特異的体細胞突然変異は、PBMC由来生殖細胞系変異と比較して優先順位をつけることで、判定される。次に、新規に同定されたペプチドは、貯蔵庫について上述した免疫原性について試験され、適切な免疫原性を保持する候補TUMAPが、ワクチンへの包含のために選択されてもよい。

【0322】

例示的な一実施形態では、ワクチンに包含されるペプチドは、（a）上述の方法（method）によって、個々の患者に由来する腫瘍サンプルによって提示される腫瘍関連ペプチド（TUMAP）を同定する；b）a）で同定されたペプチドを、対応する正常組織との比較で腫瘍中の免疫原性および過剰提示について予備選別されたペプチドの貯蔵庫と比較する；（c）患者において同定された腫瘍関連ペプチドと関連がある、貯蔵庫からの少なくとも1つのペプチドを選択する；（d）任意選択的に、（a）で新規に同定された少なくとも1つのペプチドを選択して、その免疫原を確認することによって同定される。

【0323】

例示的な一実施形態では、ワクチンに包含されるペプチドは、（a）個々の患者に由来する腫瘍サンプルによって提示される、腫瘍関連ペプチド（TUMAP）を同定する；（b）（a）で新規に同定された少なくとも1つのペプチドを選択して、その免疫原性を確認することによって同定される。

【0324】

ひとたびペプチドが選択されたら、ワクチンが製造される。

【0325】

ワクチンは、好ましくは、33% DMSOに溶解された個々のペプチドからなる液体製剤である。

【0326】

製品に包含される各ペプチドは、DMSOに溶解される。単一ペプチド溶液の濃度は、製品に包含されるペプチドの数に応じて選択されなくてはならない。単一ペプチドDMSO溶液が等量で混合され、ペプチドあたり約2.5 mg/mlの濃度で、製品に包含される全てのペプチドを含有する溶液が得られる。次に混合溶液を注射用水で1:3に希釈して、33% DMSO中でペプチドあたり0.826 mg/mlの濃度を得る。希釈溶液は、0.22 μmの無菌フィルターを通して濾過される。最終バルク溶液が得られる。

【0327】

最終バルク溶液はバイアルに充填されて、使用時まで-20℃で保存される。1本のバイアルは、0.578 mgの各ペプチドを含有する700 μLの溶液を含有する。この内

、500 μ L (ペプチドあたりおよそ400 μ g) が、皮内注射のために適用される。

【0328】

ここで好ましい実施形態を記載する以下の実施例中で本発明を説明するが、それでもなお、これらには限定されないものとする。本発明の目的で、本明細書で引用される全ての参考文献は、その内容全体を参照によって援用する。

【図面の簡単な説明】

【0329】

【図1】原発性CLLサンプルのHLA表面発現を示す。7つの原発性CLLサンプル中における、自己由来CD5⁺CD19⁺B細胞と比較した、CD5⁺CD19⁺CLL細胞の(a)HLAクラスIおよび(b)HLAクラスII発現。データは、三重反復試験の平均値 $\pm$ s.d.として表される。自己由来CD5⁺CD19⁺B細胞と比較した、CD5⁺CD19⁺CLL細胞の(c)平均HLAクラスIおよび(d)HLAクラスII発現(n=7)。*P<0.01略号:UPN、画一患者番号

10

【図2】HLAリガンドームプロファイリングによる、腫瘍関連抗原の新規カテゴリーの同定を示す。(a)原発性CLLサンプル(n=30)およびHV PBM CのHLAクラスIリガンド起源タンパク質の重複(n=30)。(b)CLLおよびHV PBM Cリガンドーム中のHLA拘束性表示の出現頻度に基づく、HLAクラスIリガンド起源タンパク質の比較プロファイリング。それぞれの起源タンパク質のHLA拘束性提示(x軸)に対して、CLL患者/HV陽性の頻度[%]がy軸上に示される。左側のボックスは、>20%の患者においてCLL限定的表示を示す、起源タンパク質の部分集合を強調する(LiTAA:リガンドーム由来腫瘍関連抗原)。(c)既報のHLAクラスIリガンドーム中のCLL関連抗原の表示。バーは、CLLおよびHV PBM C中のHLAクラスIリガンドによる、それぞれの抗原の相対表示[%]を示す。破線は、CLL関連性の程度に従って、抗原を3群に分ける。(d)異なる病期からのCLLサンプルの起源タンパク質重複(ビネーA(n=9)、ビネーB(n=7)、ビネーC(n=14))。(e)異なる病期(ビネーA~C、(d)と同様)にわたるLiTAAの表示頻度[%]の色分け地図解析。(f)del17pあり(n=5)およびdel17pなし(n=25)の原発性CLLサンプル上のLiTAA表示[%]の色分け地図解析。略号:CLL、慢性リンパ球性白血病;HV、健常ボランティア

20

【図3-1】LiTAAが、CLL患者免疫応答によって特異的に認識されることを示す。(a)IFN γ ELISPOTアッセイで機能的に評価された、HLAクラスI LiTAAおよび対応するLiTAP(3HLA-A*03、5HLA-A*02、5HLA-B*07)。CLL患者PBM Cによるペプチド特異的免疫認識の絶対数および頻度は、右側カラムに要約される。(b)HV PBM Cを対照として使用して、ELISPOTで評価された、A*03 LiTAPの例。4つの頻繁に認識されるペプチド(…)を含有するEBVエピトープ混合物が陽性対照として使用され、HIVGAG₁₈₋₂₆-A*03ペプチドが陰性対照の役割を果たした。(c)HLA-A*03 LiTAP(n=3)を使用した、3人の異なるCLL患者のPBM C上におけるELISPOTアッセイの例。結果は、免疫反応性のLiTAPについて示される。EBVエピトープは陽性対照の役割を果たし、HIVGAG₁₈₋₂₆-A*03ペプチドは陰性対照の役割を果たした。(d) 標的選択ストラテジーの内部対照として、CLL患者PBM C上で試験された、HLA-A*03良性組織由来LiBAP(n=3)の例。EBVエピトープは陽性対照の役割を果たし、HIVGAG₁₈₋₂₆-A*03ペプチドは陰性対照の役割を果たした。(e)IFN γ ELISPOTにおける、(MSによって検出される)CLLリガンドーム中のLiTAP提示の対立遺伝子補正頻度、および対応するCLL患者PBM Cによる免疫認識の対立遺伝子補正頻度の散布図。データ点は、免疫認識を示す14/15LiTAPについて示される。略号:LiTAP、リガンドーム由来腫瘍関連ペプチド;HV、健常ボランティア;neg.、陰性;pos.、陽性;UPN、画一患者番号LiBAP、リガンドーム由来良性組織関連ペプチド;MS、質量分析法。

30

40

【図3-2】同上

50

【図4-1】相加的／相乗的HLAクラスII L i T A AおよびL i T A Pの同定を示す。(a)原発性CLLサンプル(n=20)およびHV P B M CのHLAクラスIIリガンド起源タンパク質の重複(n=13)。(b)CLLおよびHV P B M Cリガンドーム中のHLA拘束性表示の出現頻度に基づく、HLAクラスIIリガンド起源タンパク質の比較プロファイリング。それぞれの起源タンパク質のHLA拘束性提示(x軸)に対して、CLL患者／HV陽性の頻度[%]がy軸上に示される。左側のボックスは、>20%の患者においてCLL限定的表示を示す、起源タンパク質の部分集合を強調する(L i T A A:リガンドーム由来腫瘍関連抗原)。(c)IFN γ E L I S P O Tアッセイで機能的に評価された、HLAクラスII L i T A Aおよび対応するL i T A P(n=6)。CLL患者P B M Cによるペプチド特異的免疫認識の絶対数および頻度は、右側10
カラムに要約される。(d)HV P B M Cを対照として使用して、E L I S P O Tで評価された、HLAクラスII L i T A Pの例。PHAが陽性対照として使用された。F L N A₁₆₆₉₋₁₆₈₃ H L A - D Rペプチドは、陰性対照の役割を果たした。(e) H L AクラスII L i T A P(n=6)を使用した、3人の異なるCLL患者のP B M C上における、E L I S P O Tアッセイの例。結果は、免疫反応性のL i T A Pについて示される。PHAが陽性対照として使用され、F L N A₁₆₆₉₋₁₆₈₃ H L A - D Rペプチドは、陰性対照の役割を果たした。(f)共通／相乗的ワクチン標的に関する、CLL限定的HLAクラスIおよびHLAクラスIIリガンド起源タンパク質の重複分析。20
(g)132個の共通HLAクラスI／II L i T A A((d)で同定される)の色分け地図解析。HLAクラスIおよびII CLL患者リガンドームの双方の20%における表示を示す、2つの起源タンパク質が特定化される。

【図4-2】同上

【図4-3】同上

【図5】化学／免疫療法を受けたCLL患者の縦断的HLAクラスIIリガンドーム解析を示す。治療に先立つそれぞれの存在量と比較した、治療後の患者のHLAクラスIIリガンドーム中のリガンドの相対存在量の火山型プロット(治療後／治療前比率)。破線は、有意に上方制御されたリガンドが右上に、有意に下方制御されたリガンドが左上にある、存在量の有意な変化の閾値(>2倍の比率、 $p < 0.05$)を示す。有意に制御されたリガンドの頻度は、それぞれの四分区間で特定化される。治療過程にわたって有意な制御を示すL i T A Pは赤色で標識されて、それらの配列が特定化される。(a)治療前、および10
リツキシマブ／ベンダムスチン(375 mg/m^2 / 90 mg/m^2)による処置の48時間／24時間後における、CLL患者リガンドームの解析。検出可能なL i T A Pの1／28(3.6%)は、存在量に有意な変化を示した。(b)治療前、およびアレムツズマブによる処置の最初の7日後における、CLL患者リガンドームの解析(1、3、および5日目の10mg、20mg、および30mgの3用量のアレムツズマブ；7日目のリガンドーム解析)。検出可能なL i T A Pの3／24(12.5%)は、存在量に有意な変化を示した。(c)治療前、および300mgのオフアツムマブによる処置の24時間後における、CLL患者リガンドームの解析。検出可能なL i T A Pの2／10(20.0%)は、存在量に有意な変化を示した。

【図6】CLL患者のL i T A Pの免疫認識に対する、患者の後向き生存分析を示す。(a)44人のCLL患者の全生存期間のカプラン・マイヤープロット。(b)L i T A P特異的免疫応答について評価された被験者の全生存期間は、次のようにグループ分けされた：黒色、>1のL i T A Pに免疫応答を示すCLL患者(n=10)。赤色、0～1のL i T A Pに免疫反応を示すCLL患者(n=34)。

【図7】CLL患者における、HLAクラスIIリガンド起源タンパク質同定の飽和分析を示す。30人のCLL患者における、全HLAリガンド起源タンパク質同定の関数としてのユニークなHLAリガンド起源タンパク質同定の数指数回帰は、異なる起源タンパク質同定(破線)の最大達成可能数の堅固な計算($R^2 = 0.9912$)を可能にした。点線は、本発明者らのCLL患者コホートにおいて得られた、起源プロテオームカバー度を描写する。

10

20

30

40

50

【図8-1】HLA-A*02およびB*07 LiTAPが、CLL患者免疫応答によって特異的に認識されることを示す。標的選択戦略の内部対照として、CLL患者PBMC上で試験された、(a)HLA-A*02 (n=3)および(d)HLA-B*07 (n=3) 良性組織由来LiBAPの例。EBVエプトープ混合物は、陽性対照の役割を果たし、HIVXX_{xx}-xx A*02およびHIVXX_{xx}-xx HLA-B*07ペプチドは、それぞれ陰性対照の役割を果たした。HVPBMCを対照として使用して、ELISPOTアッセイで評価された、(b)HLA-A*02 (n=6)および(e)HLA-B*07 (n=5) LiTAPの例。陽性および陰性対照は、(a)に記載されるようである。それぞれ(c)HLA-A*02 (n=6)および(f)HLA-B*07 (n=5) LiTAPを使用した、3人の異なるHLAマッチCLL患者のPBMC上における、ELISPOTアッセイの例。結果は、免疫反応性のLiTAPについて示される。陽性および陰性対照は、(a)に記載されるようである。略称：LiBAP、リガンダム由来良性組織関連ペプチド；LiTAP、リガンダム由来腫瘍関連ペプチド；HV、健常ボランティア；neg.、陰性；pos.、陽性；UPN、画一患者番号

10

【図8-2】同上

【図9-1】HLA-A*03 LiTAP特異的CLL患者T細胞の細胞内サイトカイン、および四量体染色を示す。(a)P_A*03³ (DMXL1₁₂₇₁₋₁₂₇₉SSGLHPPK (配列番号77) 刺激CLL患者PBMCのIFN γ およびTNF α の細胞内染色。PMA/イオノマイシンは陽性対照の役割を果たし、HIVGAG₁₈₋₂₆A*03ペプチドは陰性対照の役割を果たした。(b)P_A*03³ (DMXL1₁₂₇₁₋₁₂₇₉SSGLHPPK (配列番号：77)) 四量体による、CLL患者CD8⁺T細胞の四量体染色。対照として、同一患者における非認識P_A*02¹ (ABCA6₁₂₇₀₋₁₂₇₈ILDEKPVII (配列番号63) による四量体染色が示される。

20

【図9-2】同上

【図10】化学/免疫療法を受けた患者に由来する、原発性CLL細胞上のHLA表面発現の定量化を示す。CD5⁺CD19⁺CLL細胞上のHLA表面発現は、治療前後にフローサイトメトリーによって定量化された。データは、三重反復試験の平均値 $\pm$ s.d.として表される。治療前およびリツキシマブによる処置の24時間後における、4人の患者の原発性CLL細胞上(a)HLAクラスIおよび(b)HLAクラスII表面発現。治療前、およびアレムツズマブによる処置の72時間(10mg)および7日(60mg)後における、患者の原発性CLL細胞上の(c)HLAクラスIおよび(d)HLAクラスII表面発現。^{*}P<0.01略号：UPN、画一患者番号h、時間；d、日。

30

【図11】CLLサンプルと比較した、正常組織中のペプチドILDEKPVIIの過剰提示を示す。示されるのは、その上でペプチドが検出されたサンプルのみである。検定パネルは、12個のCLLサンプルおよび以下の正常サンプルを含んだ：1×脂肪組織、3×副腎、6×動脈、5×骨髓、7×脳、3×乳房、5×神経、13×結腸、7×食道、2×胆嚢、5×心臓、12×腎臓、20×肝臓、44×肺、3×リンパ節、4×末梢血単核細胞、2×卵巣、6×膵臓、1×腹膜、3×下垂体の、2×胎盤、3×胸膜、3×前立腺、6×直腸、7×唾液腺、4×骨格筋、5×皮膚、3×小腸、4×脾臓、5×胃、4×精巣、3×胸線、3×甲状腺、3×気管、2×尿管、5×膀胱、2×子宮、2×静脈。

40

【実施例】

【0330】

実施例1

細胞表面に提示される腫瘍関連ペプチドの同定および定量化
組織サンプル

患者の腫瘍サンプルは、University of Tübingen, Tübingen, Germanyによって提供された。全ての患者の告知に基づく同意書が与えられた。リガンダム解析では、CLL患者(>80%CLL細胞出現頻度)に由来するPBMC、ならびに健常ボランティア(HV)に由来するPBMCが、密度勾配遠心分離に

50

よって単離された。告知に基づく同意は、ヘルシンキプロトコルに従って得られた。この試験は、地域倫理委員会の指針に準拠して実施された。HLAタイピングは、Department of Hematology and Oncology, Tubingenによって実施された。サンプルは、さらなる使用まで - 80 で保存された。

【0331】

HLA表面発現の定量化

健康な自己由来Bリンパ球との比較のために、少なくとも0.5%のCD5⁺CD19⁺正常B細胞を含有する患者サンプル中で、HLA表面発現の定量化が実施された。HLA表面発現は、QIFIKIT（登録商標）定量的フローサイトメトリーアッセイ（Dako）を使用して、製造会社の使用説明書に準拠して分析された。手短に述べると、各三つ組み試験サンプルが、汎HLAクラスI特異的モノクローナル抗体（mAb）W6/32、HLA-DR特異的mAb L243（どちらも社内で作成）またはIgGアイソタイプ対照（BioLegend）で、それぞれ染色された。表面マーカー染色は、直接標識CD3（BD）、CD5（BD）、およびCD19（BD）抗体を用いて実施された。FACSCanto Analyzer（BD）上のフローサイトメトリー分析の直前に、7-AAD（BioLegend）が生存マーカーとして添加された。

【0332】

組織サンプルからのHLAペプチドの単離

HLAクラスIおよびII分子は、以前記載されたような標準イムノアフィニティー精製を用いて単離された。手短に述べると、スナップ凍結細胞ペレットが、1×プロテアーゼ阻害剤を含有する（Complete, Roche, Basel, Switzerland）、10mMのCHAPS/PBS（AppliChem, St. Louis, MO, USA/Gibco, Carlsbad, CA, USA）中で溶解された。HLA分子は、それぞれCNBr活性化セファロース（GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK）に共有結合する、汎HLAクラスI特異的mAb W6/32および汎HLAクラスII特異的mAb Tu39を使用して、シングルステップで精製された。HLA：ペプチド複合体は、0.2%トリフルオロ酢酸（TFA、Merck, Whitehouse Station, NJ, USA）の反復添加によって溶出された。溶出画分E1～E8は貯留されて遠心分離濾過ユニット（Amicon, Millipore, Billerica, MA, USA）を使用して、限外濾過によって遊離HLAリガンドが単離された。HLAリガンドは、ZipTip C18ピペット（Millipore）先端を使用して、濾液から抽出され脱塩された。抽出されたペプチドは、35μlの80%アセトニトリル（ACN、Merck）/0.2%TFA中で溶出され、完全に乾燥するまで遠心分離され、25μlの1%ACN/0.05%TFAに再懸濁された。サンプルは、LC-MS/MSによる分析まで、-20 で保存された。

【0333】

LC-MS/MSによるHLAリガンド解析

ペプチドサンプルは、逆相液体クロマトグラフィー（nanoUHPLC、Ultimate 3000 RSLCnano、ThermoFisher, Waltham, MA, USA）によって分離され、引き続いてオンライン接続されたLTQ Orbitrap XLハイブリッド質量分光計（ThermoFisher）中で分析された。サンプルは、5回の技術的複製中で分析された。5μl（サンプルの20%に相当する）のサンプル容積が、75μm×2cm捕捉カラム（Accclaim PepMap RSLC、ThermoFisher）に、4μl/分で5.75分間にわたり注入された。引き続いてペプチド分離が、50μm×50cm分離カラム（Accclaim PepMap RSLC、ThermoFisher）上で、2.4から32.0%に及ぶACN勾配を適用して、50 および175nl/分の流速で140分間にわたり実施された。溶出ペプチドは、ナノスプレーイオン化によってイオン化され、調査スキャンで最も豊富な5つの前駆イオンのフラグメントスペクトルを生じる、トップ5CID（衝突誘起解離）法を実装する、質量分光計内で分析された。分解能は、60,000に設定された。HLAク

ラスIリガンドでは、質量範囲は400～650 m/zに限定され、電荷状態2および3が断片化を許された。HLAクラスIIでは、300～1,500 m/zの質量範囲が分析されて、電荷状態2が断片化を許された。

【0334】

データベース検索およびスペクトル注釈

データ処理のために、ソフトウェアProteome Discoverer (v1.3, ThermoFisher)を使用して、Swiss-Protデータベース(www.uniprot.org、リリース:2013年9月27日;20,279個の概説されるタンパク質配列が含まれる)に含まれるヒトプロテオームに対する、Mascot検索エンジン(Mascot 2.2.04, Matrix Science)の検索結果が組み込まれた。検索は、技術的複製のデータを統合し、酵素特異性によって制限されなかった。前駆体質量許容差は5 ppmに、フラグメント質量許容差は0.5 Daに設定された。酸化メチオニン、動的修飾として許容された。偽発見率(FDR)は、シャッフルされた標的データベースからなるデコイデータベースに対するプロセッシングに基づいて、Percolatorアルゴリズムによって判定された。FDRは、q 0.05 (5% FDR)の目標値に設定された。q 0.05があるペプチドスペクトラムマッチ(PSM)は、相対的直交パラメータに従ってフィルターされ、スペクトル品質および妥当性が保証された。Mascotスコアは、20にフィルターされた。HLAクラスIでは、ペプチド長は、8～12 アミノ酸(aa)長に限定された。HLAクラスIIでは、ペプチドは、12～25 aa長に限定された。タンパク質分類は無効にされて、ペプチド(例えば、複数のタンパク質中への保存配列マッピング)の複数の注釈が許された。品質管理のために、サンプル当たり、300のユニークなHLAクラスIリガンドおよび100のユニークなHLAクラスIIリガンドの収率閾値が適用された。HLA注釈は、SYFPEITHI(www.syfpeithi.de)または拡張社内データベースを使用して実施された。

【0335】

治療過程にわたるCLL患者リガンドームの縦断的解析

治療過程にわたる相対HLAリガンド存在量の無標識定量化(LFQ)のために、注射された対合サンプルペプチド量が正規化されて、各サンプル毎に5つの技術的複製で、LC-MS/MS分析が実施された。

【0336】

手短に述べると、対合サンプルの物質の相対量は、用量設定質量分析実験で判定され希釈に応じて補正された、平均前駆体イオン強度から計算された。HLAリガンドの相対定量化は、Proteome Discoverer 1.3を使用して、対応する前駆体抽出イオンクロマトグラム(XIC)の曲線下面積を計算することで実施された。各サンプルの5回のLFQ-MS実験における個々のペプチドの平均面積の比率が計算され、社内Matlabスクリプト(v8.2, Mathworks)を使用して、両側T検定が実施された。

【0337】

ペプチド合成

自動ペプチド合成装置EPS221(Abimed)を使用して、記載されるような9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル/tert-ブチル(Fmoc/tBu)ストラテジーを使用して、ペプチドが合成された。合成ペプチドが、LC-MS/MS同定の検証のため、ならび機能的実験のために使用された。

【0338】

ペプチド特異的T細胞の増幅

CLL患者および健常ボランティアからのPBMCが、10%貯留ヒト型血清(PHS、社内製造)、100 mMのβ-メルカプトエタノール(Roth, Karlsruhe, Germany)、および1%ペニシリン/ストレプトマイシン(GE)が添加されたRPMI 1640培地(Gibco)中で、培養された。CD8⁺T細胞刺激では、PB

10

20

30

40

50

MCが解凍されて、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ペプチドでパルス処理された。ペプチドパルス処理 P BMC ($5 \sim 6 \times 10^6$ 細胞/ ml) は、 37°C および $5\% \text{CO}_2$ で、12日間培養された。0日目および1.5日目に、 $5 \text{ ng}/\text{ml}$ の IL-4 (R&D systems, Minneapolis, MN, USA) および $5 \text{ ng}/\text{ml}$ の IL-7 (Promokine, Heidelberg, Germany) が、培養液に添加された。3、5、7、および9日目に、 $2 \text{ ng}/\text{ml}$ の IL-2 (R&D systems) が培養液に添加された。ペプチド刺激 P BMC は、12日目に ELISPOT アッセイによって、13日目に細胞内サイトカイン染色によって、それぞれ機能解析された。CD4⁺T細胞刺激では、培養は、次の2つの修正を加えて、CD8⁺T細胞について記載されたようにして実施された：パルス処理は $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の HLA クラス II ペプチドを用いて実施され、IL-4 および IL-7 は添加されなかった。

10

【0339】

IFN- γ ELISPOT アッセイ

IFN- γ ELISPOT アッセイは、以前記載されたようにして実施された(33)。手短に述べると、96ウェルニトロセルロースプレート(Millipore)が、 $1 \text{ mg}/\text{ml}$ の IFN- γ mAb (Mabtech, Cincinnati, OH, USA) で被覆され、 4°C で一晩培養された。プレートは、 $10\% \text{ PHS}$ によって 37°C で2時間ブロックされた。 5×10^5 個の細胞/ウェルの予備刺激 P BMC が、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ (HLA クラス I) または $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ (HLA クラス II) ペプチドでパルス処理されて、24~26時間培養された。読み取りは、製造会社の使用説明書に従って実施された。スポットは、ImmunoSpot S5 分析器(CTL, Shaker Heights, OH, USA)を使用して計数された。 >15 スポット/ウェルカウントされ、ウェルあたりの平均スポットカウントが、陰性対照ウェルの平均スポット数よりも少なくとも3倍高ければ、T細胞応答は陽性と見なされた(がんイムノガイディングプログラム(CIP)ガイドラインに準拠する)。

20

【0340】

細胞内 IFN- γ および TNF- α 染色

ペプチド特異的 CD8⁺T細胞の発生頻度および機能性は、細胞内 IFN- γ および TNF- α 染色によって分析された。P BMC は、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の個々のペプチドでパルス処理されて、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の Brefeldin A (Sigma, St. Louis, MO, USA) および $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の Golgi Stop (BD) の存在下で6~8時間培養された。細胞は、Cytofix/Cytoperm (BD)、CD8-PE Cy7 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)、CD4-APC (BD Bioscience)、TNF- α -PE (Beckman Coulter)、および IFN- γ -FITC (BD) を使用して標識された。サンプルは、FACS Canto II 上で分析された。

30

【0341】

ペプチド特異的 CD8⁺T細胞の出現頻度は、抗 CD8 および HLA : ペプチド - 四量体 - PE での染色によって評価された。

【0342】

40

結果

原発性 CLL 細胞は自己由来正常 B 細胞と比較して HLA 発現の損失または下方制御を示さない

悪性腫瘍中の HLA 損失または下方制御は、T細胞ベースの免疫療法の主要な限界を提起してもよい。したがって、最初のステップとして、本発明者らは、自己由来 CD19⁺CD5⁻Bリンパ球と比較して、CD19⁺CD5⁺CLL細胞上で、HLA発現レベルを評価した。HLA表面レベルは、7人のCLL患者のパネルにおいて、フローサイトメトリーによって定量化された。HLA表面発現レベルは、患者個人不均一性を明らかにし、全HLAクラスI分子カウントは、CLL細胞上の約42,500~288,500個の分子/細胞、および正常B細胞上の約32,000~256,500個の分子/細胞に

50

及ぶ。3連でのHLA表面発現の患者個人分析は、4/7の患者において、小さいが、有意な発現レベルの差を明らかにした ($P < 0.01$) (図1a)。HLA-DR発現は、CLL細胞上で約29,000~100,500、B細胞上で約19,500~79,500に及んだ。HLA-DRレベル ($P < 0.01$) の軽微な差異が、5/7の患者で検出された。正常B細胞と比較したCLL細胞上の平均HLA表面発現の統計解析は、HLAクラスIおよびII発現に有意な差異がないことを示した (図1c、d)。総合すると、これらのデータは、正常B細胞との比較してHLA損失または下方制御の形跡なしに、CLL細胞上における高レベルのHLAクラスIおよびII発現を示す。

【0343】

LC-MS/MSは無数の天然に提示されるHLAクラスIおよびIIリガンドを同定する

10

30人のCLL患者のHLAクラスIリガンドームをマッピングすることで、本発明者らは、7,377個の起源タンパク質に相当する全部で18,844個の異なるペプチドを同定し得て、最大達成可能カバー度の>95%を達成した (図7)。患者当たりで同定された異なるペプチド数は、345~2,497に及んだ (平均値1,131)。全体として、30を超える異なるHLA-Aおよび-B対立遺伝子によって拘束されるペプチド (白人母集団__ENREF__27の>99%をカバーする) が、この試験で同定された。30人のPBMCドナーのHVコホートでは、7,180個の異なる起源タンパク質に相当する、合計17,322個のユニークなペプチドが同定された (>90%カバー度)。HVコホート中のHLA対立遺伝子分布は、CLL患者コホート中のHLA-Aの100%およびHLA-B対立遺伝子の>80%をカバーした。

20

【0344】

HLAクラスIIリガンドーム解析は、20人のCLL患者で実施された。1,486個の起源タンパク質に相当する合計5,059個のユニークなペプチドが同定された。13人のPBMCドナーのHLAクラスII HVコホートは、756個の起源タンパク質に相当する、2,046個の異なるペプチドをもたらした。

【0345】

HLAクラスIリガンドームの比較プロファイリングは多数のCLL関連抗原を明らかにする

新規CLL関連抗原を同定するために、本発明者らは、CLLおよびHVコホートのHLAリガンド起源プロテオームを比較した。HLA起源タンパク質重複分析は、CLLのHLAリガンドーム中で、2,148個のタンパク質 (マッピングされたCLL起源プロテオームの29.1%) が、排他的に表示されることを明らかにした (図2a)。幅広く適用できる既製ペプチドワクチンを設計する目的で、本発明者らは、引き続いて、以下の基準に従って、可能な標的の選択に優先順位をつけた：

30

CLL排他性は、最重要基準と定義され、CLLリガンドーム中の表示の出現頻度に従った抗原格付けがそれに続く (図2b)。本発明者らのプラットフォームは、CLL患者の20%でCLL限定的表示を示す、225個の異なるHLAリガンドによって表示される、49個の起源タンパク質 (CLL起源プロテオームの0.7%) を強調した。同一抗原格付けストラテジーをHV PBMC限定的抗原に適用することで、71個のリガンドーム由来良性組織結合抗原 (LiBAA) と298個の対応するリガンド (LiBAP) の組が同定され、免疫学的アッセイで内部対照として使用された。

40

【0346】

既製ワクチンの設計に適している、広く表示されるCLL-LiTAAの他に、表示頻度<20%の2,099個のCLL限定的抗原の第2のパネルが、本発明者らのプラットフォームによって同定された。これらの標的は、より個別化された治療的アプローチのためのリポジトリとして役立つ。

【0347】

確立されたCLL関連抗原に由来する天然に提示されるHLAクラスIリガンドのLC-MS/MSによる検出

50

新規CLL関連抗原の同定と並んで、二次的アプローチは、天然に提示されるHLAリガンドの本データセット内の小数の確立されたCLL抗原の格付けに焦点を合わせた。本発明者らは、8個の記載されるCLL関連抗原に相当する、28個の異なるHLAリガンドを同定できた。注目すべきことに、フィブロモジュリン(FMOD-324-333、RINEFSISSF、HLA-A*23(配列番号526)のみが、CLL患者コホートにおける低い表示出現頻度のために、本データセット中のCLL抗原の#437に格付けされるCLL限定的表示を示した。残りの7個の抗原は、CLL上およびHV PBM C双方の上で表示を示し、したがってCLL排他性という最重要基準を満たせなかった。しかし、CD19、CD20、RHAMM、およびPRAMEでは、様々な程度のCLL関連過剰出現が検出された(図2c)。

10

【0348】

比較リガンドームプロファイリングは異なる病期およびリスク層で共有されるLiTAAを同定する

異なる病期にわたる新規標的の適用性を評価するために、本発明者らは、ピネーA(n=9)、B(n=7)、およびC(n=14)の病期にある患者を比較する、部分集合特異的リガンドームプロファイリングを実施した。2,148個のCLL排他的起源タンパク質の重複分析からは、それらの内550個(25.6%)が、少なくとも2つの病期で共有され、137個のタンパク質(6.1%)のコアグループが、全ての3つの病期にある患者で表示されることが分かった(図2d)。注目すべきことに、共通起源タンパク質のコアグループに属するLiTAAの45/49(91.8%)は、3つの部分集合の全

20

【0349】

もう一つの焦点は、この遺伝的逸脱がない患者(nodel17p、n=25)と比較して、17p13欠失(dell17p、n=5)を保有する高リスク患者の部分集合におけるLiTAAの表示を判定することに置かれた。本発明者らは、同定されたLiTAAの77.7%が、双方の部分集合で表示されることを発見した(図2f)。総合して、これらのデータは、幅広く適用できる標的を選択するための、考案されたHLAリガンドームのコホート構成解析ストラテジーを支持する。

【0350】

HLAクラスI LiTAPの機能特性解析はCLL関連免疫反応性を明らかにする

本発明者らのHLAクラスI LiTAPの免疫原性および特異性を評価するために、本発明者らは、次に、12日間免疫復活IFNy ELISPOTアッセイを実施した。15個のLiTAP(6A*02、4A*03、および5B*07 LiTAPs)のパネルが、CLL患者および健常ボランティアから得られたHLAマッチPBM Cの刺激のために実装された(図3a)。本発明者らは、CLL患者(3/4A*03(図3c)、6/6A*02および5/5B*07 LiTAP(図8c、f))では、試験されたLiTAPの14/15(93.3%)についてIFNy分泌を観察したが、健常対照では見られなかった(0/10、図3b、図8b、e)。これらの知見は、P_A*03³(DMXL11271-1279SSSGLHPPK)について、CD8⁺T細胞の四量体染色、およびIFNyとTNFαの細胞内サイトカイン染色によって、例示的に確認された(図9a、b)。HLAマッチ良性組織由来LiBAPを使用したELISPOTアッセイが実施されて、CLL患者において観察されたLiTAP指向免疫認識のCLL特異性が調節された。本発明者らは、9個のLiBAP(3個のA*02、3個のA*03、3個のB*07)のパネルを試験して、試験されたCLL患者のいずれにおいても、有意なIFNy分泌がないことを観察した(0/7A*03(図3d)、0/10A*02⁺、および0/5B*07(図8a、d))。

30

40

【0351】

1人以上の患者で免疫認識を示す14/15のLiTAPについて、本発明者らは、CLL患者における、(LC-MS/MSによって検出される)HLA拘束性提示の対立遺

50

伝子補正頻度、および（ELISPOTによって検出される）免疫反応性の頻度を計算した。際だったことに、これらの2つのパラメータの線形相関が観察された（ピアソン $r = 0.77$ 、 $R^2 = 0.59$ 、図3e）。これらの知見は、2つの主要な点を示唆する：第1に、腫瘍限定的表示は、免疫認識のための必要条件である。第2に、免疫認識の出現頻度は、免疫反応性LiTAPのHLA拘束性提示の出現頻度から、直接、推定され得る。総合して、これらのデータは、CLL特異的ペプチドワクチンの免疫学的に妥当な標的を同定する、本発明者らのアプローチの有効性を実証する。

【0352】

HLAクラスIIリガンドーム解析は相乗的ワクチン設計のための追加的なCD4⁺T細胞エピトープを同定する

CD4⁺T細胞が抗がん免疫応答において果たす重要な間接的および直接的役割の理由から、最適ワクチン設計は、追加的なHLAクラスIIエピトープの組み入れを必要とする。本発明者らは、CLLおよびHVPBMCリガンドームの重複分析を実施して、CLL患者のリガンドーム中で、937個のタンパク質（同定されたCLL起源タンパク質の63.0%）が排他的に表示されることを同定した（図4a）。HLAクラスIIについて記載される同一抗原格付けストラテジーを適用することで、本発明者らは、460個の対応するLiTAPによって表示される、73個のHLAクラスII LiTAAを同定した（図4b）。IFN γ ELISPOTアッセイにおける7個のHLAクラスII LiTAPのパネルの機能特性解析（図4c）は、CLL患者（図4e）では、6/7（85.7%）LiTAPについて有意なIFN γ 分泌を明らかにしたが、健常対照（0/10、図4d）では見られなかった。次に、本発明者らは、共通の相乗的標的を同定するために、HLAクラスIIおよびIIリガンドームの複合解析を実施した。CLL限定的起源タンパク質の重複分析は、132個のタンパク質が、HLAクラスIIおよびIIリガンドームの双方で表示されることを明らかにした（図4f）。色分け地図解析は、リガンドーム（B4GALT1（26.7%クラスII/30.0%クラスII）、HLA-DMA（20.0%クラスII/20%クラスII）、図4g）の双方で20%の表示頻度を提示する2個のタンパク質を同定した。際だったことに、クラスII LiTAP（HLA-DMA₂₀₆₋₂₁₄、HEIDRYTAI、B*18）の1つは、対応するHLAクラスII LiTAP（VTHEIDRYTAIAY（配列番号924））に完全に包埋されていることが明らかにされた。総合して、本発明者らは、T細胞エピトープとして確認し得たクラスII LiTAPのパネル、並びにクラスII LiTAAをカバーする一連の可能な相乗的HLAクラスIIリガンドームを同定した。

【0353】

異なる薬剤投与計画下のCLL患者リガンドームの縦断的解析

ペプチドベースの免疫療法の範囲は、MRDの維持療法および根除である。結果として、CLLにおけるペプチドワクチン接種は、標準化学/免疫療法後に行われる。したがって、本発明者らは、異なる薬剤投与計画が実施されたCLL患者の異なる時点にわたり、HLA発現を解析して、リガンドームプロファイリングを実施した。

【0354】

本発明者らは、リツキシマブ治療（Rt_{0h}、Rt_{24h}）を受けた4人の患者、およびアレムツズマブ（At_{0h}、At_{72h}、At_{7d}、図10a~d）を投与された1人の患者において、HLAクラスIIおよびII表面発現を定量化した。HLA表面発現は、いずれの治療計画過程においても、平均HLAクラスII（Rt_{0h} = 50, 500、Rt_{24h} = 48, 000；At_{0h} = 42, 500、At_{7d} = 61, 500）発現、およびHLAクラスII（Rt_{0h} = 36, 500、Rt_{24h} = 27, 500；At_{0h} = 47, 000、At_{7d} = 55, 500）発現の有意な変化を伴わない、患者個人の不均一性を示した。

【0355】

リツキシマブ・ベンダムスチン、アレムツズマブまたはオフアツムマブ療法をそれぞれ受けた個々の患者において、縦断的HLAクラスIIリガンドームプロファイリングが実施

10

20

30

40

50

された(図5a~c)。リツキシマブ-ベンダムスチン療法下では、HLAクラスIIリガンドの11.1%に、オファツムマブ療法下ではリガンドの21.6%に、アレムツズマブ療法下ではリガンドの33.6%に、差次的提示(2倍の変化、 $p=0.05$)が観察された。全体として、8/49(16.3%)のLiTAAに相当するLiTAPが、治療過程にわたって示差的に提示されることが明らかにされた。総合すると、これらのデータは、異なる治療過程にわたる、表面HLAの安定発現およびLiTAPの堅固な提示を示す。

【0356】

LiTAPに対する免疫応答はCLL患者の全生存期間改善と関係があるかもしれない

最終段階として、本発明者らは、 >1 のLiTAP特異的($n=10$)T細胞応答と対比して、 $0\sim1$ のLiTAP特異的($n=23$)T細胞応答がある症例を比較するELISPOTアッセイによって分析された(図6b)、33人のCLL患者の後向き生存分析を実施した(図6a)。低応答コホートでは6/23(26.1%)の患者、高応答コホートでは0/11の患者が死亡した。全生存期間は、 >1 免疫反応を示すコホートで長期化するようである。

【0357】

実施例2

ペプチドの合成

全てのペプチドは、Fmoc戦略を使用する、標準的な十分に確立された固相ペプチド合成を使用して合成された。分取RP-HPLCによる精製後、イオン交換法を実施して、生理学的適合性カOUNTERイオン(例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、アンモニウムまたは塩化物)が組み込まれた。

【0358】

個々のペプチドのアイデンティティおよび純度は、質量分析法および分析用RP-HPLCによって判定された。ペプチドは、イオン交換法後に、純度が90%~99.7%の白色から灰白色凍結乾燥物として得られた。

【0359】

全てのTUMAPは、好ましくはトリフルオロ酢酸塩または酢酸塩として投与され、その他の塩形態もまた可能である。実施例4の測定では、ペプチドのトリフルオロ酢酸塩を使用した。

【0360】

実施例3

MHC結合アッセイ

本発明によるT細胞ベースの治療法のための候補ペプチドは、それらのMHC結合能力(親和性)についてさらに試験された。個々のペプチドMHC複合体は、切断感受性ペプチドが切断されて、分析される関心のあるペプチドで交換される、ペプチドリガンド交換によって製造された。ペプチド受容性MHC分子と効果的に結合して安定化し得るペプチド候補のみが、MHC複合体の分離を防止する。交換反応の収率を判定するために、安定化MHC複合体の軽鎖($\beta 2m$)の検出に基づくELISAを実施した。アッセイは、概して、Rodenko et al. (Rodenko et al., Nat Protoc. 1(2006):1120-1132)に記載されるようにして実施された。

【0361】

96ウェルMAXISorpプレート(NUNC)が、PBS中の $2\mu\text{g/ml}$ ストレプトアビジンにより室温で一晩被覆されて、4回洗浄され、ブロック緩衝液を含有する2%BSA中で37°Cで1時間ブロックされた。再折りたたみされたHLA-A*0201/MLA-001単量体が、 $15\sim500\text{ng/ml}$ の範囲をカバーする標準物質の役割を果たした。UV交換反応のペプチド-MHC単量体は、ブロック緩衝液中で100倍に希釈された。サンプルは、37°Cで1時間インキュベートされて、4回洗浄され、 $2\mu\text{g/ml}$ のHRP共役結合抗 $\beta 2m$ と共に37°Cで1時間インキュベートされ、再度洗浄されて、 NH_2SO_4 で停止させたTMB溶液で検出された。吸光は、 450nm で測定さ

10

20

30

40

50

れた。抗体またはそれらのフラグメント、および／またはT細胞受容体またはそれらのフラグメントの作成および製造のためには、高い交換収率（好ましくは50%よりも高い、最も好ましくは高い75%よりも）を示す候補ペプチドが、MHC分子に対する十分な結合活性を示してMHC複合体の分離を防止することから、一般に好ましい。

【0362】

試験されたペプチドのMHCクラスI結合スコア；<20% = +；20%～49% = ++；50%～75% = +++；>75% = ++++

【表9】

配列番号	配列	ペプチド交換
229	PRGVVQEL	++14
239	SENAVLSF	+++14

10

【0363】

実施例4

MHCクラスI提示ペプチドの生体外免疫原性

本発明のTUMAPの免疫原性に関する情報を得るために、本発明者らは、ペプチド/MHC複合体および抗CD28抗体を負荷した人工抗原提示細胞(aAPC)によるCD8+T細胞の反復刺激に基づく、生体外T細胞プライミングアッセイを用いて調査を実施した。このようにして、本発明者らは、本発明のHLA-A*0201拘束性TUMAPの免疫原性を示し得て、これらのペプチドが、それに対するCD8+前駆T細胞がヒトに存在する、T細胞エピトープであることを実証した。

20

【0364】

CD8+T細胞の生体外プライミング

ペプチドMHC複合体(pMHC)および抗CD28抗体を負荷した、人工抗原提示細胞による生体外刺激を実施するために、本発明者らは、最初に、告知に基づく同意後に、University clinics Mannheim, Germanyから得られた健常ドナーのCD8ミクロビーズ(Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Germany)を使用した正の選択を通じて、新鮮HLA-A*02白血球除去生成物からCD8+T細胞を単離した。

【0365】

PBMCおよび単離CD8+リンパ球またはPBMCは、10%熱不活性化ヒトAB血清(PAN-Biotech, Aidenbach, Germany), 100U/mlペニシリン/100μg/mlストレプトマイシン(Cambrex, Cologne, Germany), 1mMピルビン酸ナトリウム(CC Pro, Oberdorla, Germany), 20μg/mlゲンタマイシン(Cambrex)を添加した、RPMI-Glutamax(Invitrogen, Karlsruhe, Germany)からなるT細胞培地(TCM)中で、使用時まで培養された。2.5ng/mlのIL-7(PromoCell, Heidelberg, Germany)および10U/mlのIL-2(Novartis Pharma, Nurnberg, Germany)もまた、この段階でTCMに添加された。

30

【0366】

pMHC/抗CD28被覆ビーズの作成、T細胞刺激、および読み取りは、高度に定義された生体外システム内で、刺激条件あたり4種の異なるpMHC分子と、読み取り条件あたり8種の異なるpMHC分子を使用して実施された。

40

【0367】

精製共刺激マウスIgG2a抗ヒト型CD28 Ab 9.3(Jung et al., Proc Natl Acad Sci USA 84(1987):4611-4615)が、製造業者(Perbio, Bonn, Germany)によって推奨されるように、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミドピオチンを使用して化学的にピオチン化された。使用されたビーズは、直径5.6μmのストレプトアビジン被覆ポリスチレン粒子(Bangs Laboratories, Illinois, USA)であった。

50

【0368】

陽性および陰性対照刺激のために使用された pMHC は、それぞれ、A*0201/M L A - 001 (修飾 Melan-A/MART-1 に由来するペプチド E L A G I G I L T V (配列番号 1017))、および A*0201/DDX5-001 (DDX5 に由来する Y L L P A I V H I、配列番号 1018) であった。

【0369】

4 × 12 . 5 n g の異なるビオチン pMHC 存在下で、800,000 個のビーズ / 200 μ l が 96 ウェルプレート内で被覆され、洗浄されて、引き続いて 200 μ l の容量中で 600 n g のビオチン抗 CD28 が添加された。5 n g / m l の I L - 12 (Pro-moCell) を添加した 200 μ l の TCM 中で、1 × 10⁶ の CD8 + T 細胞を 2 × 8⁵ の洗浄被覆ビーズと、37 で 3 日間にわたり同時インキュベートすることで、96 ウェルプレート内で刺激が開始された。次に 80 U / m l の I L - 2 を添加した新鮮 TCM で培地の半分を交換し、37 で 4 日間にわたり培養が継続された。この刺激サイクルが、合計 3 回実施された。条件あたり 8 種の異なる pMHC 分子を使用する pMHC 多量体読み取りでは、891 種の異なる蛍光色素への共役を包含するわずかな修正を加えて、以前記載されたような (Andersen et al., Nat. Protoc. 7 (2012): 891-902) 二次元コンビナトリアルコーディングアプローチが使用された。最後に、Live/dead 近赤外染料 (Invitrogen, Karlsruhe, Germany)、CD8-FITC 抗体クローン SK1 (BD, Heidelberg, Germany)、および蛍光性 pMHC 多量体による細胞の染色によって多量体解析が実施された。解析では、適切なレーザーおよびフィルターを装着した BD LSRII SORP 血球計数器が使用された。ペプチド特異的細胞は、全 CD8 + 細胞の百分率として計算された。多量体解析の評価は、FlowJo ソフトウェア (Tree Star, Oregon, USA) を使用して実施された。特異的多量体 + CD8 + リンパ球の生体外初回刺激は、陰性対照刺激と比較することで (by by) 検出された。1 人の健常ドナーの少なくとも 1 つの評価可能生体外刺激ウェルが、生体外刺激後に、特異的 CD8 + T 細胞系を含有することが認められれば、所与の抗原の免疫原性が検出された (すなわちこのウェルは、CD8 + T 細胞内に少なくとも 1 % の特異的多量体 + を含有し、特異的多量体 + 細胞の百分率は、陰性対照刺激の中央値の少なくとも 10 倍であった)。

【0370】

C L L ペプチドの生体外免疫原性

試験された H L A クラス I ペプチドでは、ペプチド特異的 T 細胞系の生成によって、生体外免疫原性が実証され得た。代表的結果として、ペプチド K F A E E F Y S F (配列番号 20) は、試験されたドナー 5 人の内 2 人で、生体外 T 細胞応答をもたらした。

【0371】

実施例 5

細胞表面に提示される腫瘍関連ペプチドの同定および定量化

組織サンプル

本発明の H L A - A*02 結合ペプチドの分析 / 確認のために、ペプチド同定で使用されるサンプルの他に、正常および腫瘍 (C L L) 組織の双方を含んでなる非依存性サンプルセットが使用された。全ての患者の告知に基づく同意書は、外科手術または検死解剖前に得た。組織は切除直後に衝撃凍結されて、T U M A P の単離まで - 70 未満で保存された。

【0372】

組織サンプルからの H L A ペプチドの単離

衝撃凍結組織サンプルからの H L A ペプチド貯留は、わずかに改変されたプロトコル (Falk et al., Nature 351 (1991): 290-296; Seeger et al., Immunogenetics 49 (1999): 571-576) に従って、H L A - A*02 - 特異的抗体 B B 7 . 2、H L A - A、- B、- C 特異的抗体 W 6 / 32、C N B r 活性化セファロース、酸処理、および限外濾過を使用して

、固形組織からの免疫沈殿によって得られた。

【0373】

質量分析

得られたHLAペプチド貯留は、逆相クロマトグラフィー(nanoAcquity UPLC system、Waters)によって、それらの疎水性に従って分離され、ESI源を装着したLTQ-velosおよびfusionハイブリッド質量分光計(ThermoElectron)内で溶出ペプチドが分析された。ペプチド貯留は、毎分400nLの流速を適用して、1.7μm C18逆相材料(Waters)で充填された、分析用融合シリカマイクロキャピラリーカラム(75μm内径×250mm)上に直接、挿入された。引き続いて、毎分300nLの流速で10%から33%へのBの二段階180分間二成分勾配を用いて、ペプチドが分離された。勾配は、溶媒A(水中の0.1%ギ酸)および溶媒B(アセトニトリル中の0.1%ギ酸)から構成された。nanoESI源への導入には、金被覆ガラス毛管(PicoTip、New Objective)が使用された。LTQ-Orbitrap質量分光計は、TOP5ストラテジーを使用してデータ依存モードで操作された。手短に述べると、スキャンサイクルは、Orbitrap(R=30000)内の高質量精度の完全スキャンで開始され、これもまたOrbitrap(R=7500)内の5種の最も豊富な前駆イオンのMS/MSスキャンがそれに続き、あらかじめ選択されたイオンは動的に除外された。タンデム質量スペクトルは、SEQUESTおよび追加的な手動調節によって解釈された。同定されたペプチド配列は、生じた天然ペプチド断片化パターンと、配列が同一の合成参照ペプチドの断片化パターンとの比較によって確定された。

【0374】

イオン計数によって、すなわちLC-MS特性の抽出および解析によって、無標識相対LC-MS定量化を実施した(Mueller et al., Proteomics. 7(2007):3470-3480)。方法は、ペプチドのLC-MSシグナル面積が、サンプル中のその存在量に相関すると仮定する。抽出された特性は、電荷状態デコンボリューションと滞留時間アライメントによって、さらに処理された(Mueller et al., J Proteome Res. 7(2008):51-61; Sturm et al., BMC Bioinformatics. 9(2008):163)。最終的に、全てのLC-MS特性が配列同定結果と相互参照されて、異なるサンプルの定量的データと、組織からペプチドへの提示プロファイルとが組み合わせられた。定量的データは、技術的および生物学的複製内の変動を考慮した中心傾向に従って、二重様式で正規化された。このようにして、それぞれの同定されたペプチドが定量的データと関連付けられ、サンプルと組織の間の相対定量化が可能になる。さらに、ペプチド候補について得られた全ての定量的データが手動で検査され、データ整合性が確実にされて、自動解析の確度が確認された。各ペプチドについて、提示プロファイルが計算され、平均サンプル提示ならびに反復試験変動が示された。プロファイルは、CLLサンプルを正常組織サンプルのベースラインに並置する。代表的過剰提示ペプチドの提示プロファイルは、図11に示される。

【0375】

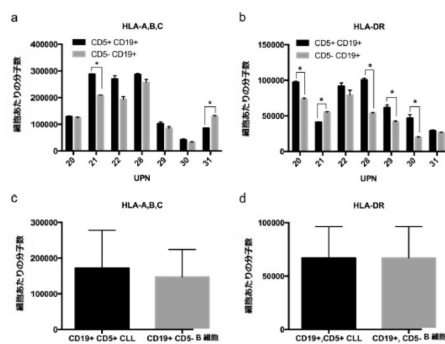
参考文献

- Ding, M.X. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 13(2012): 5653-5657
 Gallardo-Perez, J. C. et al., Biochim.Biophys.Acta 1843(2014): 1043-1053
 Jardim, B.V. et al., Oncol Rep. 30 (2013):1119-1128
 Jevnikar, Z. et al., J Biol.Chem 288 (2013):2201-2209
 Liu, Y. Y. et al., Mol.Cancer 9 (2010): 145
 Mayr, C. et al., Blood 105 (2005): 1566-1573
 Men, T. et al., Tumour.Biol. 35 (2014): 269-275
 Nagai, K. et al., Cancer Med. 3 (2014):1085-1099
 Pallasch, C. P. et al., Blood 112 (2008):4213-4219

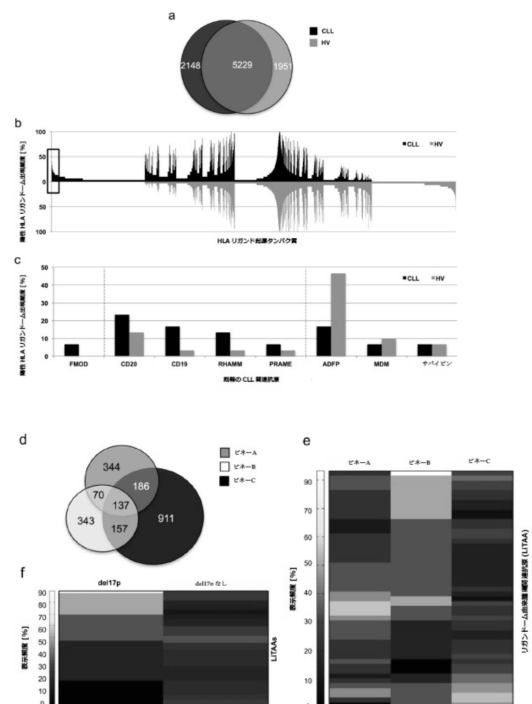
- Poeta, M. L. et al., Genes Chromosomes.Cancer 51 (2012): 1133-1143
 Teh, M. T. et al., PLoS.One. 7 (2012): e34329
 Yi, S. et al., Leuk.Lymphoma 52 (2011): 72-78
 Yoon, D.Y. et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 288(2001): 882-886
 Yu, Z. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. 91(2011): 1371-1374
 Zhang, K. et al., Chin Med.J (Engl.) 126(2013): 4660-4664
 Zhou, H. et al., IUBMB.Life 64 (2012):889-900

【図 1】

図 1



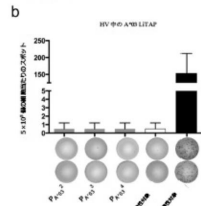
【図 2】



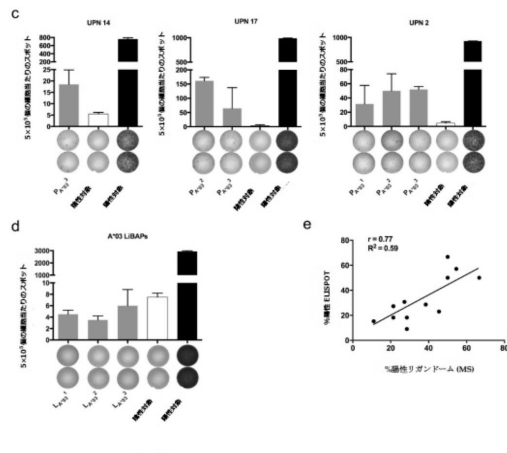
【図 3 - 1】

a

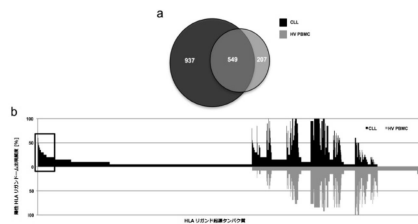
ペプチド	配列	配列シフト量	CLL中のCD8+T細胞比率
P _{AT1} ¹	YQYDAIVEY	CDCA7L	3/13 (23.1%)
P _{AT1} ²	AVTGAQYTSK	TPS311	3/13 (23.1%)
P _{AT1} ³	SSSLGAPPK	DMXL1	4/13 (30.8%)
P _{AT1} ⁴	ILDEKPIK	ABCA8	2/11 (18.2%)
P _{AT1} ⁵	YLNKEIEA	CTDP1	3/11 (27.3%)
P _{AT1} ⁶	SLEDPFSI	ASUN	3/11 (27.3%)
P _{AT1} ⁷	QLDVKMPL	PARP3	2/11 (18.2%)
P _{AT1} ⁸	QLLDQVEQ	TMED4	3/11 (27.3%)
P _{AT1} ⁹	AAANIRTL	RASGRF1	1/11 (9.1%)
P _{AT1} ¹⁰	SPRPPLGSSL	KDN2B	4/9 (44.4%)
P _{AT1} ¹¹	APLGRGSL	TNC10ZA	4/7 (57.1%)
P _{AT1} ¹²	SPFSRTESL	CELSR1	3/6 (50%)
P _{AT1} ¹³	KVGGKQPL	DNMBP	3/6 (50%)
P _{AT1} ¹⁴	SASVQAGTSL	ZFAND5	4/14 (28.6%)



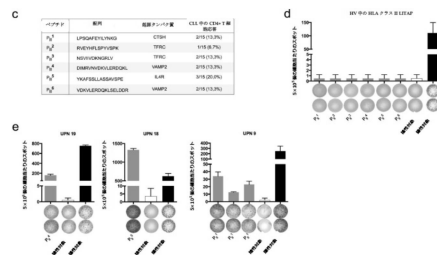
【図 3 - 2】



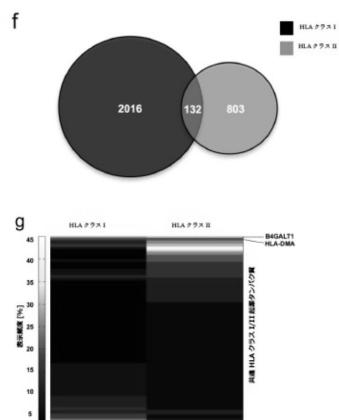
【図 4 - 1】



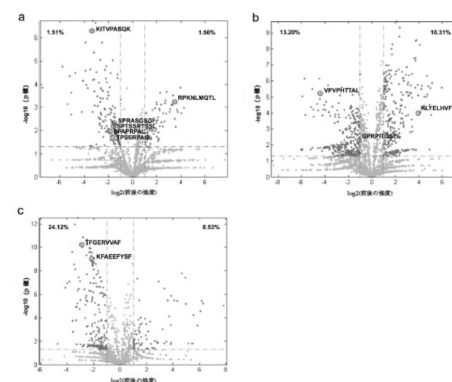
【図 4 - 2】



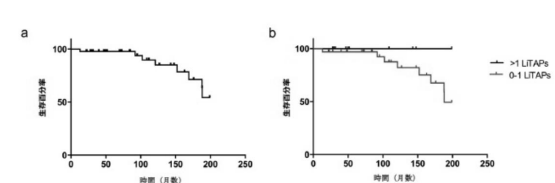
【図 4 - 3】



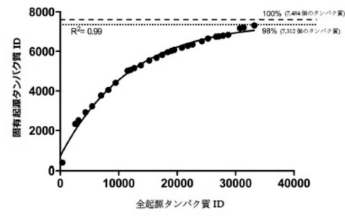
【図 5】



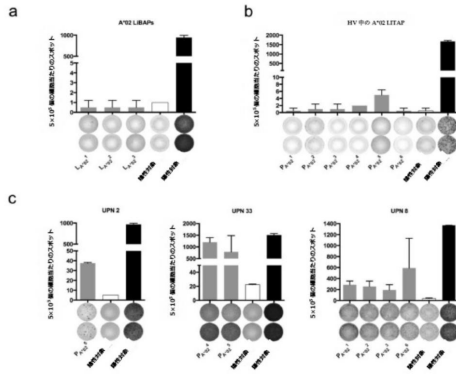
【図 6】



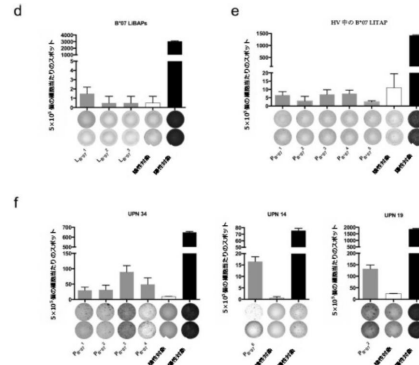
【図 7】



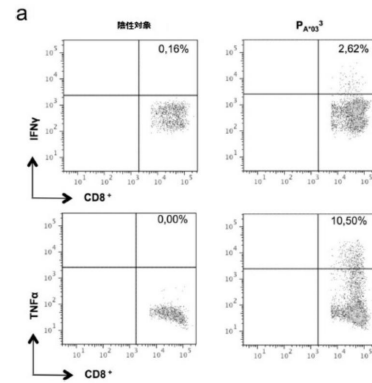
【図 8 - 1】



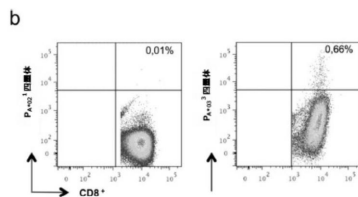
【図 8 - 2】



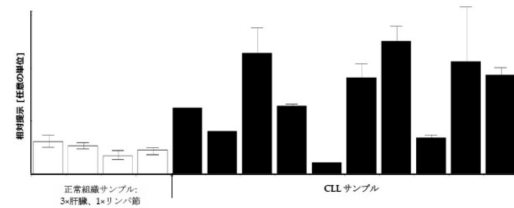
【図 9 - 1】



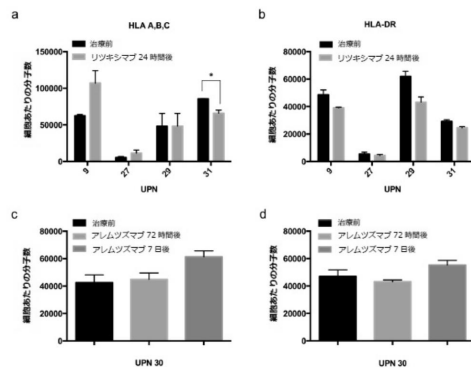
【図 9 - 2】



【図 1 1】



【図 1 0】



【配列表】

0006560261000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	(2006.01)	C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)	C 1 2 N	5/0783	
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	38/08	(2019.01)	A 6 1 K	38/08	
A 6 1 K	38/17	(2006.01)	A 6 1 K	38/17	
A 6 1 K	39/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	

- (72)発明者 スティックエル, ユリアーネ
ドイツ, 7 2 0 7 6 テューピングエン, クヴェンシュテットシュトラッセ 2 8
- (72)発明者 コバレフスキ, ダニエル
ドイツ, 7 2 0 7 4 テューピングエン, デンツェンベルグシュトラッセ 2 9
- (72)発明者 ランメンゼー, ハンス - ゲオルク
ドイツ, 7 2 0 7 0 テューピングエン, ゾンマーハルデ 3
- (72)発明者 ステヴァノヴィッチ, シュテファン
ドイツ, 7 2 0 7 4 テューピングエン, アウフ デア ブルク 3

審査官 北村 悠美子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 5 3 2 9 2 (U S , A 1)
Blood, 2 0 1 2 年, Vol.120, Abstract 4119

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
- C 0 7 K 7 / 0 0 - 7 / 6 6
- C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0
- C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
- C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
- U n i P r o t / G e n e S e q