

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-93492

(P2023-93492A)

(43)公開日 令和5年7月4日(2023.7.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/00

Z N A

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/00

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 38/20

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 38/08 (2019.01)

A 6 1 K 38/08

審査請求 有 請求項の数 22 O L 外国語出願 (全273頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-54212(P2023-54212)
 (22)出願日 令和5年3月29日(2023.3.29)
 (62)分割の表示 特願2021-531450(P2021-531450)の分割
 原出願日 令和1年8月5日(2019.8.5)
 (31)優先権主張番号 62/785,754
 (32)優先日 平成30年12月28日(2018.12.28)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/715,097
 (32)優先日 平成30年8月6日(2018.8.6)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(71)出願人 521057338
 メディカイン、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル
 ニア、メンロ パーク、アダムズ ドライ
 ブ 1 4 5 5、スイート 1 1 8 0
 (74)代理人 110000855
 弁理士法人浅村特許事務所
 (72)発明者 ダウアー、ウィリアム、ジェイ .
 アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル
 ニア、メンロ パーク、アダムズ ドライ
 ブ 1 4 5 5、スイート 1 1 8 0
 (72)発明者 ニーデルズ、マイケル、シー .
 アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル
 ニア、メンロ パーク、アダムズ ドライ
 ブ 1 4 5 5、スイート 1 1 8 0
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I L - 2 受容体結合化合物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 I L - 2 受容体アゴニストを提供する。

【解決手段】 I L - 2 R リガンドを含むヘテロ二量体および融合タンパク質などのリガンドおよび化合物は、特定の配列を有し、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M未満の結合親和性 (I C 5 0) を示す。また、 I L - 2 R c リガンドを含むヘテロ二量体および融合タンパク質などのリガンドおよび化合物は、特定の配列を有し、ヒト I L - 2 R c サブユニットに対して 1 0 0 μ M未満の結合親和性 (I C 5 0) を示す。前記ヘテロ二量体および融合タンパク質などのリガンドおよび化合物は、 I L - 2 受容体アゴニストであり得る。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト IL - 2 R サブユニットに対して 100 μ M 未満の結合親和性 (IC₅₀) を示し、

配列番号 8、16、33、59、67、169、170、171、181、182、189 ~ 193、1033 ~ 1037、589、621、693、781、808、814、844、894、897、および 902 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、IL - 2 R リガンド。

【表 1】

配列番号 8	D T C A I A Q L Y D L C D L	10
配列番号 16	G D C Y F S Q I G E L C M L	
配列番号 33	L P C D M A D L F T L C D Y	
配列番号 59	Y E C F Q A Q V G Q L C D V	
配列番号 67	L E C W Q A Q K G D L C D L	
配列番号 169	N M C L V G D Y W P S C Q I	
配列番号 170	Q I C D V G Q W W P D C Q V	
配列番号 171	V L C D Y M N S D Y Q C I T	
配列番号 181	D L F A I W P D	20
配列番号 182	L V G D L W P S	
配列番号 189	L C H V G D Y I Q D G I C M	
配列番号 190	S C Q I G E L V D L T D C A	
配列番号 191	T C Q V G D F F D W L S C A	
配列番号 192	Y A C A E N V I D W L C T	
配列番号 193	C V L L E H S S V G D I I C	
配列番号 1033	C Y E V G D Y C Q S	
配列番号 1034	C G M A I G D L C M	30
配列番号 1035	C L E V G C I W D M F V	
配列番号 1036	F C D M G T V W P D L S	
配列番号 1037	D C M L Y E L C D I D V L	
配列番号 589	L V G W N H Y D C S V A R V G E L C D L	
配列番号 621	E S M G L G Y P C W R A Q L G E L C D L	
配列番号 693	Y A C W L A K V G E L C D M D E D F T I	
配列番号 781	W A F Y D C F T A Q V G E L C D L S I G	
配列番号 808	W Y P C W M A Q L G E L C D L D	40
配列番号 814	W Q R E W R W F P C W M A K L G D M C D L D	
配列番号 844	W G R N R S W Y P C W M A Q L G E L C D L E	
配列番号 894	R V T W Y P C W M A Q L G E L C D L E E S V	
配列番号 897	W Y P C W M A Q L G E L C D L D D H W P A M	
配列番号 902	W Y P C W I A R L G E L C D L E T S G G F P	

【請求項 2】

前記 IL - 2 R リガンドが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の IL - 2 R リガンド。

【請求項 3】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 4】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 5】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 6】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 7】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 8】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 9】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 10】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 11】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 12】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 9 ~ 1 9 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 13】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 3 3 ~ 1 0 3 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 14】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 15】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 6 2 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 16】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 6 9 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 17】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 7 8 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 18】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 0 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 19】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 1 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載

10

20

30

40

50

の I L - 2 R リガンド。

【請求項 20】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 4 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 21】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 9 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 22】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 9 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

10

【請求項 23】

前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 9 0 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンドを含む、化合物。

【請求項 25】

前記化合物が、ペプチド、コンジュゲート、および融合タンパク質から選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の I L - 2 R リガンドおよび / または請求項 24 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

20

【請求項 27】

請求項 26 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

ヒト I L - 2 R c サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C ₅₀) を示し、

配列番号 2 0 0、2 0 6、9 0 4 ~ 9 0 6、2 1 4、2 2 7、2 3 3、9 1 7、9 2 0、2 3 6 ~ 2 4 0、2 5 2 ~ 2 5 4、9 2 1 ~ 9 2 2、2 6 5 ~ 2 6 6、9 3 4、9 3 7、9 3 9、9 4 3 ~ 9 4 8、9 5 4、9 6 5、9 9 1、1 0 0 7、および 1 0 2 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、I L - 2 R c リガンド。

30

40

50

【表 2】

配列番号 200	R I C Q D F Q G V I L C W L	
配列番号 206	G T C Q E Y N G V M I C W G	
配列番号 904	I H C N S Q M G I L I C W Y	
配列番号 905	I M C D S S S G V S I C W T	
配列番号 906	I T C Q T F N G V P L C W K	
配列番号 214	Q I C Q E W S G V N L C W H	
配列番号 227	P A C Q D W N G V E L C I L	
配列番号 233	F T C W D Y N G V D L C Q I	10
配列番号 917	V M C E L F D E V E L C W F	
配列番号 920	V E C D V Y H G V E I C W A	
配列番号 236	M C W L E W G E W V G S C L	
配列番号 237	L C F S E F L G E W V D C N	
配列番号 238	V C S F D E A W G E W I C E	
配列番号 239	D C P Q V S W Y E W L D C Y	
配列番号 240	Y C L F D E Q M G E W L C H	
配列番号 252	W C L S Q E E F N F L V	
配列番号 253	Y S E E L S W I C K Q L	20
配列番号 254	I D M Y P Q E W W F C N	
配列番号 921	L S L G Q K D W W L I L	
配列番号 922	Q L Q G L C D F F W A H	
配列番号 265	C G I A Y R S G E F T M I C	
配列番号 266	C P S M L Q G P E R T W V C	
配列番号 934	C F I R F Y Q D K Y D Y V C	
配列番号 937	C F V M Y K N N E F S L I C	
配列番号 939	C L I Y K E Q K F A L I E C	
配列番号 943	K M N K C A T P S Q C S V I F	
配列番号 944	N L N K C W N P R S C S S K F	30
配列番号 945	T Y N K C R S P F E C S G I F	
配列番号 946	Y L N K C Y S P S S C Q L R L	
配列番号 947	S L Y K C N S P L S C S N I F	
配列番号 948	S L L K C Y N A S T C A S V F	
配列番号 954	L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I	
配列番号 965	V V C Q D W E G V E L C W Q	
配列番号 991	R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E	
配列番号 1007	T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q	
配列番号 1024	R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E	40

【請求項 29】

前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 200 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【請求項 30】

前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 206 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【請求項 31】

前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 904 ~ 906 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の I L - 2 R c リガンド。

- 【請求項 3 2】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 3】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 4】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 3 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 5】 10
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 1 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 6】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 2 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 7】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 3 6 ~ 2 4 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 8】 20
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 5 2 ~ 2 5 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 3 9】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 2 1 ~ 9 2 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 0】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 6 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 1】 30
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 6 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 2】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 3 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 3】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 3 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 4】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 3 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 5】 40
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 4 3 ~ 9 4 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 6】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 5 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 7】
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 6 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド。
- 【請求項 4 8】 50
前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 9 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に

記載の I L - 2 R c リガンド。

【請求項 49】

前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 1007 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【請求項 50】

前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 1024 のアミノ酸配列を含む、請求項 28 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【請求項 51】

請求項 28 に記載の少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む、化合物。

【請求項 52】

前記化合物が、ペプチド、コンジュゲート、および融合タンパク質から選択される、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

請求項 1 に記載の I L - 2 R c リガンドおよび / または請求項 51 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 54】

請求項 53 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、35 U.S.C. § 119(e) に基づき、2018 年 12 月 28 日に出願された米国仮出願第 62/785,754 号、および 2018 年 8 月 6 日に出願された米国仮出願第 62/715,097 号に対する優先権を主張し、これらのそれぞれは、参照によりその全体が組み込まれる。

【0002】

本開示は、I L - 2 R リガンド、I L - 2 R c リガンド、ならびに I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを有する化合物に関する。I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む合成ヘテロ二量体および組換え融合タンパク質などの化合物は、I L - 2 受容体アゴニストであり得る。

【0003】

配列表

本出願は、ASCII フォーマットで電子的に提出され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる配列表を含む。2019 年 7 月 31 日に作成された上記 ASCII コピーは、62AJ-000120PC-297328__SL.txt という名前であり、328,997 バイトのサイズである。

【背景技術】

【0004】

組換えヒトインターロイキン - 2 (I L - 2) は、診療所で研究された最初の免疫腫瘍剤の 1 つであり、1990 年代にいくつかの特に困難ながん、黒色腫、および腎癌に対して使用するために FDA によって承認された。I L - 2 は効果的であり、これらの腫瘍を有する患者の 10% までで持続的な応答をもたらすが、その有用性は、非常に深刻な用量制限毒性によって制限される。加えて、T 細胞媒介性抗腫瘍応答を誘導する I L - 2 の有効性は、T 細胞抑制系の I L - 2 駆動の同時上方調節によって損なわれる。I L - 2 療法の毒性を低減し、抗腫瘍活性に対する免疫抑制的制限を回避するための戦略が継続的に模索されてきた。これまで、この強力な生物学的製剤の全身曝露、したがって毒性を制御するために、適度に有効な戦略が開発されてきた。I L - 2 の複雑な生物学の解明は、腫瘍毒性と抑制のバランスを改変するための天然 I L - 2 分子の改変をもたらした。しかしながら、これらのアプローチは、天然 I L - 2 を鑄型として使用することによって制限され、したがって、親分子の望ましくない構造駆動型バイオ活性の要素を保持する。

【0005】

10

20

30

40

50

IL-2は、その抗腫瘍特性にとって重要であり、NKおよび細胞傷害性CD8+T細胞に強力な刺激効果を発揮する。しかしながら、抗腫瘍効果は、抗腫瘍免疫応答を効果的に鈍化させるT制御性細胞(Treg)のIL-2指向性刺激によって矛盾的に抑制される。IL-2のこの二重効果は、免疫恒常性を担う様々な細胞上で発現するIL-2受容体(IL-2R)サブユニットの性質によって大きく制御される。IL-2は、多くの種類の免疫細胞上で差次的かつ条件的に発現する3つの受容体サブユニットの組み合わせによって認識される。IL-2R ()およびIL-2R 共通(c)として知られる2つのシグナル伝達サブユニットは、IL-2に結合することによって正しい方向で並置がもたらされるときにシグナル伝達を開始する。IL-2は、約1nMの親和性でIL-2R cに結合して、活性三元複合体を形成する。ほとんどの免疫細胞は、様々なレベルで、IL-2R およびIL-2R cサブユニットを発現する。免疫細胞のサブセット、特にTreg上で発現する、第3の非シグナルIL-2Rサブユニット、IL-2R (CD25としても知られる)も存在する。IL-2R cの複合体は、IL-2に対して非常に高い親和性(約10pM)を有し、したがって、3つ全てのサブユニットを発現する細胞は、IL-2に対してはるかに感受性が高い。腫瘍に対するIL-2受容体アゴニストの有効性を改善するための一般的で十分に支持されている戦略は、IL-2R選択性を操作してIL-2R サブユニットへのIL-2の結合を低減しながら、IL-2R cの結合およびシグナル伝達を維持して、腫瘍部位におけるTregよりも細胞傷害性エフェクターT細胞(Teff細胞)の浸潤および刺激を有利にすることを伴う。

10

20

【0006】

臨床環境におけるIL-2毒性の原因はあまりよく理解されていないが、炎症性サイトカインの過剰な放出を伴うIL-2R c発現T細胞の誇張末梢免疫刺激の結果であると考えられる。毒性は、天然サイトカインの短い半減期のために、適切な腫瘍曝露を維持するために必要な高用量のIL-2の頻繁な投与によって誘導される。

【0007】

有用な免疫腫瘍療法としてのIL-2の制限に対処するための戦略は、免疫調節物質の複雑な生物学を改変するために、変異体、融合タンパク質、または化学修飾IL-2を利用する。一例は、IL-2の修飾形態であり、受容体サブユニット結合特異性を改変し、IL-2の可逆的に不活性なプロドラッグの循環半減期を延長するという二重の目的を果たす6つの大きな切断可能なポリエチレングリコール(PEG)部分で装飾される。プロドラッグが全身的に循環するにつれて、PEG除去のカスケードは、サイトカインの様々な活性形態および不活性形態の複雑な薬物動態(PK)プロファイルを付与し、活性IL-2アゴニズムへの低い持続的な末梢曝露をもたらす、それによって高用量IL-2のCmax駆動の重篤な副作用を回避する。切断される最後の2つのPEGは、IL-2R結合部位の近傍に位置し、IL-2R結合を妨害するが、IL-2R cシグナル伝達を可能にし、したがって、抑制性Treg活性よりも細胞傷害性T細胞活性を有利にする。これにより、抗がん治療薬としてのIL-2の以下の2つの主要な欠損に対処する有望な治療分子をもたらす：(a)Treg上のIL-2R cの活性化を回避すること、および(b)IL-2R c活性化化合物の半減期延長。しかしながら、これらの効果は必然的に絡み合っており、臨床前および臨床開発中に多くの場合必要とされるように、別々に最適化することが困難である。これは、複数の新しい特性を付与するための出発点としての生物活性IL-2タンパク質の使用を制限する。

30

40

【発明の概要】

【0008】

本発明によれば、IL-2R リガンドは、100μM未満のヒトIL-2R サブユニットに対する結合親和性(IC50)を示す。

【0009】

本発明によれば、IL-2R リガンドは、配列番号1~配列番号193、配列番号578~配列番号903、および配列番号1028~配列番号1050のうちのいずれか1

50

つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0010】

本発明によれば、IL-2R cリガンドは、100 μM未満のヒトIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC50)を示す。

【0011】

本発明によれば、IL-2R cリガンドは、配列番号194～配列番号267および配列番号904～配列番号1027のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0012】

本発明によれば、化合物は、本発明によるIL-2R リガンドおよび/または本発明によるIL-2R cリガンドのうちの少なくとも1つを含む。 10

【0013】

本発明によれば、医薬組成物は、本発明によるIL-2R リガンドおよび/または本発明によるIL-2R cリガンド、本発明による化合物、またはそれらの組み合わせを含む。

【0014】

本発明によれば、患者においてがんを治療する方法は、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の本発明による医薬組成物を投与することを含む。

【0015】

本発明によれば、患者において自己免疫疾患を治療する方法は、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の本発明による医薬組成物を投与することを含む。 20

【0016】

本発明によれば、方法は、IL-2R および/またはIL-2R c活性について化合物をスクリーニングする方法、ヒトIL-2受容体を活性化する方法、IL-2受容体シグナル伝達経路が疾患の病因と関連付けられる患者の疾患を治療する方法、IL-2受容体の活性化が疾患の治療に有効である患者の疾患を治療する方法、IL-2受容体の阻害が疾患の治療に有効である患者の疾患を治療する方法、IL-2R および/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞が疾患の病因と関連付けられる患者の疾患を治療する方法、IL-2R cサブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞が疾患の病因と関連付けられる患者の疾患を治療する方法、IL-2に対するTreg細胞の感受性を低減することが疾患の治療に有効である患者の疾患を治療する方法、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞を撮像する方法、疾患が、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞と関連付けられる、患者における疾患を診断する方法、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞に化合物を標的化する方法、ならびにIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞に細胞傷害性化合物を送達する方法を含む。 30

【0017】

本発明によれば、IL-2R サブユニットの結合部位であって、配列番号1～163、164～182、578～808、および1028～1042のアミノ酸配列を有するIL-2R リガンドの群が、その群内の他のIL-2R リガンドの各々と競合的に結合部位に結合し、配列番号1041のアミノ酸配列を有するIL-2R リガンドが、IL-2R リガンドの群と結合部位への結合について競合せず、IL-2が、結合部位への結合についてIL-2R リガンドの群と競合しない、IL-2R サブユニットの結合部位である。 40

【0018】

本発明によれば、IL-2R cサブユニットの結合部位であって、配列番号194～210、904～913、211～233、914～920、234～245、246～254、921～922、265～267、および932～940のアミノ酸配列を有するIL-2R cリガンドの群が、その群内の他のIL-2R cリガンドのそれぞれと 50

競合的に結合部位に結合し、配列番号 948 のアミノ酸配列を有する IL-2R c リガンドが、IL-2R c リガンドの群と結合部位への結合について競合せず、IL-2 が、IL-2R c リガンドの群と結合部位への結合について競合しない、IL-2R c サブユニットの結合部位である。

【0019】

ここで、特定の化合物および方法を参照する。開示される実施形態は、特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。むしろ、特許請求の範囲は、全ての代替、修正、および均等物を網羅することが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【0020】

本明細書に記載の図面は、例示のみを目的としている。図面は、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【0021】

【図1】ウエスタンブロット分析による、本開示による IL-2R c アゴニストによる NK-92 細胞における STAT5 リン酸化を示す。

【図2A】ウエスタンブロット分析による、本開示による IL-2R c アゴニストによる TF-1 細胞における STAT5 リン酸化を示す。

【図2B】いくつかのトランスフェクトされた TF-1 細胞集団を比較する RT-qPCR 遺伝子発現プロファイリングを示す。

【図3】ウエスタンブロット分析による、本開示による IL-2R c アゴニストによる、NK-92 細胞中の STAT5、ERK1/2、および AKT の活性化を示す。

【図4A】ウエスタンブロット分析による、本開示による IL-2R c アゴニストによる NK-92 細胞における STAT5 リン酸化を示す。

【図4B】図4Aで評価した IL-2R c アゴニストによる NK-92 細胞における pSTAT5 の用量反応曲線を示す。

【図5A-C】本開示による IL-2R c アゴニストを使用した NK-92 増殖アッセイの結果 (図5A)、rhIL-2 によるもの (図5B)、およびオーバーレイ比較 (図5C) を示す。

【図6】pH 6.0 および pH 7.5 における種々のファージ結合のための ELISA シグナルを示す。

【図7】pH 6.0 および pH 7.5 で同様の結合親和性を示した非 pH 依存性クローンと比較して、pH 依存性結合を示すファージの ELISA シグナルを示す。

【図8A-B】pH 6.0 および pH 7.5 における非 pH 非依存性クローン (図8A) および pH 依存性ファージ (図8B) のファージ結合 IC₅₀ 曲線を示す。

【図9A-B】非 pH 非依存性クローン (図9A) および pH 依存性結合を示したスクリーニングからのペプチドについての IL-2R -Fc へのペプチド結合の IC₅₀ 曲線を示す (図9B)。

【図10】本開示によって提供されるヘテロ二量体 IL-2R c アゴニストによる NK-92 細胞における STAT5 リン酸化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

2つの文字または記号の間がないダッシュ (「-」) は、部分または置換基の結合点を示すために使用される。例えば、-CONH₂ は炭素原子を通して結合され、-X¹-X²- は、単結合を通して共有結合したアミノ酸 X¹ および X² を示す。

【0023】

「アルキル」は、親アルカン、アルケン、またはアルキンの単一炭素原子から1つの水素原子を除去することによって誘導される飽和または不飽和の、分枝鎖状または直鎖状の、一価炭化水素ラジカルを指す。アルキル基の例としては、メチル、エタニル、エテニル、およびエチニル等のエチル、プロパン-1-イル、プロパン-2-イル、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2-エン-1-イル (アリル)

10

20

30

40

50

、プロパ - 1 - イン - 1 - イル、プロパ - 2 - イン - 1 - イル等のプロピル、ブタン - 1 - イル、ブタン - 2 - イル、2 - メチルプロパン - 1 - イル、2 - メチルプロパン - 2 - イル、ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 1 - エン - 2 - イル、2 - メチル - プロパ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 2 - イル、ブタ - 1 , 3 - ジエン - 1 - イル、ブタ - 1 , 3 - ジエン - 2 - イル、ブタ - 1 - イン - 1 - イル、ブタ - 1 - イン - 3 - イル、ブタ - 3 - イン - 1 - イル等のブチル等が挙げられる。「アルキル」という用語は、任意の飽和度またはレベルを有する基、すなわち、排他的に炭素 - 炭素単結合を有する基、1つ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する基、1つ以上の炭素 - 炭素三重結合を有する基、ならびに炭素 - 炭素単結合、二重結合、および三重結合の組み合わせを有する基を含むことが特に意図される。特定の飽和レベルが意図される場合、用語アルカニル、アルケニル、およびアルキニルが使用される。ある特定の実施形態では、アルキル基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルキルであり、ある特定の実施形態では、エチルまたはメチルである。

10

【0024】

「シクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和環状アルキルラジカルを指す。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{5-6} シクロアルキル、シクロプロピル、シクロペンチルであり、ある特定の実施形態では、シクロヘキシルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択される。

【0025】

「ヘテロシクロアルキル」自体または別の置換基の一部としては、1つ以上の炭素原子（および特定の結合した水素原子）が独立して同じもしくは異なるヘテロ原子で置き換えられる飽和もしくは不飽和環状アルキルラジカルを指すか、または1つ以上の炭素原子（および特定の結合した水素原子）が独立して同じもしくは異なるヘテロ原子で置き換えられ、その環系がハッケル規則に違反する親芳香族環系を指す。炭素原子を置き換えるためのヘテロ原子（複数可）の例としては、N、P、O、S、およびSiが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の例は、エポキシド、アジリン、チラン、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジンなどに由来する基を含む。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、 C_5 ヘテロシクロアルキルであり、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ドキシラニル、およびジチオラニルから選択される。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、 C_6 ヘテロシクロアルキルであり、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、オキサジニル、ジチアニル、およびジオキサニルから選択される。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-5} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-6} ヘテロシクロアルキルであり、ある特定の実施形態では、 C_5 ヘテロシクロアルキルまたは C_6 ヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキルのある特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ 、および $-SO_2-$ 、ある特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ および $-NH-$ から選択され、ある特定の実施形態では、ヘテロ原子基は、 $-O-$ または $-NH-$ である。

20

30

40

【0026】

「アゴニスト」は、その相補的な生物学的に活性な受容体もしくはサブユニット（複数可）に結合し、受容体によって媒介される生物学的応答を引き起こすか、または受容体によって媒介される既存の生物活性を増強するために受容体を活性化する生物学的に活性なリガンドを指す。

【0027】

「親和性」は、単一の生体分子とそのリガンド/結合パートナーとの間の結合相互作用の強度を指す。親和性は IC_{50} として表される。

【0028】

「アンタゴニスト」は、その相補的受容体またはサブユニット（複数可）に結合し、受

50

容体の生物学的応答を遮断または低減する生物学的に活性なリガンドまたは化合物を指す。

【0029】

アミノ酸残基は、以下のように略される：アラニンはAlaまたはAであり、アルギニンはArgはRであり、アスパラギンはAsnまたはNであり、アスパラギン酸はAspまたはDであり、システインはCysまたはCであり、グルタミン酸はGluまたはEであり、グルタミンはGlnまたはQであり、グリシンはGlyまたはGであり、ヒスチジンはHisまたはHであり、イソロイシンはIleまたはIであり、ロイシンはLeuまたはLであり、リジンはLysまたはKであり、メチオニンはMetまたはMであり、フェニルアラニンはPheまたはFであり、プロリンはProまたはPであり、セリンはSerまたはSであり、スレオニンはThrまたはTであり、トリプトファンはTrpまたはWであり、チロシンはTyrまたはYであり、バリンはValまたはVである。

10

【0030】

「非天然アミノ酸」としては、例えば、 α -アミノ酸、ホモ-アミノ酸、プロリンおよびピルピン酸誘導体、イミダゾール環に結合したアルキルまたはヘテロ原子部分を有するヒスチジン誘導体、ピリジン含有側鎖を有するアミノ酸、3置換アラニン誘導体、グリシン誘導体、環置換フェニルアラニンおよびチロシン誘導体、ならびにN-メチルアミノ酸が挙げられる。

【0031】

大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸には、イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、およびトリプトファン(W)が挙げられる。

20

【0032】

小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸には、アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、およびトレオニン(T)が挙げられる。

【0033】

塩基性側鎖を有するアミノ酸としては、アルギニン(R)、リジン(K)、およびヒスチジン(H)が挙げられる。

【0034】

酸性側鎖を有するアミノ酸としては、アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)が挙げられる。

30

【0035】

極性/中性側鎖を有するアミノ酸には、ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)が挙げられる。

【0036】

芳香族側鎖を有するアミノ酸としては、フェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、およびチロシン(Y)が挙げられる。

【0037】

ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸には、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)が挙げられる。

40

【0038】

「保存的アミノ酸置換」とは、以下の基のそれぞれのアミノ酸が、群内の別のアミノ酸で置換され得ることを意味する：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、およびトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を含むアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、およびヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン

50

(F)、チロシン(Y)およびトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、およびチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸。

【0039】

「PEG」、「ポリエチレングリコール」、および「ポリ(エチレングリコール)」は、任意の非ペプチド性水溶性ポリ(エチレンオキシド)を指す。PEGは、構造 - (OCH₂CH₂)_n - を含み得、式中、nは、例えば、1~4, 000の整数である。PEGは、末端酸素が、例えば、合成変換中に置換されたか否かに応じて、-CH₂CH₂-O(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂-および/または-(OCH₂CH₂)_nO-部分などの部分も含むことができる。PEGは、好適な末端基でキャップ形成することができる。PEGの反復サブユニットの少なくとも50%は、構造-CH₂CH₂-を有することができる。PEGは、分枝鎖状、直鎖状、フォーク状、または多官能性等の任意の好適な分子量、構造、および/または幾何学形状を有することができる。

10

【0040】

ポリマーの文脈における分子量は、ポリスチレン標準物を使用したゲル透過クロマトグラフィーによって決定される数平均分子量を指す。ポリマーは、例えば、1.2未満、1.15未満、1.10未満、1.05未満、または1.03未満の、多分散指標(すなわち、ポリマーの数平均分子量および重量平均分子量が等しくない)を有することができる。

【0041】

リンカーは、IL-2R リガンド、IL-2R リガンド、および/またはIL-2R cリガンド等の少なくとも1つのIL-2Rリガンドに結合する部分を指す。リンカーは、同じIL-2Rリガンドまたは異なるIL-2Rリガンドであり得る別のIL-2Rリガンドに結合することができる。リンカーはまた、所望の生理学的機能を提供する1つ以上の追加の部分に結合することができる。リンカーは、二価または多価であり得る。リンカーは、加水分解的に安定であってもよく、または生理学的に加水分解可能または酵素分解可能な結合を含んでもよい。リンカーは、IL-2Rリガンドに結合して、二量体、三量体、または高次マルチリガンドペプチド(ヘテロマー)および化合物を形成することができる。

20

【0042】

「生理学的に切断可能な」または「加水分解可能な」または「分解可能な」結合は、生理学的条件下で水と反応する(すなわち、加水分解される)結合である。水中で加水分解する結合の傾向は、2つの中心原子を連結する結合の一般的な種類だけでなく、これらの中心原子に結合する置換基にも依存するであろう。好適な加水分解不安定または弱い結合として、非限定的に、カルボキシレートエステル、リン酸エステル、無水物、アセタール、ケタール、アシルオキシアルキルエーテル、イミン、オルトエステル、ペプチド、およびオリゴヌクレオチドが挙げられる。

30

【0043】

「酵素分解性結合」とは、1つ以上の酵素によって分解または切断され得る結合を意味する。

40

【0044】

「加水分解的に安定な」結合または結合は、化学結合が生理学的条件下で任意の顕著な程度で長期間にわたって加水分解を受けないように、水中で実質的に安定している共有結合などの化学結合を指す。加水分解的に安定な結合の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：炭素-炭素結合(例えば、脂肪族鎖中)、エーテル、アミド、ウレタンなど。一般に、加水分解的に安定な結合は、生理学的条件下で1日当たり約1%~2%未満の加水分解速度を示す結合である。

【0045】

「IL-2R リガンド」は、100 μM未満の親和性(IC₅₀)で哺乳動物IL-2受容体のIL-2R サブユニットに結合することができるペプチドを指す。

50

【0046】

「IL-2R リガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）で哺乳動物IL-2受容体のIL-2Rサブユニットに結合することができるペプチドを指す。

【0047】

「IL-2R cリガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）で哺乳動物IL-2受容体のIL-2R cサブユニットに結合することができるペプチドを指す。

【0048】

「ヒトIL-2R リガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）でヒトIL-2受容体のIL-2Rサブユニットに結合することができるペプチドを指すことを含む。

10

【0049】

「ヒトIL-2R リガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）でヒトIL-2受容体のIL-2Rサブユニットに結合することができるペプチドを指す。

【0050】

「ヒトIL-2R cリガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）で哺乳動物IL-2受容体のIL-2R cサブユニットに結合することができるペプチドを指す。

【0051】

「ヒトIL-2R リガンド」は、100 μM未満の親和性（IC₅₀）でヒトIL-2受容体のIL-2Rサブユニットに結合することができるペプチドを指すことを含む。

20

【0052】

「IL-2Rサブユニット」は、ヒト（ホモサピエンス）インターロイキン-2受容体サブユニット前駆体NCBI参照配列NP_000689.1を指す。

【0053】

「IL-2R cサブユニット」は、ヒト（ホモサピエンス）インターロイキン-2受容体サブユニット前駆体NCBI参照配列NP_000197.1を指す。

【0054】

「IL-2Rリガンド融合タンパク質」は、哺乳動物IL-2受容体のリガンドの翻訳リーディングフレームが別のタンパク質、すなわち、IL-2受容体融合パートナーのオープンリーディングフレームに融合されて、単一の組換えポリペプチドを産生する、組換えDNA技術によって作製されるタンパク質を指す。IL-2Rリガンド融合タンパク質は、IL-2Rリガンド、IL-2R cリガンド、またはIL-2RリガンドとIL-2R cリガンドの両方を含むことができる。IL-2Rリガンド融合タンパク質は、ヒンジ領域に位置するジスルフィド結合によって一緒に連結される、ジスルフィド結合二量体として産生され得る。IL-2Rリガンド融合タンパク質は、ペプチドリンカー、例えば、融合タンパク質を含む2つのタンパク質の間に位置するアミノ酸配列を含み、その結果、リンカーペプチド配列がいずれかのパートナータンパク質に由来しないようにすることができる。ペプチドリンカーは、スペーサーとして融合タンパク質に組み込まれ、コンポーネントタンパク質部分の適切なタンパク質フォールディングおよび安定性を促進し、タンパク質発現を改善し、および/または2つの融合パートナーのより良い生物活性を可能にすることができる。ペプチドリンカーは、非構造化可撓性ペプチドまたは剛性構造化ペプチドのカテゴリーに分類することができる。

30

40

【0055】

バイオアイソスターは、アイソスターの最も広範な定義に適合する原子または分子である。バイオイソステリズムの概念は、化学的および物理的類似性を有する単一原子、基、部分、または全分子が同様の生物学的効果を生じるという概念に基づく。親化合物のバイオアイソスターは、依然としてその適切な標的によって認識および受容され得るが、その機能は、親分子と比較して改変される。バイオイソステリック置換によって影響を受けるパラメータには、例えば、サイズ、立体構造、誘導および中量体効果、偏光性、静電相互作用能力、電荷分布、H結合形成能力、pKa（酸性）、溶解性、疎水性、親油性、親

50

水性、極性、効力、選択性、反応性、または化学的および代謝的安定性、ADME（吸収、分布、代謝、および排泄）が含まれる。医薬品において一般的であるが、親分子中のカルボキシル基またはカルボン酸官能基（ $-CO_2H$ ）は、1つ以上のカルボキシル基またはカルボン酸官能基（ $-CO_2H$ ）を有する親分子の所望の特質を保持しながら、化学的または生物学的欠点を克服するために好適な代替物または（バイオ）アイソスターに置き換えることができる。

【0056】

「アイソスター」または「アイソスター置換」は、特定のアミノ酸と同様の生化学的および/または構造的な特性を有する任意のアミノ酸または他の類似部分を指す。アミノ酸の「アイソスター」または「好適なアイソスター」は、同じクラスの別のアミノ酸であり、アミノ酸は、水のように極性溶媒と接触する側鎖の傾向に基づいて、以下のクラスに属する：疎水性（水と接触する傾向が低い）、極性または荷電性（水とのエネルギー的に良好な接触）。荷電アミノ酸残基の例としては、リジン（+）、アルギニン（+）、アスパラギン酸（-）、およびグルタミン酸（-）が挙げられる。極性アミノ酸の例としては、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、チロシンが挙げられる。例示的な疎水性アミノ酸としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、システイン、およびメチオニンが挙げられる。アミノ酸グリシンは側鎖を有さず、上記クラスの1つに割り当てることが困難である。しかしながら、グリシンはしばしばタンパク質の表面、しばしばループ内に見出され、これらの領域に高い柔軟性を提供し、アイソスターは同様の特徴を有し得る。プロリンは反対の効果をもたらし、ポリペプチド鎖のセグメントに特定のねじれ角を加えることによって、タンパク質構造に剛性を提供する。アイソスターは、アミノ酸の誘導体、例えば、参照アミノ酸と比較して1つ以上の修飾側鎖を有する誘導体であり得る。

10

20

【0057】

「環化」とは、ペプチドまたはポリペプチド分子の1つの部分がペプチドまたはポリペプチド分子の別の部分に連結され、例えば、ジスルフィド架橋または他の類似の結合、例えば、ラクタム結合を形成することによって閉鎖環を形成する反応を指す。特定の実施形態では、本明細書に記載のペプチド単量体化合物またはペプチド二量体化合物の単量体サブユニットは、ペプチド単量体または単量体サブユニットに存在する2つのアミノ酸残基間の分子内結合を介して環化される。

30

【0058】

「患者」は、哺乳動物、例えば、ヒトを指す。

【0059】

「ペプチド」は、単量体がアミド結合を介して一緒に結合した n - アミノ酸であるポリマーを指す。ペプチドは、例えば、100アミノ酸未満、50アミノ酸未満、40アミノ酸未満、30アミノ酸未満、または20アミノ酸未満を含むことができる。ペプチドは、天然に存在するアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはそれらの組み合わせを含むことができる。

【0060】

天然に存在するアミノ酸のみからなるペプチドに加えて、ペプチド模倣体またはペプチド類似体も提供される。治療上有益なペプチドと構造的に類似したペプチド模倣体を使用して、同等または増強された治療または予防効果をもたらすことができる。一般に、ペプチド模倣体は、当該技術分野で既知の方法によって、パラダイムペプチド、例えば、天然に存在する受容体結合ペプチドなどの生物学的または薬理的活性を有するが、任意選択で $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ （シスおよびトランス）、 $-COCH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、および $-CH_2SO-$ などの結合によって置き換えられる1つ以上のペプチド結合を有するペプチドと構造的に類似する。

40

【0061】

コンセンサス配列の1つ以上のアミノ酸の、L-リジンの代わりにD-リジンなどの同じ種類のD-アミノ酸での系統的な置換は、より安定したペプチドを生成するために使用

50

され得る。加えて、コンセンサス配列または実質的に同一のコンセンサス配列変異を含む拘束ペプチドは、当該技術分野で既知の方法によって、例えば、ペプチドを環化する分子内ジスルフィド架橋を形成することができる内部システイン残基を付加することによって生成され得る。

【0062】

合成または天然に存在しないアミノ酸とは、*in vivo*では天然には存在しないが、それでも本開示によって提供されるペプチドリガンドに組み込むことができるアミノ酸を指す。合成アミノ酸の好適な例としては、天然に存在するL-アミノ酸のD-アミノ酸、ならびに式 H_2NCHR^5COOH で表される天然に存在しないD-およびL-アミノ酸が挙げられ、式中、 R^5 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル；ヒドロキシル、低級アルコキシ、アミノ、およびカルボキシルからなる群から選択される芳香族核上に1~3個の置換基を任意に有する6~10個の炭素原子の芳香族残基；-アルキレン-Y（式中、アルキレンは1~7個の炭素原子のアルキレン基であり、Yはヒドロキシル、アミノ、シクロアルキル、および3~7個の炭素原子を有するシクロアルケニルから選択される）；ヒドロキシル、低級アルコキシ、アミノおよびカルボキシルからなる群から選択される芳香族核上の1~3個の置換基等の6~10個の炭素原子のアリール；3~7個の炭素原子ならびに酸素、硫黄、および窒素からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子の複素環式；-C(O)R²（式中、R²が水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、および-NR³R⁴からなる群から選択され、式中、R³およびR⁴が独立して、水素および低級アルキルからなる群から選択される）；-S(O)_nR⁶（式中、nは1または2であり、R²は C_{1-6} アルキルであり、ただし、R⁵は天然に存在するアミノ酸の側鎖を定義しない）から選択される。

10

20

【0063】

他の合成アミノ酸の例としては、アミノ酸が挙げられ、ここで、アミノ基は、b-アラニン、g-アミノ酪酸などのような1つを超える炭素原子によってカルボキシル基から分離される。

【0064】

好適な合成アミノ酸の例としては、天然に存在するL-アミノ酸のD-アミノ酸、L-1-ナフチル-アラニン、L-2-ナフチルアラニン、L-シクロヘキシルアラニン、L-2-アミノイソ酪酸、メチオニンのスルホキシドおよびスルホン誘導体、すなわち、 $HOOC-(H_2NCH)CH_2CH_2-S(O)_nR^6$ （式中、nおよびR⁶は上で定義される通りである）、ならびにメチオニンの低級アルコキシ誘導体、すなわち、 $HOOC-(H_2NCH)CH_2CH_2OR^6$ （式中、R⁶は上で定義される通りである）が挙げられる。

30

【0065】

「ポリペプチド」は、単量体がアミド結合を介して一緒に結合し、100を超えるアミノ酸を含む-アミノ酸であるポリマーを指す。

【0066】

「N末端」は、カルボキシル酸基を有するカルボキシル末端とは対照的にアミノ基を有する、IL-2R_αリガンドまたはIL-2R_βリガンドのN末端などのペプチドまたはポリペプチドの末端を指す。

40

【0067】

「C末端」とは、アミノ基を有するアミノ末端とは対照的に、カルボン酸基を有するIL-2R_αリガンドまたはIL-2R_βリガンドのC末端などのペプチドまたはポリペプチドの末端を指す。

【0068】

「薬学的に許容される」とは、動物、より具体的にはヒトにおいて使用するために、連邦または州政府の規制当局によって承認または承認されたもの、または米国薬局方または他の一般に認められている薬局方に列挙されたものを指す。

50

【0069】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。そのような塩には、無機酸、ならびに親化合物内の一級、二級、または三級アミン等の1つ以上のプロトン化可能な官能基で形成される酸付加塩が含まれる。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。ある特定の実施形態では、塩は、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酸、ラウリルスルホン酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等によって形成される。ある特定の実施形態では、親化合物中に存在する1つ以上の酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオン、またはそれらの組み合わせによって置き換えられるとき、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基と配位結合するとき、塩が形成される。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。化合物が2つ以上のイオン性基を有するある特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、酸性塩、例えば、二塩酸塩等の1つ以上の対イオンを含む。

10

20

【0070】

「薬学的に許容される塩」という用語は、水和物および他の溶媒和物、ならびに結晶形態または非結晶形態の塩を含む。特定の薬学的に許容される塩が開示される場合、特定の塩(例えば、塩酸塩)は塩の一例であり、当業者に知られている技法を用いて他の塩が形成され得ることを理解されたい。加えて、当該技術分野で一般に既知の技法を使用して、当業者は、薬学的に許容される塩に対応する化合物、遊離塩基、および/または遊離酸に変換することができるであろう。また、Stahl and Wermuth, C. G. (Editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008を参照されたい。

30

【0071】

「薬学的に許容されるビヒクル」とは、薬学的に許容される希釈剤、薬学的に許容されるアジュバント、薬学的に許容される賦形剤、薬学的に許容される担体、または前述のうちのいずれかの組み合わせを指し、それらと共に、本開示によって提供される化合物を患者に投与することができ、その薬理活性を破壊せず、治療有効量の化合物を提供するのに十分な用量で投与される場合に無毒である。

【0072】

「溶媒和物」は、化学量論または非化学量論量の1つ以上の溶媒分子を有する化合物の分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、医薬品の技術分野一般に使用されるものであり、患者に無害であることが知られている、例えば、水、エタノール等である。化合物または化合物の部分と溶媒との分子複合体は、例えば、静電力、ファン・デル・ワールス力、または水素結合等の非共有分子内力によって安定化され得る。「水和物」という用語は、1つ以上の溶媒分子が水である溶媒和物を指す。

40

【0073】

「医薬組成物」とは、本開示によって提供されるIL-2R結合化合物またはその薬学的に許容される塩、および化合物またはその薬学的に許容される塩と共に患者に投与される少なくとも1つの薬学的に許容されるビヒクルを指す。薬学的に許容されるビヒクルは、当該技術分野で既知である。

50

【0074】

「疾患」は、前述のうちのいずれかの疾患、障害、状態または症状を指す。

【0075】

「予防すること」または「予防」は、疾患または障害を獲得するリスクの低減を指す（すなわち、疾患の臨床症状のうちの少なくとも1つが、疾患にさらされ得るか、または疾患にかかりやすいが、まだ疾患の症状を経験または表示しない患者において発症しないようにする）。いくつかの実施形態では、「予防すること」または「予防」は、化合物を予防的な様式で服用することによって疾患の症状を低減することを指す。障害の疾患を予防するためまたは予防のための治療薬の適用は、「予防」として知られている。

【0076】

「プロドラッグ」は、活性治療用化合物を放出するために体内で変換を必要とする治療用化合物の誘導体を指す。プロドラッグは、必ずしもそうではないが、親薬物に変換されるまで薬理的に不活性であることが多い。

【0077】

「プロ成分」は、特定の使用条件下で切断可能な結合（複数可）を介して、治療用化合物、典型的には治療用化合物の官能基に結合した基を指す。薬物とプロ成分との間の結合（複数可）は、酵素的または非酵素的な手段によって切断され得る。使用条件下で、例えば、患者への投与後、治療用化合物とプロ成分との間の結合（複数可）が切断されて、親治療用化合物を放出し得る。プロ成分の切断は、例えば加水分解反応を介して自発的に進行してもよく、またはそれは、別の薬剤によって、例えば酵素によって、光によって、酸によって、または物理的もしくは環境パラメータ、例えば、温度、pH等の変化またはそれらへの曝露によって、触媒または誘導されてもよい。薬剤は、使用条件、例えば、プロドラッグが投与される患者の全身循環に存在する酵素または胃の酸性状態に対して内因性であってもよく、あるいは薬剤が外因性で供給されてもよい。

【0078】

「実質的に」は、例えば、90%超、95%超、98%超、または99%超を意味する。

【0079】

「治療有効量」とは、疾患、または疾患の臨床症状のうちの少なくとも1つを治療するために対象に投与されるときに、疾患またはその症状を治療するのに十分な化合物の量を指す。「治療有効量」は、例えば、化合物、疾患および/または疾患の症状、疾患の重症度および/または疾患もしくは障害の症状、治療される患者の年齢、体重、および/または健康、ならびに処方医の判断に応じて変化し得る。任意の所与の事例における適切な量は、当業者によって確認され得るか、または日常的な実験によって決定することができる。

【0080】

「治療有効用量」は、患者の疾患または障害の有効な治療を提供する用量を指す。治療有効用量は、化合物によって、および患者間で異なり得、患者の状態および送達経路等の因子に依存し得る。治療上有効用量は、当業者に既知の日常的な薬理学的手順に従って決定され得る。

【0081】

疾患の「治療すること」または「治療」は、疾患または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つを停止または緩和すること、疾患もしくは疾患の臨床症状の少なくとも1つを獲得するリスクを低減すること、疾患もしくは疾患の臨床症状の少なくとも1つの発症を低減すること、または疾患もしくは疾患の臨床症状の少なくとも1つを発症するリスクを減少させるかまたは低減することを指す。「治療すること」または「治療」はまた、疾患を物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその両方のいずれかで阻害すること、ならびに患者に識別可能であり得る、または識別不可能であり得る少なくとも1つの物理的パラメータまたは徴候を阻害することを指す。特定の実施形態では、「治療すること」または「治療」とは、そ

10

20

30

40

50

の患者がまだ疾患の症状を経験していないか、または示していないにもかかわらず、疾患または障害にさらされ得るかまたはそうなりやすい患者における疾患またはその少なくとも1つ以上の症状の発症を遅らせることを指す。

【0082】

「Treg」または「Treg細胞」とは、制御性T細胞を指す。制御性T細胞は、他の免疫細胞の活性を抑制するT細胞のクラスであり、細胞マーカー表現型CD4+/CD25+/FOXP3+、CD4+CD25+CD127lo、またはCD4+/CD25+/FOXP3+/CD127loによってフローサイトメトリーを使用して定義される。FOXP3は細胞内タンパク質であり、染色のために細胞固定および透過を必要とするため、細胞表面表現型CD4+CD25+CD127lo-は、生きたTregを定義するために使用することができる。Tregには、tTreg（胸腺由来）およびpTreg（末梢由来、末梢におけるナイーブT細胞から分化）等の様々なTregサブクラスも含まれる。全てのTregは、IL-2R受容体を発現し、IL-2を産生せず、増殖のためにIL-2に依存する。当業者であれば、TregがIL-2Rcパイアスアゴニストによってより強力に活性化されることを認識するであろう。

10

【0083】

「CD4+T細胞」は、マクロファージ、Bリンパ球（B細胞）、CD8リンパ球（CD8細胞）などの他の免疫細胞を刺激することによって免疫応答を調整して感染と戦うように機能するリンパ球の種類である。CD4+T細胞は、抗原提示細胞上で見出される、MHCクラスII分子上で提示されるペプチドを認識する。

20

【0084】

「CD8+（細胞傷害性）T細胞」は胸腺内で生成され、T細胞受容体を発現する。細胞傷害性T細胞は、典型的には1つのCD8および1つのCD8鎖を含む二量体共受容体CD8を発現する。CD8+T細胞は、全ての核化細胞上に見出されるMHCクラス1分子によって提示されるペプチドを認識する。CD8ヘテロ二量体は、T細胞/抗原提示細胞相互作用中にMHCクラス1の保存的部分に結合する。CD8+T細胞（細胞傷害性Tリンパ球、またはCTL）は、ウイルスおよび細菌を含む細胞内病原体に対する免疫防御、ならびに腫瘍監視に重要である。

【0085】

「NK（ナチュラルキラー）細胞」は、T細胞およびB細胞と同じファミリー内のリンパ球であり、先天性免疫系の細胞として、グループI先天性リンパ球（ILC）として分類される。NK細胞は、ウイルス感染細胞を死滅させること、ならびにがんの初期兆候の検出および制御を含む、多様な病理学的課題に応答する。

30

【0086】

「T細胞の機能的活性化」は、T細胞におけるIL-2媒介応答として定義される。T細胞の機能的活性化のためのアッセイとしては、pSTAT5の刺激、Treg細胞増殖または増殖マーカー（Ki67など）、免疫細胞型比の変化、およびT細胞エフェクタータンパク質のレベルの刺激が挙げられる。

【0087】

ここで、化合物、組成物、および方法の特定の実施形態を詳細に参照する。開示される実施形態は、特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。むしろ、特許請求の範囲は、全ての代替、修正、および均等物を網羅することが意図されている。

40

【0088】

インターロイキン-2（IL-2）は、免疫刺激機能と免疫調節機能の両方を有することによって、免疫応答を調節し、末梢自己耐性を維持する上で重要な役割を果たす。IL-2は、主に、T細胞の増殖および生存ならびにエフェクターおよびメモリT細胞の生成に不可欠なT細胞増殖因子として作用する。IL-2は、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、およびIL-21を含む構造的に関連するサイトカインのファミリーに属する4つのヘリックスバンドルサイトカインである。IL-2は、抗原刺激に応答して活性化CD4+T細胞によって産生され、CD8+T細胞ならびに活性化樹状細胞（DC

50

) およびナチュラルキラー (NK) 細胞等の先天性免疫細胞によって産生され得る。

【0089】

IL-2は、種々の形態のIL-2受容体(IL-2R)、特に単量体、二量体、および三量体形態に結合する。単量体IL-2Rは、膜関連IL-2R(CD25)鎖からなり、これは可溶性形態でも存在するが、シグナル伝達事象を誘導することはできない。三量体IL-2Rは、IL-2R、IL2R(CD122)、およびIL-2R_cからなり、共通の鎖(c)またはCD132としても知られ、IL-2サイトカインファミリーの全てのメンバーによって共有される。二量体IL-2Rは、IL-2R_cおよびIL-2Rサブユニットを含む。単量体IL-2Rとは対照的に、二量体と三量体のIL-2受容体の両方は、IL-2結合時に下流シグナル伝達カスケードをもたらす。IL-2は、三量体IL-2Rに対して高い親和性で結合するが、二量体IL-2Rに対して低~中程度の親和性で結合し、IL-2に対する細胞の感受性を変化させる。加えて、IL-2は、IL-2RとIL-2R_cサブユニットの両方を発現する抗原特異的ナイーブT細胞およびNK細胞を含む隣接細胞へのトランス提示のために、活性化樹状細胞の表面上で発現されるIL-2Rに結合することができる。IL-2のこのトランス提示は、IL-2を産生するためにプライムナイーブT細胞への免疫応答の早期に必要なとされる初期高親和性IL-2シグナル伝達を促進することが示されている。

10

【0090】

IL-2はまずIL2Rによって捕捉され、IL-2に立体構造変化をもたらし、IL-2Rに対するその親和性を増加させる。IL-2とIL-2R_cとの会合は、IL-2RおよびIL-2R_cの細胞質尾部におけるシグナル伝達モチーフの二量体化を誘導し、ヤヌスキナーゼ、JAK1およびJAK3のリン酸化/活性化をもたらし、次いで、IL-2Rサブユニットの尾部の主要なチロシン残基にキナーゼ活性を発揮する。

20

【0091】

下流シグナル伝達は、3つの主要な経路、JAK-STAT経路、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)-AKT経路、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路を介して生じる。これらの経路は、最終的に、アダプタータンパク質Shcおよび転写因子STAT5の動員を通じて、IL-2依存的生物学的作用に寄与する標的遺伝子の転写をもたらす。IL-2シグナル伝達の標的遺伝子としては、サイクリンD2、bc1-2、fasL、cd25(IL-2Rをコードする)、socs1-2、および転写因子BLIMP1をコードするIL-2サイレンシング遺伝子prdm1が挙げられる。IL-2の負の調節因子BLIMP1の産生は、免疫恒常性に重要なエフェクターT細胞とTreg細胞との間のバランスを維持するために不可欠である。

30

【0092】

IL-2は、T細胞の増殖および分化を刺激することによって、ならびに免疫抑制性Treg細胞の集団を維持および拡大することによって、T細胞活性化において二重の役割を果たす。従来はナイーブCD4+およびCD8+T細胞は二量体IL-2Rを発現するため、それらの初期増殖を誘導するために高濃度のIL-2を必要とする。活性化されると、これらのT細胞は高親和性三量体IL-2Rを発現し、T細胞のエフェクター(Teff)またはメモリ細胞のいずれかへの分化を促進する。この分化は、IL-2シグナルの強度および持続時間に依存する。

40

【0093】

低~中レベルのIL-2の存在下でのCD8+T細胞の一次拡大の間、CD8+T細胞のサブセットは、メモリT細胞に分化する。細胞は、再感染時の二次応答のための重要な受容体であるCD25を下方制御し、CD127(IL-7R)およびCD62(L-セレクチン)を上方制御することによって、これを行う。急性感染の間、高レベルのIL-2の持続は、CD25の急速な上方制御およびCD8+細胞の細胞傷害性エフェクター細胞への分化をもたらす。上方制御は、死受容体fasおよびfasLのIL-2駆動発現を誘導し、病原体クリアランス時に活性化誘導細胞死(AICD)を引き起こす。CD4

50

+ T細胞について、IL-2によるSTAT5シグナル伝達の活性化は、各応答について適切な受容体の発現を調節することによって、Th1、Th2、およびTh17を含む複数のヘルパーT細胞集団へのそれらの分化に影響を与える。

【0094】

IL-2の恒常的またはバックグラウンドレベルは、FOXP3およびCD25の発現を維持することによって、Treg細胞の生存および機能に不可欠である。Treg細胞は、自然に胸腺内で発生し、自己ペプチドと接触すると活性化される。加えて、Treg細胞は、末梢リンパ系器官における抗原と相互作用する際の従来のCD4+T細胞の刺激によって生成することができる。Treg細胞はIL-2を産生しないため、従来のT細胞等のIL-2産生細胞に依存する。加えて、それらのIL-2R (CD25)の高い発現により、Tregは、IL-2の全身濃度を消費し、制限することができ、免疫バランスの調節を確実にする。IL-2が存在しない場合、Treg細胞の数は減少し、エフェクターT細胞の数は増加し、自己免疫および炎症性障害に対する感受性の向上をもたらす。したがって、CD4+またはCD8+T細胞を活性化しない低レベルのIL-2でのTreg細胞の独自の活性化は、自己免疫疾患および炎症疾患における有望な治療薬としてのIL-2の発達を可能にした。

10

【0095】

免疫系の両アームからのIL-2の産生は、感染の初期、ならびに二次適応応答におけるこのサイトカインの重要性を強調する。さらに、保護免疫と免疫耐性の両方におけるIL-2の二重機能により、IL-2は、がんおよび自己免疫疾患のために、それぞれ、免疫刺激剤と免疫抑制剤の両方として、一見対照的な療法における潜在的な治療薬であることが可能になる。

20

【0096】

本開示は、IL-2R リガンド、IL-2R cリガンド、ならびにIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を対象とする。IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含む化合物は、選択的IL-2Rアゴニストを含むIL-2Rアゴニストであり得る。

【0097】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドは、末梢生物活性を同時にマスキングする、腫瘍への標的送達、細胞傷害性抗腫瘍細胞を選択的に活性化する、および腫瘍部位でのIL-2受容体活性化を誘導するための戦略に適したペプチドドメインを含む。本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンド、ならびにIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物もまた、自己免疫疾患を治療するために使用することができる。

30

【0098】

IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含む化合物は、参照によりその全体が組み込まれる、2019年6月3日に出願された米国仮出願第62/856,305号に開示される。

【0099】

IL-2Rアゴニスト、ならびにIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2受容体の特定の形態を選択的に活性化するように設計され得る。天然サイトカインのアミノ酸配列と無関係のアミノ酸配列を有する小ペプチドIL-2Rリガンドは、IL-2R および/またはIL-2R cサブユニットに選択的に結合し、活性化して、治療的IL-2活性をもたらすことができるが、がん療法におけるIL-2ベースの化合物の制限された臨床的成功を有する効果を回避することができる。IL-2Rペプチドリガンドは小さい、すなわち5~30アミノ酸であり、免疫原性可能性が非常に低いため、小ペプチドIL-2Rリガンドを化合物に組み込んで、治療有効性を増強することができる。例えば、これにより、3つのIL-2Rサブユニットの各々に対するIL-2Rペプチドリガンドの親和性が、特定の免疫細胞集団の応答性を誘導するように調整され、それによって化学的に標的化された腫瘍部位への柔軟性がもたらさ

40

50

れる。

【0100】

IL-2R およびIL-2R cサブユニットのペプチドリガンドは、ペプチド合成によって最適化された、ファージディスプレイライブラリ等の高度に複雑なペプチド多様性ライブラリから同定することができ、単量体、ホモオリゴマー、ヘテロ二量体、または他の化合物に組み立てることができ、IL-2R およびIL-2R c結合サブユニットを有能なシグナル伝達構造にするように設計することができる。

【0101】

本開示によって提供されるIL-2Rの小アゴニストは、IL-2R サブユニットを発現する細胞と同様の効力でIL-2R サブユニットを発現しない細胞を活性化することができ、それによってTreg等のIL-2Rを発現する細胞の優先的な活性化を回避する。これらのIL-2Rアゴニストは、選択的IL-2R cアゴニストと称される。本開示によって提供される選択的IL-2Rアゴニストは、化学的に合成することができるため、IL-2Rアゴニストは、効力および有効性を最適化し、代謝安定性を改善するために、各受容体サブユニットに対する結合親和性を独立して調整するために、天然および/または非天然アミノ酸を使用して修飾することができる。小アゴニストはまた、そのような修飾を、免疫原性を誘導する可能性が低い状態で行うことも可能にする。また、それらの化学的可塑性のため、ペプチドは、プロテアーゼなどの腫瘍特異的環境トリガー、または低pHに感受性の複合体を使用して可逆的に不活性なプロドラッグを構築するために「ケージ化」され得る。例えば、ペプチドのpH依存的結合特性は、pH5.0~pH8.0の範囲のpKaを有する側鎖イオン化可能基を有する非天然アミノ酸の使用によって最適化することができる。タンパク質と同様に、PEG等の薬物動態強化部分は、「ケージ」戦略の一部として、または「ケージ」戦略から独立して、ペプチドに付加され得る。最後に、ペプチド上の部位は、腫瘍特異的抗体等の様々な腫瘍標的化部分を結合するために予約することができる。IL-2R cアゴニストのこれらの特徴を、本開示によって提供されるIL-2R cアゴニストに基づく最適な治療候補の設計において利用することができる。

【0102】

本開示によって提供される特定の化合物は、IL-2受容体の特定の形態を選択的に活性化するリガンドを含む。これらのアゴニストは、腫瘍部位におけるTregの免疫抑制活性を誘導することなく、細胞傷害性腫瘍標的細胞集団を刺激することができる。アゴニストの細胞選択性は、抗腫瘍療法のためのIL-2の有効性を増強することができる。

【0103】

IL-2R cサブユニットに対する結合親和性を有するペプチドは、親和性濃縮プロセスと併せて、例えば、プラスミド上のペプチドまたはファージシステム上のペプチドを使用して、ランダムペプチド多様性生成システムによって同定され得る。DNAコードされたペプチドライブラリなどの合成ペプチドライブラリ技術も使用することができる。

【0104】

そのようなシステムを使用して、ランダムペプチドは、概して、6~20アミノ酸等の定義された数のアミノ酸残基長を有するように設計される。ランダムペプチドをコードするオリゴヌクレオチドの収集物を生成するために、コドンモチーフ(NNK)_x(ここで、NがヌクレオチドA、C、G、またはTであり(等モル;使用される方法に応じて、他のヌクレオチドを使用することができる)、KがGまたはT(等モル)であり、xが、ペプチド中のアミノ酸の数、例えば6~20に対応する整数である)を、NNXモチーフ(12アミノ酸ごとに1、5アミノ酸ごとに2、3アミノ酸ごとに3、および3つのストップコドンのうちの1つのみである)から生じる32個の可能なコドンのうちのいずれか1つを指定するために使用することができる。したがって、NNKモチーフは、全てのアミノ酸をコードし、1つの停止コドンのみをコードし、コドンバイアスを低減する。

【0105】

採用されるシステムにおいて、ランダムペプチドは、ファージ粒子の表面上、ファージ

f d 誘導体の p I I I または p V I I I コートタンパク質（ファージ上のペプチド）のいずれかを含む融合タンパク質の一部として、またはプラスミドに結合した L a c I ペプチド融合タンパク質（プラスミド上のペプチド）との融合タンパク質として提示され得る。ペプチドをコードする D N A を含むファージまたはプラスミドは、固定化 I L - 2 R および / または I L - 2 R c サブユニットを使用した親和性濃縮プロセスによって同定および単離され得る。「パニング」と称されることがある親和性濃縮プロセスは、ファージまたはプラスミドを固定化された受容体とインキュベートし、受容体に結合するファージまたはプラスミド（付随する D N A と共に）を収集し、収集したファージまたはプラスミド（付随する L a c I - ペプチド融合タンパク質と共に）をより多く産生する複数ラウンドを含む。パニング中に、I L - 2 R および / または I L - 2 R c サブユニットの細胞外ドメイン（E C D）を使用することができる。I L - 2 R および I L - 2 R c の操作形態は、C H O 細胞などの宿主細胞において発現することができる。受容体収集後、受容体は、I L - 2 R または I L - 2 R c 特異的ファージクローンへの結合について試験することができる。ペプチドは、F c ドメインに融合した I L - 2 R サブユニットをパニングすることによって同定することもできる。I L - 2 受容体、およびその細胞外ドメインは、組換え宿主細胞中で産生され得る。

10

【 0 1 0 6 】

親和性濃縮の数ラウンド後、ファージまたはプラスミドおよび付随するペプチドを E L I S A によって検査して、ペプチドが I L - 2 R および / または I L - 2 R c サブユニットに特異的に結合するかどうかを判定することができる。アッセイは、結合していないファージを除去した後、ウサギ抗ファージ抗体などの抗体、次いでアルカリホスファターゼ（A P）コンジュゲートヤギ抗ウサギ抗体で処理することができることを除き、親和性濃縮プロセスについて記載されている方法と同様の方法を使用して行うことができる。各ウェル中のアルカリホスファターゼの量は、標準的な方法によって決定することができる。

20

【 0 1 0 7 】

試験ウェルを I L - 2 受容体なしの対照ウェルと比較することによって、融合タンパク質が受容体に特異的に結合するかどうかを判定することができる。I L - 2 R および / または I L - 2 R c サブユニットに結合することが見出されるファージプールは、放射性標識一価受容体を使用して、コロニーリフトプローブフォーマットでスクリーニングすることができる。このプローブは、タンパク質キナーゼ A を使用して、可溶性受容体の C 末端に融合したペプチド配列をリン酸化するために産生することができる。次いで、受容体を、コロニーリフトを使用して高親和性リガンドを同定するために一価プローブとして使用するために、³³P で高特異的活性に標識することができる。

30

【 0 1 0 8 】

I L - 2 R サブユニットまたは I L - 2 R c サブユニットに特異的に結合することが見出されたペプチドは、次いで遊離ペプチドとして合成され（例えば、ファージなし）、ブロッキングアッセイにおいて試験され得る。ブロッキングアッセイは、受容体結合を検出することができるトレーサー化合物の前に、I L - 2 R または I L - 2 R c 結合ペプチドまたは参照ペプチドをウェルに添加することができることを除いて、E L I S A と同様の方法で実施することができる。トレーサー化合物の例としては、受容体結合ペプチドを有する特定のファージクローン、受容体に結合することが知られている放射標識もしくはビオチン化ペプチド、または I L - 2 の標識バリエーションが挙げられる。I L - 2 R または I L - 2 R c に対するトレーサー結合をブロッキングするペプチドは、本発明の好ましい化合物である。

40

【 0 1 0 9 】

多価リガンド - 受容体相互作用を可能にするランダムペプチド生成系を使用する場合、固定化受容体の密度は、固定化受容体に結合することができるリガンドの親和性を決定する上で重要な因子であり得る。より高い受容体密度において、例えば、各抗受容体抗体コーティングされたウェルが 0 . 2 5 m g ~ 0 . 5 m g の受容体で処理される場合、より低

50

い受容体密度（例えば、各抗受容体抗体コーティングされたウェルが0.5～1 ngの受容体で処理される）においてよりも多価結合が生じる可能性が高い。多価結合が生じている場合、高密度の固定化受容体を使用してリード化合物を同定し、より低い受容体密度を使用してより高い親和性誘導体化合物を単離しない限り、比較的低い親和性を有するリガンドを単離する可能性がより高いであろう。

【0110】

IL-2Rに結合するペプチドを同定するために使用することができるスクリーニング法は、最初に受容体の細胞外ドメインに結合するリードペプチドを同定し、次にリードペプチドに類似する他のペプチドを合成することを含み得る。例えば、ファージシステム上のペプチドを使用して、ランダムなライブラリをスクリーニングして、IL-2R および/またはIL-2R cサブユニットに結合するペプチドを提示するファージを発見することができる。ファージDNAを配列決定して、ファージの表面上に提示されるペプチドの配列を決定することができる。

10

【0111】

例えば、IL-2Rに特異的に結合することができるクローンは、ランダムな線形ライブラリから同定することができる。これらのペプチドの配列は、最初に同定されたペプチドの誘導体を高頻度に含有するように設計された他のペプチドライブラリの構築の基礎として機能することができる。これらのライブラリは、結合ペプチドとはわずかな残基において異なるペプチドの産生に有利になるように合成することができる。このアプローチは、合成において4つのヌクレオシド三リン酸の各々の純粋な調製物を使用するのではなく、4つのヌクレオシド三リン酸の混合物（すなわち、「正しい」ヌクレオチドの55%、および他の3つのヌクレオチドの各々の15%がこの目的のための1つの好ましい混合物であり、「正しい」ヌクレオチドの70%および他の3つのヌクレオチドの各々の10%がこの目的のための別の好ましい混合物である）を使用して、結合ペプチドコード配列の誘導体を生成することができることを除いて、結合ペプチドコード配列を含むオリゴヌクレオチドの合成を含む。

20

【0112】

コンセンサス配列に基づいて「テーマ上の変異導入」ライブラリを作製し、各末端に5個のNNKコドンを用いて70:10:10:10の頻度で変位導入することによって、リードペプチドを誘導体化するために様々な戦略を使用することができる（放射性標識一価受容体を用いたプローブ、およびペプチド溶出の有無）。

30

【0113】

「プラスミド上のペプチド」方法は、ペプチドスクリーニングおよび変異導入研究にも使用することができる。このアプローチによれば、ランダムペプチドは、融合遺伝子を担持するプラスミドベクターからの発現を通じて、LacIのC末端で融合することができる。LacI-ペプチド融合物のそのコードDNAへの結合は、プラスミド上のLacO配列を介して生じ、固定化受容体上の親和性精製（パニング）によってスクリーニングすることができる安定なペプチド-LacI-プラスミド複合体を形成する。次いで、このように単離されたプラスミドをエレクトロポレーションによってE.coliに再導入して、追加のラウンドのスクリーニングのために、または個々のクローンの検査のために選択された集団を増幅させることができる。

40

【0114】

加えて、ランダムペプチドスクリーニングおよび変異導入研究は、ディスプレイ価を低下させることができる修飾C末端Lac-Iディスプレイシステムを使用して行うことができる。ライブラリをスクリーニングすることができ、結果として生じるDNA挿入物をプールとしてマルトース結合タンパク質（MBP）ベクターにクローニングすることができ、C末端融合タンパク質としてのそれらの発現を可能にする。次いで、ランダムに選別した個々のMBP融合クローンからの粗細胞溶解物を、ELISAフォーマットにおけるIL-2R結合についてアッセイすることができる。

【0115】

50

IC₅₀ 結合親和性値を評価するために、種々の方法を使用することができる。例えば、競合的結合 ELISA アッセイ、IL-2 トレーサー、IL-2 R リガンドトレーサー、または IL-2 R c リガンドトレーサーを使用して、ペプチドが、IL-2 受容体の細胞外ドメインへのトレーサーの結合を阻害するかどうかを判定することができる。IC₅₀ 値は、遊離ペプチドを使用して決定することができ、遊離ペプチドは、任意選択で C 末端アミド化され得るか、またはエステルもしくは他のカルボキシアミドとして調製され得る。ファージによって提示される正確な配列を再現するために、合成ペプチドの N 末端および C 末端アミノ酸の前に、1 つまたは 2 つのグリシン残基があり得る。これらのグリシンは、結合または活性に必要ではないと考えられる。

【0116】

一般に、約 100 μM を超える IC₅₀ を有するペプチドおよびペプチド模倣体は、画像化、標的化、診断、および治療用途に有用であるのに十分な結合親和性 (IC₅₀) を欠く。画像化、標的化、および診断目的のために、ペプチドおよびペプチド模倣体は、例えば、約 1 μM 以下の IC₅₀ を有し得、薬学的目的のために、ペプチドおよびペプチド模倣体は、例えば、100 μM 未満、または 100 nM 未満の IC₅₀ を有し得る。

【0117】

堅牢かつ定量的なバイオアッセイを使用して、IL-2 R c アゴニスト活性を示す化合物の生物活性を特徴付けることができる。アッセイは、IL-2 受容体の活性化を測定し、IL-2 R 活性化の下流機能的結果を測定し、および/または活性化 IL-2 受容体の治療的に関連する結果および機能を測定することができる。このアッセイを使用して、IL-2 R 選択的アゴニスト、ならびに IL-2 R および/または IL-2 R c リガンドを含む化合物の治療活性および効力を測定することができ、動物またはヒトにおける IL-2 選択的アゴニストの薬物力学を測定するためにも使用することができる。

【0118】

IL-2 R c サブユニットの活性化は、好適なアッセイを使用して決定することができる。一例は、シグナル伝達タンパク質 STAT5 のリン酸化を測定することができるアッセイであり、リン酸化タンパク質 (pSTAT5) に特異的な抗体によって測定されたフローサイトメトリーである。STAT5 のリン酸化は、IL-2 シグナル伝達経路において不可欠なステップである。したがって、細胞中のリン酸化 STAT5 (pSTAT5) の測定は、これらの細胞中の IL-2 活性化を反映するものとして認識され、適切な曝露時間および条件を考慮すると、IL-2 処理の他の生物学的結果を予測するであろう。

【0119】

機能的活性化を評価するための別のアッセイは、細胞の IL-2 刺激増殖を測定するアッセイを使用することである。細胞増殖は、例えば、精製 T 細胞集団へのトリチウム化チミジンの組み込みを測定することによって、フローサイトメトリーを使用して細胞の混合集団中の特定の T 細胞型の細胞数の増加を測定することによって、またはフローサイトメトリーによってカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (CFSE) などの成体蛍光色素の細胞分裂関連希釈を測定することによって決定することができる。

【0120】

本開示によって提供される IL-2 R リガンドは、ヒト IL-2 R サブユニットに対する 100 μM 未満、10 μM 未満、1 μM 未満、0.1 μM 未満、または 0.01 μM 未満の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0121】

IL-2 R リガンドは、ヒト IL-2 R サブユニットに対する、1 pM ~ 100 μM、10 pM ~ 10 μM、100 pM ~ 1 μM、0.001 μM ~ 1 μM、または 0.01 μM ~ 1 μM の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0122】

本開示によって提供される IL-2 R リガンドは、哺乳動物 IL-2 R サブユニットに対する、100 μM 未満、10 μM 未満、1 μM 未満、0.1 μM 未満、または 0.01 μM 未満の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

10

20

30

40

50

0.1 μM未満の結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0123】

IL-2R リガンドは、哺乳動物IL-2R サブユニットに対する、1 pM ~ 100 μM、10 pM ~ 10 μM、100 pM ~ 1 μM、0.001 μM ~ 1 μM、または0.01 μM ~ 1 μMの結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0124】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットおよびヒトIL-2R cサブユニットのそれぞれに対する、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0125】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットおよびヒトIL-2R cサブユニットのそれぞれに対する、1 pM ~ 100 μM、10 pM ~ 10 μM、100 pM ~ 1 μM、0.001 μM ~ 1 μM、または0.01 μM ~ 1 μMの結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0126】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R (CD25) サブユニットに対する、100 μM超、1 mM超、10 mM超、または100 mM超の結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0127】

IL-2R リガンドは、IL-2R リガンドのヒトIL-2R サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀)の少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、または少なくとも1,000倍以上である、ヒトIL-2R サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀)を示すことができる。

【0128】

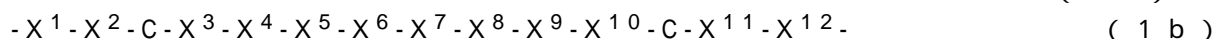
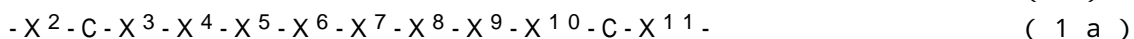
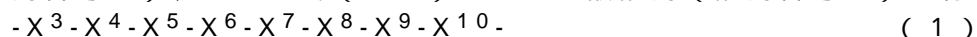
IL-2R リガンドは、配列番号1 ~ 配列番号193、配列番号578 ~ 配列番号903、および配列番号1028 ~ 配列番号1050から選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0129】

IL-2R リガンドは、配列番号1 ~ 配列番号193、配列番号578 ~ 配列番号903、および配列番号1028 ~ 配列番号1050から選択されるアミノ酸配列を含み得、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T)、またはチロシン (Y)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含み得る。

【0130】

IL-2R リガンドは、式(1)のアミノ酸配列 (配列番号1)、式(1a)のアミノ酸配列 (配列番号2)、または式(1b)のアミノ酸配列 (配列番号3)を有し得、



式中、X¹が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、

10

20

30

40

50

およびYから選択され、 X^2 が、A、C、D、E、F、G、H、K、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択され、 X^3 が、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、およびYから選択され、 X^4 が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、およびYから選択され、 X^5 が、A、G、I、Q、S、T、V、およびWから選択され、 X^6 が、A、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、およびVから選択され、 X^7 が、F、I、K、L、Q、およびVから選択され、 X^8 が、D、F、G、H、M、N、W、およびYから選択され、 X^9 が、A、D、E、M、P、Q、S、T、V、およびWから選択され、 X^{10} が、D、F、I、L、M、S、T、V、およびYから選択され、 X^{11} が、D、E、F、H、I、L、M、Q、S、T、V、W、およびYから選択され、 X^{12} が、F、I、L、M、N、S、V、W、およびYから選択される。

10

【0131】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^1 は、F、I、L、M、およびVから選択され得る。

【0132】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^2 は、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択され得る。

【0133】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^5 はAであり得る。

【0134】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^6 は、D、E、およびQから選択され得る。

20

【0135】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^7 は、F、I、L、およびVから選択され得る。

【0136】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^8 はGであり得る。

【0137】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^9 は、D、E、およびQから選択され得る。

30

【0138】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{10} は、F、I、L、M、V、およびYから選択され得る。

【0139】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{11} は、DおよびEから選択され得る。

【0140】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{12} は、F、I、L、M、およびVから選択され得る。

【0141】

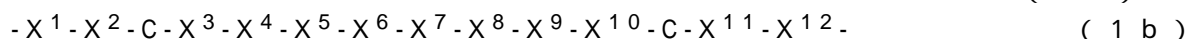
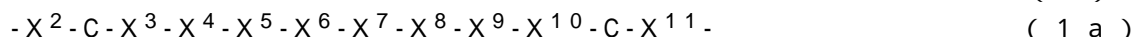
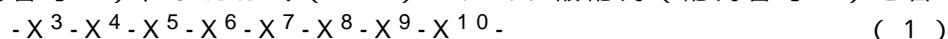
式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^1 は、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^2 は、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択することができ、 X^3 は、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、およびYから選択することができ、 X^4 は、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、およびYから選択することができ、 X^5 はAであることができ、 X^6 は、D、E、およびQから選択することができ、 X^7 は、F、I、L、およびVから選択することができ、 X^8 はGであることができ、 X^9 は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{10} は、F、I、L、M、V、およびYから選択することができ、 X^{11} は、DおよびEから選択することができ、 X^{12} は、F、I、L、M、およびVから選択することができる。

40

50

【 0 1 4 2 】

IL - 2 R リガンドは、式 (1) のアミノ酸配列 (配列番号 1)、式 (1 a) のアミノ酸配列 (配列番号 2)、または式 (1 b) のアミノ酸配列 (配列番号 3) を含み得、



式中、 X^1 はアミノ酸から選択することができ、 X^2 はアミノ酸から選択することができ、 X^3 はアミノ酸から選択することができ、 X^4 はアミノ酸から選択することができ、 X^5 は小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^6 はアミノ酸から選択することができ、 X^7 は大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^8 は小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^9 は極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{10} は大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{11} はアミノ酸から選択することができ、 X^{12} は大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

10

【 0 1 4 3 】

式 (1) ~ (1 b) の IL - 2 R リガンドにおいて、 X^1 は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^2 は、アミノ酸から選択することができ、 X^3 は、アミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^6 は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^7 は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^8 は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^9 は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{10} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{11} は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{12} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

20

【 0 1 4 4 】

式 (1) ~ (1 b) の IL - 2 R リガンドにおいて、 X^1 は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^2 は、アミノ酸から選択することができ、 X^3 は、アミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、A、G、P、S、および T から選択することができ、 X^6 は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、 X^7 は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^8 は、A、G、P、S、および T から選択することができ、 X^9 は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、 X^{10} は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^{11} は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、 X^{12} は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができる。

30

【 0 1 4 5 】

式 (1) ~ (1 b) の IL - 2 R リガンドにおいて、 X^1 は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^2 は、アミノ酸から選択することができ、 X^3 は、アミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、A であることができ、 X^6 は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、 X^7 は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^8 は、G であることができ、 X^9 は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、 X^{10} は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができ、 X^{11} は、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択することができ、ならびに X^{12} は、I、L、M、V、F、W、および Y から選択することができる。

40

【 0 1 4 6 】

式 (1) ~ (1 b) の IL - 2 R リガンドにおいて、 X^1 は、I、L、M、および V から選択され得る。

【 0 1 4 7 】

50

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^2 は、DおよびEから選択され得る。

【0148】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^6 は、Q、E、およびDから選択され得る。

【0149】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^7 は、V、L、およびIから選択され得る。

【0150】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^9 は、E、D、およびQから選択され得る。 10

【0151】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{10} は、L、V、I、およびYから選択され得る。

【0152】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{11} は、DおよびEから選択され得る。

【0153】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{12} は、L、I、およびFから選択され得る。 20

【0154】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^1 は、L、I、F、およびVから選択することができ、 X^2 は、DおよびEから選択することができ、 X^6 は、Q、E、およびDから選択することができ、 X^7 は、V、L、およびIから選択することができ、 X^8 は、Gであることができ、 X^9 は、E、D、およびQから選択することができ、 X^{10} は、L、V、I、およびYから選択することができ、 X^{11} は、DおよびEから選択することができ、 X^{12} は、L、I、およびFから選択することができる。

【0155】

式(1)～(1b)のIL-2R リガンドにおいて、 X^1 は、F、I、M、およびYから選択することができ、 X^2 は、E、D、およびRから選択することができ、 X^3 は、およびアミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、Aであることができ、 X^6 は、A、P、およびQから選択することができ、 X^7 は、IおよびVから選択することができ、 X^8 は、Gであることができ、 X^9 は、EおよびQから選択することができ、 X^{10} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{11} は、E、D、およびQから選択することができ、 X^{12} は、IおよびLから選択することができる。 30

【0156】

IL-2R リガンドは、配列番号4～配列番号163のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。 40

【表 1 - 1】

配列番号 4	Q D C S S A S V G T I C Y L	
配列番号 5	Q E C G V W D L W P D C W I	
配列番号 6	A F C D E A R V G E L C V M	
配列番号 7	D D C S T A Q V G E L C V M	
配列番号 8	D T C A I A Q L Y D L C D L	
配列番号 9	D Y C R N S N V G D V C Y L	
配列番号 10	E D C R Y A E V G V L C Q M	
配列番号 11	F D C Q T A E L G D L C I V	10
配列番号 12	F F C Y L I G Q D E F C E F	
配列番号 13	F P C Q I A M I G E Y C D W	
配列番号 14	F R C W E A P V G E I C E L	
配列番号 15	F S C D Q A T L G Q I C V I	
配列番号 16	G D C Y F S Q I G E L C M L	
配列番号 17	G P C Q Q A K L G E L C D L	
配列番号 18	I D C A Q A T V G Q Y C T L	
配列番号 19	I D C S D A A V G A L C T Q	
配列番号 20	I D C T R A S L G D I C V W	20
配列番号 21	I E C E R A Q I G E V C Q I	
配列番号 22	I F C G D A Q L G E V C S L	
配列番号 23	I F C Q F A R L G Q T C Q L	
配列番号 24	I P C S I A Q L F S L C D V	
配列番号 25	I P C Y L A E L G Q V C S L	
配列番号 26	K N C E V A R L G D Y C E I	
配列番号 27	L A C S Q A P L G T L C E I	
配列番号 28	L D C G I A L Q G Q L C D Y	
配列番号 29	L D C S L S S L G D Y C Y M	30
配列番号 30	L G C F E A Q I G M I C D L	
配列番号 31	L H C Y L A V L G Q L C D V	
配列番号 32	L L C Q V A S L G D Y C T I	
配列番号 33	L P C D M A D L F T L C D Y	
配列番号 34	L S C G I A Q I G Q V C D M	
配列番号 35	L W C Q D A Q I G D V C W L	
配列番号 36	M E C F L A A V G Q I C E L	
配列番号 37	M F C Q T A E V G Q M C L L	
配列番号 38	M L C W E A P V G D V C T I	40

【表 1 - 2】

配列番号 39	N F C S G A G L G E L C V I	
配列番号 40	N L C E Y S K V G E V C V F	
配列番号 41	N Y C Y Q A L L D T Y C I L	
配列番号 42	P D C W Y A G L G Q I C E F	
配列番号 43	P S C W M A Q V G D L C F I	
配列番号 44	P T C D T A A V G D L C E F	
配列番号 45	Q D C F Q A P I G S L C Y L	
配列番号 46	Q W C Y M T D V G D L C E L	10
配列番号 47	S D C H L A Q V G E F C F L	
配列番号 48	S D C Y L S Q V G S L C D F	
配列番号 49	S P C S E A S L F Q L C D L	
配列番号 50	S W C Q V G D F W D V C T S	
配列番号 51	T E C W L Q A L G E L C D F	
配列番号 52	V A C S S V Q V G E L C D F	
配列番号 53	V E C M M S S L G D L C S F	
配列番号 54	V N C W E A Q V G W L C D W	
配列番号 55	V T C D K A T V G Q M C S I	20
配列番号 56	W S C D V A S V G S Y C M L	
配列番号 57	X D C S E A L L G Q I C T Y	
配列番号 58	Y D C R I A Q V G E L C D L	
配列番号 59	Y E C F Q A Q V G Q L C D V	
配列番号 60	V D C S R A V V G E L C V N	
配列番号 61	Q A C E V A K V G E L C D L	
配列番号 62	I R C E D A L L G D F C I F	
配列番号 63	L F C H Q A Q I G E L C S V	
配列番号 64	P D C S V A L L G E S C S V	30
配列番号 65	T G C N L A Q I G D L C D L	
配列番号 66	I G C S L A R L G E Y C V I	
配列番号 67	L E C W Q A Q K G D L C D L	
配列番号 68	M D C S D A H V G Q I C S I	
配列番号 69	A L C Q A A Q V G Q L C D L	
配列番号 70	L W C G D A S L G Q L C W L	
配列番号 71	D H C S E A Q I G Q L D H L	
配列番号 72	L D C F Y A T L G Q V C S L	
配列番号 73	P D C S E A L L G Q I C T Y	40

【表 1 - 3】

配列番号 74	T G C W Q A P V G S L C E L	
配列番号 75	S G C E Y A T L G S L C D L	
配列番号 76	S L C S L A P L G S L C D L	
配列番号 77	S L C S M V G L G Q L C D L	
配列番号 78	I P C S V A R V G W L C D L	
配列番号 79	D P C Y A A V L N S L C D I	
配列番号 80	D S C Q N A P L G S Y C V L	
配列番号 81	L P C S L A K L H E L C D I	10
配列番号 82	L S C S D A Q L M Q L C E I	
配列番号 83	C C Y Q A M V G D L C D F C	
配列番号 84	S S A S V G T I	
配列番号 85	G V W D L W P D	
配列番号 86	D E A R V G E L	
配列番号 87	S T A Q V G E L	
配列番号 88	A I A Q L Y D L	
配列番号 89	R N S N V G D V	
配列番号 90	R Y A E V G V L	20
配列番号 91	Q T A E L G D L	
配列番号 92	Y L I G Q D E F	
配列番号 93	Q I A M I G E Y	
配列番号 94	W E A P V G E I	
配列番号 95	D Q A T L G Q I	
配列番号 96	Y F S Q I G E L	
配列番号 97	Q Q A K L G E L	
配列番号 98	A Q A T V G Q Y	
配列番号 99	S D A A V G A L	30
配列番号 100	T R A S L G D I	
配列番号 101	E R A Q I G E V	
配列番号 102	G D A Q L G E V	
配列番号 103	Q F A R L G Q T	
配列番号 104	S I A Q L F S L	
配列番号 105	Y L A E L G Q V	
配列番号 106	E V A R L G D Y	
配列番号 107	S Q A P L G T L	
配列番号 108	G I A L Q G Q L	40

【表 1 - 4】

配列番号 109	S L S S L G D Y	
配列番号 110	F E A Q I G M I	
配列番号 111	Y L A V L G Q L	
配列番号 112	Q V A S L G D Y	
配列番号 113	D M A D L F T L	
配列番号 114	G I A Q I G Q V	
配列番号 115	Q D A Q I G D V	
配列番号 116	F L A A V G Q I	10
配列番号 117	Q T A E V G Q M	
配列番号 118	W E A P V G D V	
配列番号 119	S G A G L G E L	
配列番号 120	E Y S K V G E V	
配列番号 121	Y Q A L L D T Y	
配列番号 122	W Y A G L G Q I	
配列番号 123	W M A Q V G D L	
配列番号 124	D T A A V G D L	
配列番号 125	F Q A P I G S L	20
配列番号 126	Y M T D V G D L	
配列番号 127	H L A Q V G E F	
配列番号 128	Y L S Q V G S L	
配列番号 129	S E A S L F Q L	
配列番号 130	Q V G D F W D V	
配列番号 131	W L Q A L G E L	
配列番号 132	S S V Q V G E L	
配列番号 133	M M S S L G D L	
配列番号 134	W E A Q V G W L	30
配列番号 135	D K A T V G Q M	
配列番号 136	D V A S V G S Y	
配列番号 137	S E A L L G Q I	
配列番号 138	R I A Q V G E L	
配列番号 139	F Q A Q V G Q L	
配列番号 140	S R A V V G E L	
配列番号 141	E V A K V G E L	
配列番号 142	E D A L L G D F	
配列番号 143	H Q A Q I G E L	40

【表 1 - 5】

配列番号 144	S V A L L G E S
配列番号 145	N L A Q I G D L
配列番号 146	S L A R L G E Y
配列番号 147	W Q A Q K G D L
配列番号 148	S D A H V G Q I
配列番号 149	Q A A Q V G Q L
配列番号 150	G D A S L G Q L
配列番号 151	S E A Q I G Q L
配列番号 152	F Y A T L G Q V
配列番号 153	S E A L L G Q I
配列番号 154	W Q A P V G S L
配列番号 155	E Y A T L G S L
配列番号 156	S L A P L G S L
配列番号 157	S M V G L G Q L
配列番号 158	S V A R V G W L
配列番号 159	Y A A V L N S L
配列番号 160	Q N A P L G S Y
配列番号 161	S L A K L H E L
配列番号 162	S D A Q L M Q L
配列番号 163	Y Q A M V G D L

10

20

【0157】

IL - 2R リガンドは、配列番号 1 ~ 配列番号 163 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端し得る。

30

【0158】

IL - 2R リガンドは、配列番号 1 ~ 配列番号 163 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む。

40

【0159】

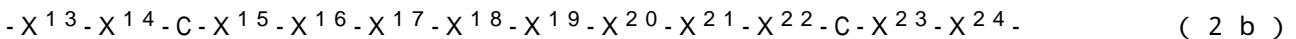
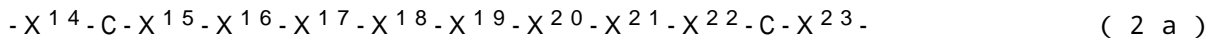
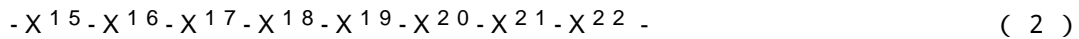
配列番号 1 ~ 配列番号 163 の IL - 2R リガンドは、100 μ M 未満の IL - 2R サブユニットに対する親和性を示す。

【0160】

IL - 2R リガンドは、式 (2) のアミノ酸配列 (配列番号 164)、式 (2a) の

50

アミノ酸配列（配列番号 165）、または式（2b）のアミノ酸配列（配列番号 166）を含み得、



式中、 X^{13} は、A、D、E、G、N、Q、R、および V から選択することができ、 X^{14} は、E、F、I、L、M、および Q から選択することができ、 X^{15} は、D、G、L、および N から選択することができ、 X^{16} は、L、P、V、および Y から選択することができ、 X^{17} は、F、G、および M から選択することができ、 X^{18} は、A、D、N、および Q から選択することができ、 X^{19} は、F、I、L、S、V、W、および Y から選択することができ、 X^{20} は、D および W から選択することができ、 X^{21} は、P および Y から選択することができ、 X^{22} は、A、D、Q、および S から選択することができ、 X^{23} は、I、L、Q、W、および Y から選択することができ、 X^{24} は、E、F、I、L、T、V、および W から選択することができる。

【0161】

式（2）～（2b）の IL-2R リガンドにおいて、 X^{16} は V であり得る。

【0162】

式（2）～（2b）の IL-2R リガンドにおいて、 X^{17} は G であり得る。

【0163】

式（2）～（2b）の IL-2R リガンドにおいて、 X^{20} は W であり得る。

【0164】

式（2）～（2b）の IL-2R リガンドにおいて、 X^{21} は P であり得る。

【0165】

式（2）～（2b）の IL-2R リガンドにおいて、 X^{13} は、E、N、および Q から選択することができ、 X^{14} は、I および M から選択することができ、 X^{15} は、D、L、および N から選択することができ、 X^{16} は、V であることができ、 X^{17} は、G であることができ、 X^{18} は、D および Q から選択することができ、 X^{19} は、V、W、および Y から選択することができ、 X^{20} は、W であることができ、 X^{21} は、P であることができ、 X^{22} は、D および S から選択することができ、 X^{23} は、L および Q から選択することができ、ならびに X^{24} は、I、L、および V から選択することができる。

【0166】

IL-2R リガンドは、配列番号 167～配列番号 182 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。

10

20

30

40

50

【表 2】

配列番号 167	E I C N V G Q V W P D C L L	
配列番号 168	G Q C L P G D F W P A C Y E	
配列番号 169	N M C L V G D Y W P S C Q I	
配列番号 170	Q I C D V G Q W W P D C Q V	
配列番号 171	V L C D Y M N S D Y Q C I T	
配列番号 172	A E C G V G A I W P S C L W	
配列番号 173	R L C D L F A I W P D C L F	10
配列番号 174	D F C L V G D L W P S C W L	
配列番号 175	N V G Q V W P D	
配列番号 176	L P G D F W P A	
配列番号 177	L V G D Y W P S	
配列番号 178	D V G Q W W P D	
配列番号 179	D Y M N S D Y Q	
配列番号 180	G V G A I W P S	
配列番号 181	D L F A I W P D	20
配列番号 182	L V G D L W P S	

【0167】

IL-2R リガンドは、配列番号164～配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0168】

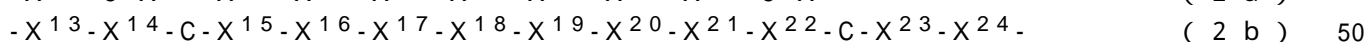
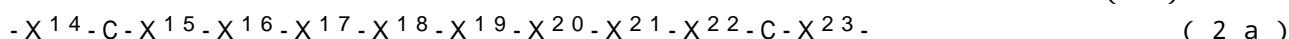
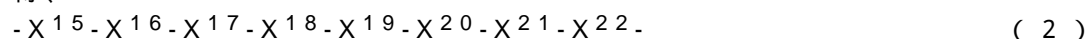
IL-2R リガンドは、配列番号164～配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

【0169】

配列番号164～配列番号182のIL-2R リガンドは、100 μM未満のIL-2R サブユニットに対する親和性を示す。

【0170】

IL-2R リガンドは、式(2)のアミノ酸配列(配列番号164)、式(2a)のアミノ酸配列(配列番号165)、または式(2b)のアミノ酸配列(配列番号166)を含み得、



式中、 X^{13} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{14} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{15} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{16} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{27} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{18} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{19} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{20} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{21} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{22} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{23} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{24} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0171】

10

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{13} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{14} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{15} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{16} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{17} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{18} は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{19} は、大きな疎水性側鎖または中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{20} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{21} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{22} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{23} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{24} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

20

【0172】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{13} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{14} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^{15} は、D、E、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{16} は、I、L、M、N、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{17} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{18} は、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択することができ、 X^{19} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^{20} は、I、L、M、N、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{21} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{22} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{23} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{24} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができる。

30

【0173】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{14} は、IおよびMから選択され得る。

【0174】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{16} はVであり得る。

【0175】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{17} はGであり得る。

【0176】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{18} は、DおよびQから選択され得る。

40

【0177】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{20} はWであり得る。

【0178】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{21} はPであり得る。

【0179】

式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{23} は、F、I、L、およびVから選択され得る。

【0180】

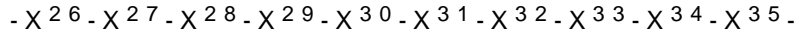
式(2)～(2b)のIL-2Rリガンドにおいて、 X^{13} は、アミノ酸から選択す

50

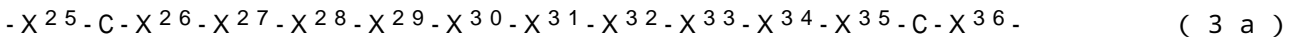
ることができ、 X^{14} は、IおよびMから選択することができ、 X^{15} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{16} は、Vであることができ、 X^{17} は、Gであることができ、 X^{18} は、DおよびQから選択することができ、 X^{19} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^{20} は、Wであることができ、 X^{21} は、Pであることができ、 X^{22} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{23} は、アミノ酸から選択することができ、ならびに X^{24} は、F、I、L、およびVから選択することができる。

【0181】

IL-2R リガンドは、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み得、



10



式中、 X^{25} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{26} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{27} は、IおよびVから選択することができ、 X^{28} は、Gであることができ、 X^{29} は、D、E、およびNから選択することができ、 X^{30} は、F、L、およびYから選択することができ、 X^{31} は、F、I、およびVから選択することができ、 X^{32} は、DおよびQから選択することができ、 X^{33} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{34} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{35} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{36} は、アミノ酸から選択することができる。

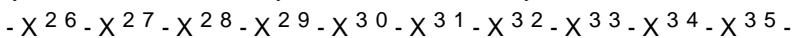
【0182】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{25} は、L、S、T、およびYから選択することができ、 X^{26} は、HおよびQから選択することができ、 X^{27} は、IおよびVから選択することができ、 X^{28} は、Gであることができ、 X^{29} は、D、E、およびNから選択することができ、 X^{30} は、F、L、およびYから選択することができ、 X^{31} は、F、I、およびVから選択することができ、 X^{32} は、DおよびQから選択することができ、 X^{33} は、D、L、およびWから選択することができ、 X^{34} は、G、L、およびTから選択することができ、 X^{35} は、D、I、およびSから選択することができ、 X^{36} は、AおよびMから選択することができる。

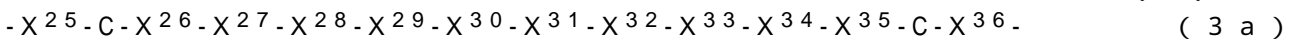
20

【0183】

IL-2R リガンドは、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み得、



30



式中、 X^{25} はアミノ酸から選択することができ、 X^{26} はアミノ酸から選択することができ、 X^{27} は大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{28} は小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{29} は酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{30} はアミノ酸から選択することができ、 X^{31} はアミノ酸から選択することができ、 X^{32} は極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{33} はアミノ酸から選択することができ、 X^{34} はアミノ酸から選択することができ、 X^{35} はアミノ酸から選択することができ、 X^{36} はアミノ酸から選択することができる。

40

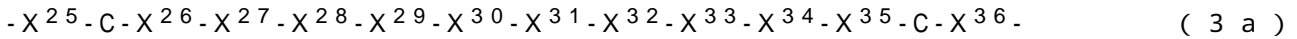
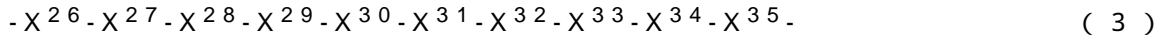
【0184】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{25} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{26} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{27} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{28} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{29} は、酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{30} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{31} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{32} は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{33} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{34} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{35} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{36} は、アミノ酸から選択することができる。

50

【0185】

IL-2R リガンドは、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み得、



式中、 X^{25} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{26} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{27} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{28} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{29} は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{30} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{31} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{32} は、D、E、H、N、Q、T、およびYから選択することができ、 X^{33} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{34} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{35} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{36} は、アミノ酸から選択することができる。

10

【0186】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{27} は、VおよびIから選択され得る。

【0187】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{28} はGであり得る。

【0188】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{29} は、DおよびEから選択され得る。

20

【0189】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{30} は、V、L、F、およびYから選択され得る。

【0190】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{31} は、I、V、およびFから選択され得る。

【0191】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{32} は、QおよびDから選択され得る。

30

【0192】

式(3)~(3a)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{25} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{26} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{27} は、VおよびIから選択することができ、 X^{28} は、Gであることができ、 X^{29} は、DおよびEから選択することができ、 X^{30} は、V、L、F、およびYから選択することができ、 X^{31} は、I、V、およびFから選択することができ、 X^{32} は、QおよびDから選択することができ、 X^{33} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{34} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{35} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{36} は、アミノ酸から選択することができる。

40

【0193】

IL-2R リガンドは、配列番号185~配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。

【表 3】

配列番号 185	L C H V G D Y I Q D G I C M
配列番号 186	S C Q I G E L V D L T D C A
配列番号 187	T C Q V G D F F D W L S C A
配列番号 188	Y A C A E N V I D W L C T
配列番号 189	L C H V G D Y I Q D G I C M
配列番号 190	S C Q I G E L V D L T D C A
配列番号 191	T C Q V G D F F D W L S C A
配列番号 192	Y A C A E N V I D W L C T
配列番号 193	C V L L E H S S V G D I I C

10

【0194】

IL-2R リガンドは、配列番号183～配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0195】

IL-2R リガンドは、配列番号183～配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

20

30

【0196】

配列番号183～配列番号193のIL-2R リガンドは、100 μM未満のIL-2R サブユニットに対する親和性を示す。

【0197】

IL-2R リガンドは、式(13)のアミノ酸配列(配列番号1028)を含み得、
 $-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}$ 。

(13)

式中、 X^{201} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{202} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{203} は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{204} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{205} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{206} は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{207} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{209} は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{210} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{211} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{212} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

40

【0198】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{202} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{203} は、DおよびEから選

50

択することができ、 X^{204} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{205} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{206} は、DおよびEから選択することができ、 X^{207} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{208} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{209} は、DおよびEから選択することができ、 X^{210} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{211} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{212} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができる。

【0199】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} は、C、F、L、S、およびWから選択することができ、 X^{202} は、C、D、F、G、L、M、Q、S、V、W、およびYから選択することができ、 X^{203} は、A、C、D、E、L、M、N、S、W、およびYから選択することができ、 X^{204} は、A、D、I、M、V、およびWから選択することができ、 X^{205} は、D、E、G、およびIから選択することができ、 X^{206} は、C、D、G、H、L、Q、S、およびTから選択することができ、 X^{207} は、C、D、I、L、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、C、D、L、V、およびWから選択することができ、 X^{209} は、C、D、G、I、M、N、P、Q、およびWから選択することができ、 X^{210} は、D、F、L、M、P、S、T、およびYから選択することができ、 X^{211} は、C、F、L、V、およびWから選択することができ、 X^{212} は、L、N、S、T、およびVから選択することができる。

10

【0200】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} は、C、F、L、S、およびWから選択され得る。

20

【0201】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{202} は、C、D、F、G、L、M、Q、S、V、W、およびYから選択され得る。

【0202】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{203} は、DおよびEから選択され得る。

【0203】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{204} はVであり得る。

30

【0204】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{205} はGであり得る。

【0205】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{206} はDであり得る。

【0206】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{207} は、I、W、およびYから選択され得る。

【0207】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{208} は、C、D、L、V、およびWから選択され得る。

40

【0208】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{209} はDであり得る。

【0209】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{210} は、D、F、L、M、P、S、T、およびYから選択され得る。

【0210】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} は、C、F、L、V、およびWから選択され得る。

【0211】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{212} は、LおよびVから選択され得

50

る。

【0212】

式(13)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{202} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{203} は、DおよびEから選択することができ、 X^{204} は、Vであることができ、 X^{205} は、Gであることができ、 X^{206} は、Dであることができ、 X^{207} は、I、Y、およびWから選択することができ、 X^{208} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{209} は、Dであることができ、 X^{210} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{211} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{212} は、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択することができる。

【0213】

IL-2R リガンドは、配列番号1029～配列番号1043のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。

【表4】

配列番号 1029	C Q S V G D W C D M
配列番号 1030	C D A V G S W C D F C
配列番号 1031	C F T V G D Y C G Y
配列番号 1032	W C S D I G Q Y C D Y
配列番号 1033	C Y E V G D Y C Q S
配列番号 1034	C G M A I G D L C M
配列番号 1035	C L E V G C I W D M F V
配列番号 1036	F C D M G T V W P D L S
配列番号 1037	D C M L Y E L C D I D V L
配列番号 1038	S C C V G D I W D T F
配列番号 1039	R W G D V G D L L M P F L
配列番号 1040	F L V C D D H Y C W L W T
配列番号 1041	W E S W N V G D L V N L V N W
配列番号 1042	C Y E V G D Y C Q S P L
配列番号 1043	R W G D V G D L L M P L

10

20

30

【0214】

IL-2R リガンドは、配列番号1028～配列番号1043のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0215】

IL-2R リガンドは、配列番号1028～配列番号1043のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む

40

50

芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

【0216】

IL-2 リガンドは、配列番号1044～配列番号1050のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。

【表5】

配列番号 1044	R S C Y Y K R P R L W C S E
配列番号 1045	I C Y Y S P S D N T T V C E
配列番号 1046	A S C X W L V S F G R S V C L
配列番号 1047	C L S I G F R D I C F Y R V
配列番号 1048	D C M L Y E L C D I D V L
配列番号 1049	F L V C D D H Y C W L W T
配列番号 1050	I C Y Y S P S D N T T V C E

10

【0217】

IL-2 R リガンドは、配列番号1044～配列番号1050のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

IL-2 R リガンドは、配列番号1044～配列番号1050のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

20

30

配列番号144～配列番号150のIL-2 R リガンドは、100 μM未満のIL-2 R サブユニットに対する親和性を示す。

【0218】

IL-2 リガンドは、式(10)のアミノ酸配列(配列番号578)を含み得、
 $-X^{191} - X^{192} - X^{193} - X^{194} - X^{195} - C - X^{196} - X^{197} - X^{198} - X^{199} - X^{200} - X^{201} - X^{202} - X^{203} - C - X^{204} - X^{205} - X^{206} - X^{207} - X^{208} - (10)$

式中、 X^{191} は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{192} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{193} は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{194} は、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{195} は、酸性側鎖または小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{196} は、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{197} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{198} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{199} は、極性/中性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{200} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{201} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{202} は、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ

40

50

、 X^{203} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{204} は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{205} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{206} は、酸性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{207} は、アミノ酸を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0219】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{193} は、F、H、I、L、V、W、およびYから選択することができ、 X^{194} は、F、I、L、M、V、W、Y、H、K、およびRから選択することができ、 X^{195} は、D、E、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{196} は、F、I、L、M、V、W、Y、H、K、およびRから選択することができ、 X^{197} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{198} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{199} は、H、N、Q、S、T、Y、H、K、およびRから選択することができ、 X^{200} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{201} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{202} は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{203} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{204} は、DおよびEから選択することができ、 X^{205} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{206} は、D、E、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{207} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

10

20

【0220】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択され得る。

【0221】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} はWであり得る。

【0222】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{192} はアミノ酸から選択され得る。

【0223】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{193} は、F、H、W、およびYから選択され得る。

30

【0224】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{193} は、F、W、およびYから選択され得る。

【0225】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} は、H、L、およびYから選択され得る。

【0226】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} はLであり得る。

40

【0227】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} はYであり得る。

【0228】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} は、DおよびPから選択され得る。

【0229】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} はDであり得る。

【0230】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} はPであり得る。

【0231】

50

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} は、HおよびWから選択され得る。

【0232】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} はHであり得る。

【0233】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} はWであり得る。

【0234】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{197} はMであり得る。

【0235】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{198} はAであり得る。

10

【0236】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} は、H、K、R、およびQから選択され得る。

【0237】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} はQであり得る。

【0238】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} は、H、K、およびRから選択され得る。

【0239】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{200} は、LおよびVから選択され得る。

20

【0240】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{200} はLであり得る。

【0241】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} はGであり得る。

【0242】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{202} は、D、E、およびQから選択され得る。

【0243】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{202} はEであり得る。

30

【0244】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{203} はLであり得る。

【0245】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{204} は、DおよびEから選択され得る。

【0246】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{204} はDであり得る。

【0247】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{205} はLであり得る。

【0248】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{206} は、DおよびEから選択され得る。

40

【0249】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{207} はアミノ酸から選択され得る。

【0250】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{208} は、DおよびEから選択され得る。

【0251】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{193} は、F、

50

DおよびEから選択することができ、 X^{205} は、Lであることができ、 X^{206} は、DおよびEから選択することができ、 X^{207} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

【0256】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{193} は、Yであることができ、 X^{194} は、H、L、およびYから選択することができ、 X^{195} は、Dであることができ、 X^{196} は、Wであることができ、 X^{197} は、Mであることができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、H、K、およびRから選択することができ、 X^{200} は、LおよびVから選択することができ、 X^{201} は、Gであることができ、 X^{202} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{203} は、Lであることができ、 X^{204} は、DおよびEから選択することができ、 X^{205} は、Lであることができ、 X^{206} は、DおよびEから選択することができ、 X^{207} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

10

【0257】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{193} は、Yであることができ、 X^{194} は、H、L、およびYから選択することができ、 X^{195} は、Dであることができ、 X^{196} は、Wであることができ、 X^{197} は、Mであることができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、Qであることができ、 X^{200} は、LおよびVから選択することができ、 X^{201} は、Gであることができ、 X^{202} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{203} は、Lであることができ、 X^{204} は、DおよびEから選択することができ、 X^{205} は、Lであることができ、 X^{206} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{207} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

20

【0258】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、N、M、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、A、C、D、F、G、H、I、L、M、N、P、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{194} は、F、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{195} は、A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、P、Q、S、W、およびYから選択することができ、 X^{196} は、A、E、F、G、H、Q、R、S、W、およびYから選択することができ、 X^{197} は、A、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、A、D、H、K、L、N、P、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{200} は、I、L、M、P、およびVから選択することができ、 X^{201} は、G、H、およびWから選択することができ、 X^{202} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{203} は、Lであることができ、 X^{204} は、A、D、E、H、I、L、T、V、およびYから選択することができ、 X^{205} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{206} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{207} は、A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができる。

30

40

【0259】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、F、H、W、

50

およびYから選択することができ、 X^{194} は、F、H、I、L、V、W、およびYから選択することができ、 X^{195} は、D、E、およびPから選択することができ、 X^{196} は、F、H、R、S、W、およびYから選択することができ、 X^{197} は、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{198} はAであることができ、 X^{199} はH、K、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{200} はI、L、およびVから選択することができ、 X^{201} はGであることができ、 X^{202} はD、E、およびQから選択することができ、 X^{203} はF、I、L、M、V、およびYから選択することができ、 X^{204} はDおよびEから選択することができ、 X^{205} はLであることができ、 X^{206} はD、E、N、およびQから選択することができ、 X^{207} はA、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

10

【0260】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} はWであることができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{194} はYであることができ、 X^{195} は、D、E、およびPから選択することができ、 X^{196} は、H、R、およびWから選択することができ、 X^{197} は、IおよびMから選択することができ、 X^{198} はAであることができ、 X^{199} は、K、Q、およびRから選択することができ、 X^{200} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{201} は、Gであることができ、 X^{202} はEであることができ、 X^{203} はLであることができ、 X^{204} はDであることができ、 X^{205} はLであることができ、 X^{206} は、DおよびEから選択することができ、 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、P、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

20

【0261】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、N、M、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{194} は、F、H、L、W、およびYから選択することができ、 X^{195} は、D、E、およびPから選択することができ、 X^{196} は、F、H、R、S、W、およびYから選択することができ、 X^{197} は、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、H、K、Q、N、およびRから選択することができ、 X^{200} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{201} は、Gであることができ、 X^{202} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{203} は、Lであることができ、 X^{204} は、DおよびEから選択することができ、 X^{205} は、F、I、L、M、V、およびWから選択することができ、 X^{206} は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができる。 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択されることができ、 X^{208} は、DおよびEから選択されることができる。

30

40

【0262】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、N、M、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択され得る。

【0263】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、A、G、P、S、およびTから選択され得る。

【0264】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0265】

50

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、H、W、およびYから選択され得る。

【0266】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択され得る。

【0267】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{192} は、A、G、P、S、およびTから選択され得る。

【0268】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{192} は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

10

【0269】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{193} は、F、H、W、およびYから選択され得る。

【0270】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{193} はWであり得る。

【0271】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} は、F、H、L、W、およびYから選択され得る。

【0272】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} は、H、L、およびYから選択され得る。

20

【0273】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{194} はYであり得る。

【0274】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} は、D、E、およびPから選択され得る。

【0275】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} はDであり得る。

【0276】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{195} はPであり得る。

30

【0277】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} は、F、H、R、S、W、およびYから選択され得る。

【0278】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} は、H、R、およびWから選択され得る。

【0279】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{196} はWであり得る。

【0280】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{197} は、F、I、L、M、およびVから選択され得る。

40

【0281】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{197} は、IおよびMから選択され得る。

【0282】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{197} はMであり得る。

【0283】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{198} はAであり得る。

【0284】

50

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} は、H、K、Q、N、およびRから選択され得る。

【0285】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} は、H、K、およびRから選択され得る。

【0286】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{199} はQであり得る。

【0287】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{200} は、I、L、およびVから選択され得る。

【0288】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{200} は、LおよびVから選択され得る。

【0289】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{201} はGであり得る。

【0290】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{202} は、D、E、およびQから選択され得る。

【0291】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{202} はEであり得る。

【0292】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{203} はLであり得る。

【0293】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{204} は、DおよびEから選択され得る。

【0294】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{204} はDであり得る。

【0295】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{205} は、F、I、L、M、V、およびWから選択され得る。

【0296】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{205} はLであり得る。

【0297】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{206} は、DおよびEから選択され得る。

【0298】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{206} はDであり得る。

【0299】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{206} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0300】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択され得る。

【0301】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{207} は、A、G、P、S、およびTから選択され得る。

【0302】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{207} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0303】

10

20

30

40

50

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{208} は、DおよびEから選択され得る。

【0304】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、F、H、W、およびYから選択することができ、 X^{194} は、H、L、およびYから選択することができ、 X^{195} は、DおよびPから選択することができ、 X^{196} は、H、R、およびWから選択することができ、 X^{197} は、IおよびMから選択することができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、H、K、Q、およびRから選択することができ、 X^{200} は、LおよびVから選択することができ、 X^{201} はGであることができ、 X^{202} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{203} はLであることができ、 X^{204} は、DおよびEから選択することができ、 X^{205} はLであることができ、 X^{206} は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

10

【0305】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{192} は、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、Wであることができ、 X^{194} は、Yであることができ、 X^{195} は、DおよびPから選択することができ、 X^{196} は、Wであることができ、 X^{197} は、Mであることができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、Qであることができ、 X^{200} は、H、K、およびRから選択することができ、 X^{201} は、LおよびVから選択することができ、 X^{202} は、Gであることができ、 X^{203} は、Eであることができ、 X^{204} は、Lであることができ、 X^{205} は、DおよびEから選択することができ、 X^{206} は、Dであることができ、 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、およびW、およびYから選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

20

【0306】

式(10)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{191} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{193} は、Wであることができ、 X^{194} は、Yであることができ、 X^{195} は、DおよびPから選択することができ、 X^{196} は、H、R、およびWから選択することができ、 X^{197} は、Mであることができ、 X^{198} は、Aであることができ、 X^{199} は、H、K、Q、およびRから選択することができ、 X^{200} は、LおよびVから選択することができ、 X^{201} は、Gであることができ、 X^{202} は、Eであることができ、 X^{203} は、Lであることができ、 X^{204} は、Dであることができ、 X^{205} は、Lであることができ、 X^{206} は、Dであることができ、 X^{207} は、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{208} は、DおよびEから選択することができる。

30

【0307】

IL-2R リガンドは、配列番号579~配列番号808のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得る。

40

【表 6 - 1】

配列番号 579	I Y C G F A P L G E L C I L	
配列番号 580	L P C W I A Q V G E L C D L	
配列番号 581	L P C H M A Q L G E L C D L	
配列番号 582	H P C W M A K V G E L C D L	
配列番号 583	Y P C H M A N V G E L C D L	
配列番号 584	S G S N D V P H C S M A D L G D L C H L	
配列番号 585	W H Q W L R K D C R F A K L G E L C D L	
配列番号 586	G R G V E Y K E C W M A S L G E L C T L	10
配列番号 587	G R A D Q V L P C W M A Q L G E L C E L	
配列番号 588	I N Q S V L W P C H L A A V G D L C D L	
配列番号 589	L V G W N H Y D C S V A R V G E L C D L	
配列番号 590	Y P C W M A Q I G E L C D L	
配列番号 591	Y P C H I A L L G E L C D L	
配列番号 592	L Y C W Q A Q L G Q L C D L	
配列番号 593	Y D C R F A Q L G E L C D L	
配列番号 594	L M C W N A Q L G D L C D L	
配列番号 595	T M A S N W Y D C H M A Q V G E L C D L	20
配列番号 596	L E Y D W N Q A C S K A H L G E L C V L	
配列番号 597	R I L Y E Y P D C W M A Q L G E L C E L	
配列番号 598	A Q A R F W H D C S I A H V G E L C D L	
配列番号 599	T A A E Y W Y P C W M A Q V G E L C D L	
配列番号 600	G P S M T Y K A C W M A Q L G E L C E L	
配列番号 601	Y F C H I A K L G E L C D L	
配列番号 602	L A C R F A K L G E L C D L	
配列番号 603	L P C W M A Q L G D L C D L	
配列番号 604	L Y R P N Y S D C S M A Q L G E L C E M	30
配列番号 605	K L G K G W H D C S V A Q V G E L C D L	
配列番号 606	D V F K N W Y D C R I A K L G E L C D L	
配列番号 607	E Y V L K W P D C S S A Q L G E L C E L	
配列番号 608	R A L R K F H D C S T A R L G E L C D L	
配列番号 609	Q V E G S Y Y D C R W A H L G E L C D L	
配列番号 610	Y P C R M A K L G E L C D L	
配列番号 611	Y P C W L A H V G E L C D L	
配列番号 612	Y P C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 613	Y D C S I A Q L G E L C D L	40

【表 6 - 2】

配列番号 614	L Y C W A A Q L G E L C D L	
配列番号 615	L A C W M A H L G D L C D L	
配列番号 616	S S Y D M D Q D C R W A Q L G Q L C A I	
配列番号 617	M E N K Y W Y D C S V A L V G E L C D L	
配列番号 618	K V K L S W Y D C S V A Q V G E L C D L	
配列番号 619	G F L L E W Y D C R I A Q V G E L C D L	
配列番号 620	Y D S R S Y L P C H M A Q L G D L C D L	
配列番号 621	E S M G L G Y P C W R A Q L G E L C D L	10
配列番号 622	Y P C W M A L V G E L C D L	
配列番号 623	Y D C R F A L L G E L C D L	
配列番号 624	Y W C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 625	K W C W L A H L G E L C D L	
配列番号 626	L P C W L A K V G D L C D L	
配列番号 627	D H L Q R W W P C R L A R L G E L C D L	
配列番号 628	K S G Q R Y Y D C S M A Q L G E L C D L	
配列番号 629	E L V K T W Y P C W K A H V G E L C D L	
配列番号 630	R S L F L W H D C S T A Q L G E L C D L	20
配列番号 631	L P R S G W Y D C S I A H V G E L C D L	
配列番号 632	L S V N K W Y P C W I A D V G E L C D W	
配列番号 633	Y P C W I A Q V G E L C D L	
配列番号 634	L K C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 635	L D C R F A Q V G D L C D I	
配列番号 636	L W C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 637	Y P C W V A K L G E L C D F	
配列番号 638	W S S K V V K P C H I A R L G E L C E L	
配列番号 639	L D E T Y W Y D C H V A Q V G E L C D L	30
配列番号 640	T S L D S Y Y D C G M A K V G E L C D L	
配列番号 641	E S G H Y I K H C S I A L L G E L C H L	
配列番号 642	R T Y D P G Q D C R L A Q L G E L C E L	
配列番号 643	L M C W L A Q L G E L C E L	
配列番号 644	Y P C W I A K V G E L C D L	
配列番号 645	Y W C W M A Q V G E L C D L	
配列番号 646	Y E C H L A K L G E L C D L	
配列番号 647	R G R W E W Y D C S I A Q V G E L C D V	
配列番号 648	R S F E N W Y D C R I A Q L G E L C D L	40

【表 6 - 3】

配列番号 649	P S S R G Y K P C W S A Q V G E L C E L	
配列番号 650	V D V S G W K P C Y M A H L G E L C D L	
配列番号 651	V E T T A W Y P C E L A Q L G E L C D L	
配列番号 652	L H C H N A Q V G D L C D L	
配列番号 653	L W C H M A N L G D L C D L	
配列番号 654	Y P C H I A Q V G E L C D L	
配列番号 655	Y P C H V A Q L G E L C D L	
配列番号 656	Y D C S M A Q L G E L C D L	10
配列番号 657	Q W C W M A R L G E L C D L	
配列番号 658	L M V W D R R D C S T A Q L G E L C D L	
配列番号 659	T R N E F V Y P C W L A Q V G E L C D L	
配列番号 660	A V R N V W Y D C S F A R L H E L C D V	
配列番号 661	E V N W L Y Y D C R F A H L G E L C D L	
配列番号 662	R K T W I W K D C S I A R V G E L C D L	
配列番号 663	Y D C R I A Q V G E L C D L	
配列番号 664	Y P C H M A Q L G E L C D L W S W G D I	
配列番号 665	F D C R F A Q V G D L C D L W S P E H I	20
配列番号 666	L P C W L A N V G E L C D L P G K F E R	
配列番号 667	Y D C R N A H V G E L C D L I D V P W E	
配列番号 668	L K C W M A Q V G E L C D L G V D D G Q	
配列番号 669	Y E C W M A K L G E L C D M Y L E G E I	
配列番号 670	G D V Y F C W N A K L G E L C D L F E M	
配列番号 671	V Q Y K K C W M A Q L G D L C E L D P S	
配列番号 672	P L C Y S C Q M A R V G E L C D L G C D	
配列番号 673	I G Y H A C W M A Q L G D L C D L H D N	
配列番号 674	M S W Y D C W M A Q V G E L C D L H V L	30
配列番号 675	Y L C R F A Q L G E L C D L H V H W E D	
配列番号 676	Y Y C G I A N V G E L C D L E M G G N I	
配列番号 677	Y H C R F A Q V G E L C D L E P Q I T W	
配列番号 678	L G C W L A H V G E L C D L M F P G D E	
配列番号 679	G W H H W C H M A Q V G E L C D L Q V T	
配列番号 680	E T V S D C R M A Q V G E L C E Y H S A	
配列番号 681	W S W Y D C R I A Q I G E L C D L I I M	
配列番号 682	W L F Y D C R W A Q V G E L C D L S G D	
配列番号 683	Y P C W I A Q I G E L C D M D P R A N M	40

【表 6 - 4】

配列番号 684	Y D C R F A Q L G E L C D L Y E T D G R	
配列番号 685	Y W C R F A Q V G E L C D V Q M Y A S Q	
配列番号 686	L P C W M A Q V G Q L C Y L D T E R H S	
配列番号 687	Y A C Y I A K L G E L C D L E M T D H G	
配列番号 688	P E W Y D C S T A Q V G E L C D L F D D	
配列番号 689	S S Y Y S C S M A Q L G E L C D L K L S	
配列番号 690	D R F N P C H M A Q L G E L C D L A R D	
配列番号 691	W L Y P E C R F A Q V G Q L C E F R N Q	10
配列番号 692	A G W H P C H L A Q V G E L C D L D A L	
配列番号 693	Y A C W L A K V G E L C D M D E D F T I	
配列番号 694	Y S C G I A K V G E L C D L V D Q E P D	
配列番号 695	H P C H M A R L G E L C D L H S G V Y D	
配列番号 696	L Y C G F A Q V G D L C D L D V E V T Y	
配列番号 697	L P C W K A Y V G E L C D L N M P R L D	
配列番号 698	A E V K P C H M A Q V G D L C D L T G G	
配列番号 699	T P H Y P C W M A H M G E L C D L E W K	
配列番号 700	P I Y Q P C H M A A L G E L C D L G T A	20
配列番号 701	S K F Y D C R I A K L G E L C D L R S G	
配列番号 702	L D W H A C W E A Q V G E L C D L R R S	
配列番号 703	L W C H M A N V G E L C D I D W T N G S	
配列番号 704	L A C H V A Q L G E L C D L W P D G V N	
配列番号 705	K P C Y M A Q V G E L C D L P A E S L S	
配列番号 706	Y D C S I A Q L G E L C D V E P W E S M	
配列番号 707	Y W C R W A Q V G E L C D L E V E N K D	
配列番号 708	L H C Y D A Q V G E L C D L E N W L H Q	
配列番号 709	I K M S P C H L A Q V G E L C D L Q W E	30
配列番号 710	R H F L D C R I A Q I G D L C D L I G F	
配列番号 711	P A Y Y D C S I A K V G E L C D L S M M	
配列番号 712	V R F H D C S I A L V G D L C D L H M Y	
配列番号 713	V T P Y Y C W N A K L G E L C D M M W N	
配列番号 714	E Y S L D C R I A Q L G Q L C D L M R W	
配列番号 715	Y D C R M A K V G E L C D L W W D T L Y	
配列番号 716	Y D C H M A K L G E L C D L M L G D V T	
配列番号 717	Y P C H L A H V G E L C D L E G G T E F	
配列番号 718	Y D C S I A R V G E L C D L L Q D W W P	40

【表 6 - 5】

配列番号 719	L P C W L A Q V G E L C D L Q E E T G S	
配列番号 720	D G H Y E C W K A Q L G E L C D L A G A	
配列番号 721	S F V Q D C S L A Q L W D L C E I W T D	
配列番号 722	E P F Y H C S I A Q L G E L C D L V R A	
配列番号 723	W P W Q D C S T A Q L G D L C D L M S Y	
配列番号 724	G L T L P C W M A Q L G E L C D L N N A	
配列番号 725	N L H Y D C R I A Q V G E L C D L T Y E	
配列番号 726	Y H C F L A Q V G D L C D L W D S M T T	10
配列番号 727	R W C H M A Q L G D L C E L Y I F D K H	
配列番号 728	L P C H L A Q V G E L C D L P S S M L T	
配列番号 729	W A W L D C H N A Q V G E L C D L L R D	
配列番号 730	T S F H D C R I A N V G E L C D L S I L	
配列番号 731	V S W Y P C H M A Q V G E L C D L G F S	
配列番号 732	G N F K Q C H M A A V G E L C E M E N E	
配列番号 733	A V W Y D C R I A Q V G E L C D L V H P	
配列番号 734	Y D C F F A H V G E L C D L M G N S G T	
配列番号 735	K A C H M A Q L G E L C D L Y Q G G I N	20
配列番号 736	Y P C W L A L P G E L C D L M E S T V N	
配列番号 737	Y D C S L A Q L G E L C D L T G P S Y G	
配列番号 738	Y P C H V A Q V G E L C D L S P G L H G	
配列番号 739	H M F Y P C W R A Q V G E L C D L A N Y	
配列番号 740	S G W Y P C R I A R L G E L C D L W E G	
配列番号 741	Q V H Y D C S M A Q L G E L C D L Y D E	
配列番号 742	L W F Y D C R F A H V G E L C D L E Q T	
配列番号 743	V G R Q M R K A C H M A L L G E L C D L	
配列番号 744	H W C W M A R L G E L C D L	30
配列番号 745	S V L L S Y P L C R F A Q L G E L C D L	
配列番号 746	Y F C W M A K L G E L C D L	
配列番号 747	L H I L K N Y P C Y L A Q V G E L C D L	
配列番号 748	H I M R T W Y D C S I A Q I G E L C D L	
配列番号 749	P E R G G W Y D C R F A K L G E L C D L	
配列番号 750	G G M A K Y N P C H I A K L G E L C D L	
配列番号 751	Y F C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 752	I S G L G I Y P C W M A H L G E L C D L	
配列番号 753	G V T Y Q W Y D C S I A L V G E L C D I	40

【表 6 - 6】

配列番号 754	Y P C H L A L L G E L C D L	
配列番号 755	R P W R Q W Y D C S I A R L G E L C D I	
配列番号 756	Y P C W M A Q V G E L C D L	
配列番号 757	Y D C S I A K L G E L C D L	
配列番号 758	V S V W K D C S I A Q L G E L C D L	
配列番号 759	N E Q M I P W P C H L A Q L G D L C D L	
配列番号 760	F P C W L A K L G D L C D L	
配列番号 761	Y W C H I A Q L G E L C D L	10
配列番号 762	D S N A P W Y D C S K A L L G E L C D L	
配列番号 763	W S I A N F Y D C R F A H L G E L C D L	
配列番号 764	L P C H M A L L G Q L C D L	
配列番号 765	L M C W F A Q L G D L C D L	
配列番号 766	Y P C W I A K L G E L C D F	
配列番号 767	A Y R A M P Y Y C W M A Q L G E L C D L	
配列番号 768	G S S V E I K P C W M A Y L G E L C H L	
配列番号 769	Y P C W L A R V G E L C D L D S G D V H	
配列番号 770	Y D C S M A L L G E L C D L W M P A I K	20
配列番号 771	Y P C W M A H V G E L C D L E G W F G V	
配列番号 772	G V F Y D C R I A Q L G E L C D L W A S	
配列番号 773	Y K F L P C W R A R V G E L C D L D T A	
配列番号 774	A N F Y D C R Y A Q L G E L C D L M N V	
配列番号 775	R R A S W C H L A Q V G E L C D L L W E	
配列番号 776	H P C H M A Q V G E L C D L N F P Y V E	
配列番号 777	T P C Y M A K L G E L C D L E E W A L E	
配列番号 778	L W C W M A Q V G E L C D L E E R S F M	
配列番号 779	Y P C H M A Q L G E L C D L W S W G D I	30
配列番号 780	L P C W K A N L G E L C D L Y D M G H S	
配列番号 781	W A F Y D C F T A Q V G E L C D L S I G	
配列番号 782	K T W Y D C R F A Q L G E L C D L N M N	
配列番号 783	L P C W L A R L G E L C D L Q Y E Y N D	
配列番号 784	F S F Q H C H M A Q L G E L C D L G Y E	
配列番号 785	Y P C R I A K L G E L C D L S E W Q Q L	
配列番号 786	Y A C W F A Q V G E L C D L E E D M V T	
配列番号 787	G F S H F C W E A Q V G E L C D L I Y G	
配列番号 788	L Y C W M A Q L G E L C D L E H V D W N	40

【表 6 - 7】

配列番号 789	L W C G I A Q L G E L C D L E L G I H D
配列番号 790	L L C W M A Q L G E L C D L E G E V M K
配列番号 791	K V W Y P C R I A Q V G E L C D L D Q F
配列番号 792	G E W Y D C R I A Q V G E L C D L W P V
配列番号 793	Y P C W F A K L G E L C D L G L T D T K
配列番号 794	V S W V D C H M A Q V G E L C D L R D S
配列番号 795	Q F W L G C W M A Q V G E L C D L D Q P
配列番号 796	Y T W L D C S V A Q L G Q L C D L W S M
配列番号 797	A L S W L W Q D C A L A Q L G E L C D L
配列番号 798	G D L V M F Y D C R F A R V G E L C D L
配列番号 799	R L F D P D Q N C R F A L L G E L C L L
配列番号 800	G S V W E F Y D C F I A R V G E L C D L
配列番号 801	S D L M V W K P C W T A Q L G E L C D L
配列番号 802	K Y C G F A Q L G E L C V L
配列番号 803	Y P C W M A Q V G E L C D L F L E S V P
配列番号 804	M G F Y P C W T A Q L G E L C D L S V D
配列番号 805	P L N Y P C W I A Q L G E L C D L D L R
配列番号 806	W K F Q D C R T A Q V G E L C D L W P Y
配列番号 807	L Y C G M A H V G Q L C I L E D W R G A
配列番号 808	W Y P C W M A Q L G E L C D L D

10

20

【0308】

IL - 2R リガンドは、配列番号 578 ~ 配列番号 808 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端し得る。

30

【0309】

IL - 2R リガンドは、配列番号 578 ~ 配列番号 808 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む。

40

【0310】

配列番号 578 ~ 配列番号 808 の IL - 2R リガンドは、100 μM 未満の IL - 2R サブユニットに対する親和性を示す。

【0311】

IL - 2 リガンドは、式 (11) のアミノ酸配列 (配列番号 809) を含み得、

50

- X^{2 1 1} - X^{2 1 2} - X^{2 1 3} - X^{2 1 4} - C - X^{2 1 5} - X^{2 1 6} - X^{2 1 7} - X^{2 1 8} -
X^{2 1 9} - X^{2 2 0} - X^{2 2 1} - X^{2 2 2} - C - X^{2 2 3} - X^{2 2 4} - X^{2 2 5} - (1 1)

式中、X^{2 1 1}は、アミノ酸から選択することができ、X^{2 1 2}は、芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 1 3}は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 1 4}は、Pであることができ、X^{2 1 5}は、芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 1 6}は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 1 7}は、Aであることができ、X^{2 1 8}は、塩基性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 1 9}は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 2 0}は、Gであることができ、X^{2 2 1}は、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 2 2}は、Lであることができ、X^{2 2 3}はDであることができ、X^{2 2 4}は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X^{2 2 5}は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

10

【0312】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 1}は、アミノ酸から選択することができ、X^{2 1 2}は、F、H、W、およびYから選択することができ、X^{2 1 3}は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X^{2 1 4}は、Pであることができ、X^{2 1 5}は、F、H、W、およびYから選択することができ、X^{2 1 6}は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X^{2 1 7}は、Aであることができ、X^{2 1 8}は、K、R、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X^{2 1 9}は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X^{2 2 0}は、Gであることができ、X^{2 2 1}は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X^{2 2 2}は、Lであることができ、X^{2 2 3}は、Dであることができ、X^{2 2 4}は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X^{2 2 5}は、DおよびEから選択することができる。

20

【0313】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 1}はアミノ酸から選択され得る。

【0314】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 1}は、H、K、およびRから選択され得る。

30

【0315】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 1}は、HおよびRから選択され得る。

【0316】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 2}は、F、H、W、およびYから選択され得る。

【0317】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 2}はWであり得る。

【0318】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 3}は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

40

【0319】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 3}はLであり得る。

【0320】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 3}はYであり得る。

【0321】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 4}はPであり得る。

【0322】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、X^{2 1 5}は、F、H、W、およびYから選択され得る。

50

【0323】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{215} はWであり得る。

【0324】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{216} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0325】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{216} はMであり得る。

【0326】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{217} はAであり得る。

【0327】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{218} は、K、R、H、N、Q、S、T、およびYから選択され得る。

10

【0328】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{218} は、KおよびRから選択され得る。

【0329】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{218} はQであり得る。

【0330】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{219} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

20

【0331】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{219} はLであり得る。

【0332】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{220} はGであり得る。

【0333】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{221} は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され得る。

【0334】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{221} はEであり得る。

【0335】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{222} はLであり得る。

30

【0336】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{223} はDであり得る。

【0337】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{224} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0338】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{224} はLであり得る。

【0339】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{225} は、DおよびEから選択され得る。

40

【0340】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} は、H、K、およびRから選択することができ、 X^{212} は、Wであることができ、 X^{213} は、Yであることができ、 X^{214} は、Pであることができ、 X^{215} は、Wであることができ、 X^{216} は、Mであることができ、 X^{217} は、Aであることができ、 X^{218} は、NおよびQから選択することができ、 X^{219} は、LおよびVから選択することができ、 X^{220} は、Gであることができ、 X^{221} は、E、D、およびQから選択することができ、 X^{222} は、Lであることができ、 X^{223} は、Dであることができ、 X^{224} は、LおよびMから選択することができ、 X^{225} は、DおよびEから選択することができる。

50

【0341】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} は、A、D、E、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{212} は、C、F、W、およびYから選択することができ、 X^{213} は、F、H、K、L、N、Q、R、S、W、およびYから選択することができ、 X^{214} は、Pであることができ、 X^{215} は、WおよびYから選択することができ、 X^{216} は、F、I、K、L、M、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{217} は、Aであることができ、 X^{218} は、D、E、G、H、K、L、N、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{219} は、L、P、およびVから選択することができ、 X^{220} は、G、H、およびWから選択することができ、 X^{221} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{222} は、LおよびMから選択することができ、 X^{223} は、Dであることができ、 X^{224} は、L、M、Q、およびVから選択することができ、 X^{225} は、A、D、E、F、G、H、L、Q、N、T、およびVから選択することができる。

10

【0342】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} は、HおよびRから選択することができ、 X^{212} は、FおよびWから選択することができ、 X^{213} は、F、L、W、およびYから選択することができ、 X^{214} は、Pであることができ、 X^{215} は、WおよびYから選択することができ、 X^{216} は、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{217} は、Aであることができ、 X^{218} は、D、E、H、K、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{219} は、LおよびVから選択することができ、 X^{220} は、Gであることができ、 X^{221} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{222} は、LおよびMから選択することができ、 X^{223} は、Dであることができ、 X^{224} は、L、M、およびVで選択することができ、 X^{225} は、DおよびEから選択することができる。

20

【0343】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} はHおよびRから選択することができ、 X^{212} はWであることができ、 X^{213} はYであることができ、 X^{214} はPであることができ、 X^{215} はWであることができ、 X^{216} はMであることができ、 X^{217} はAであることができ、 X^{218} はQであることができ、 X^{219} はLであることができ、 X^{220} はGであることができ、 X^{221} はQであることができ、 X^{222} は、Lであることができ、 X^{223} はDであることができ、 X^{224} はLであることができ、 X^{225} は、DおよびEから選択することができる。

30

【0344】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} は、HおよびRから選択することができ、 X^{212} はWであることができ、 X^{213} はLであることができ、 X^{214} はPであることができ、 X^{215} はWであることができ、 X^{216} はMであることができ、 X^{217} はAであることができ、 X^{218} はQであることができ、 X^{219} はLであることができ、 X^{220} はGであることができ、 X^{221} はQであることができ、 X^{222} はLであることができ、 X^{223} はDであることができ、 X^{224} はLであることができ、 X^{225} はDおよびEから選択することができる。

40

【0345】

式(11)のIL-2R リガンドにおいて、 X^{211} はHおよびRから選択することができ、 X^{212} はWであることができ、 X^{213} はYであることができ、 X^{214} はPであることができ、 X^{215} はWであることができ、 X^{216} はMであることができ、 X^{217} はAであることができ、 X^{218} はKおよびRから選択することができ、 X^{219} はLであることができ、 X^{220} はGであることができ、 X^{221} はQであることができ、 X^{222} はLであることができ、 X^{223} はDであることができ、 X^{224} はLであることができ、 X^{225} はDおよびEから選択することができる。

【0346】

IL-2R リガンドは、配列番号810~配列番号903のうちのいずれか1つから

50

選択されるアミノ酸配列を含み得る。

【表 7 - 1】

配列番号 810	Q P C W L A Q V G D L C D L L W P G P L	
配列番号 811	W L P C W I A R L G D L C D L E	
配列番号 812	W Y P C W M A L L G E L C D Q E	
配列番号 813	W Y P C Y R A R L G E L C D L D	
配列番号 814	W Q R E W R W F P C W M A K L G D M C D L D	
配列番号 815	Q D E A V E W F P C W M A R L G E L C D L E	
配列番号 816	Y Y P C W M A R L G E L C D L D	10
配列番号 817	S V V V N N W L P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 818	W Y P C W L A Q L G D L C D L D	
配列番号 819	V M S P T R W L P C W I A K L G E L C D L E	
配列番号 820	W F P C W M A Q L G Q L C D L E	
配列番号 821	W R P C W R A Y L G E L C D L E A M P R A T	
配列番号 822	I R S C S P C W S A D V G E L C D L E C E W	
配列番号 823	S G H W Y P C W M A R L G E L C D M E E R A	
配列番号 824	W Y P C W M A Q L G E L C D L Q T M G Y S H	
配列番号 825	A G D W L P C W M A E L G E L C D L E G P T	20
配列番号 826	W L P C W I A S L G E L C D L D T G K R Q G	
配列番号 827	W L P C W M A H L G Q L C D L D L P G K S M	
配列番号 828	E G V F F P C W I A R L G E L C D L D H G L	
配列番号 829	T G R W K P C W M A G L H E L C D L E G F R	
配列番号 830	R K H F Y P C W M A Q L G E L C D L E G M P	
配列番号 831	D I G Y Y P C W M A Q V G D L C D L D D E K	
配列番号 832	D S D W W P C W M A Q L G E L C D L E D A R	
配列番号 833	G E R W K P C W I A Q L G E L C D L D F N W	
配列番号 834	W W P C W M A Q L G E M C D L E Y P Y V P G	30
配列番号 835	Q T K L E G W Y P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 836	W G R K E Q W L P C W K A Q L G E L C D L E	
配列番号 837	V P R A N A W H P C W M A Q L G E L C D L E	
配列番号 838	G R Q Q K G W Y P C W L A Q L G E L C D M E	
配列番号 839	W L N R H L F N P C W M A R L G E L C D L E	
配列番号 840	A Q V R R E W Y P C W M A Q L G E L C D L T	
配列番号 841	E T E Q M S W Y P C W V A Q L W E L C D L D	
配列番号 842	W L P C W L A K L G E L C D L E W L P C W	
配列番号 843	E R R P D T W F P C W R A L V G E L C D L E	40
配列番号 844	W G R N R S W Y P C W M A Q L G E L C D L E	

【表 7 - 2】

配列番号 845	Q D R R S P W Y P C W M A K L G E L C D L A	
配列番号 846	T R R W Y P C Y L A K L G E L C D L F E G G T R	
配列番号 847	S E Q W W P C W I A R L G E L C D L D R E L S E	
配列番号 848	W Y P C W V A Q L G E I C D L E M T G P D S W Y P	
配列番号 849	Q D G W L P C W M A Q L G E L C D L E Y K R	
配列番号 850	N R R W Y P C W M A Q L G E L C D L D S R P	
配列番号 851	F Y P C W M A H L G E L C D L D G D T D S M	
配列番号 852	K S N F F P C W I A Q L G Q L C D L E P E T	10
配列番号 853	F Y P C W M A N L G E L C D L D F L R E L N	
配列番号 854	H A S W L P C W L A Q L G E L C D L E P N P	
配列番号 855	N G A W Y P C W M A Q V G E L C D L E E R W	
配列番号 856	W R R W Y P C W V A Q V G E L C D L E I E A	
配列番号 857	R Q A W Y P C W M A Q L G E L C D L E A E L	
配列番号 858	R Q R W Y P C W M A R L G E L C D L D E P T	
配列番号 859	N N S R E G W F P C W L A K L G D L C D L D	
配列番号 860	Y Y P C W M A Q L G E L C D L E	
配列番号 861	W Y P C W L A Q L G E L C D L D	20
配列番号 862	S W H A E T W Y P C W L A Q V G E L C D L D	
配列番号 863	K M H K A V W L P C W M A Q V G E L C D L E	
配列番号 864	D V L G D R W Y P C W I A K L G E L C D L D	
配列番号 865	W Y P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 866	K L Q S W R W Y P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 867	N E P E G G F Y P C W L A Q L G E L C D L H	
配列番号 868	W Y P C W M A R L G E L C D L E	
配列番号 869	F Y P C W T A L L G E L C D L E P G P P A M	
配列番号 870	W G T T W R W Y P C W M A Q L G E L C D L E	30
配列番号 871	A K G W D T W K P C W L A N L G E L C D L E	
配列番号 872	R D E S A G Y Y P C W I A Q L G E L C D L E	
配列番号 873	W Y P C W I A K L G E L C D L E	
配列番号 874	W Y P C W I A Q L G E L C D L D	
配列番号 875	W Y P C W L A K L G E L C D L D	
配列番号 876	Q G P V R L W Y P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 877	W Y P C W M A Q P G E L C D V D	
配列番号 878	W H P C W I A Q L G E L C D L E	
配列番号 879	W Y P C W I A Q L G E L C D L E	40

【表 7 - 3】

配列番号 880	V R P M G V W Y P C W I A Q L G E L C D L V	
配列番号 881	V P R W Y P C W I A Q L G E L C D L D S D D	
配列番号 882	Y R G W L P C W R A K L G D L C D L G Q P M	
配列番号 883	G E A W Y P C W L A R L G E L C D M D P R V	
配列番号 884	W Y P C W M A Q L G E L C D L D E S T R L T	
配列番号 885	I G S W W P C W M A Q L G E L C D L E P E L	
配列番号 886	G T T W Y P C W L A Q L G E L C D L D V L E	10
配列番号 887	W W P C W M A Q L G D L C D L E E T S G G T	
配列番号 888	W Y P C W M A Q L G E L C D L G P T E S N L	
配列番号 889	W Y P C W M A N L G E L C D L E Y P S W A Q	
配列番号 890	R G M C Y P C W F A R L G E L C D L E C D Q	
配列番号 891	W Y P C W M A Q L G E L C D L D A G A R H L	
配列番号 892	K S G W Y P C W M A K L G E L C D L E A Q P	
配列番号 893	G P R F Y P C W I A Q L G E L C D L E D M G	
配列番号 894	R V T W Y P C W M A Q L G E L C D L E E S V	20
配列番号 895	W L P C W M A Q L G D L C D L E Q Y V P L P	
配列番号 896	Y L P C W M A H L G E L C D L D S P L K A R	
配列番号 897	W Y P C W M A Q L G E L C D L D D H W P A M	
配列番号 898	W Y P C W R A Q L G E L C D L D P P I A V E	
配列番号 899	W Y P C W M A N L G E L C D L E A E R S P V	
配列番号 900	R D Q Y Y P C W M A Q L G E L C D L D E V F	
配列番号 901	W Y P C W M A Q L G D L C D L E K P V T E R	
配列番号 902	W Y P C W I A R L G E L C D L E T S G G F P	30
配列番号 903	S G H C Y P C W L A G L G E L C D L N C G	

【 0 3 4 7 】

I L - 2 R リガンドは、配列番号 809 ~ 配列番号 903 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端し得る。

【 0 3 4 8 】

I L - 2 R リガンドは、配列番号 809 ~ 配列番号 903 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む。

【0349】

配列番号809～配列番号903のIL-2R リガンドは、100 μM未満のIL-2R サブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0350】

IL-2R リガンドは、例えば、5～50アミノ酸、5～40アミノ酸、5～30アミノ酸、5～30アミノ酸、6～25アミノ酸、または7～20アミノ酸を含むことができる。

【0351】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットに対する、哺乳動物IL-2R サブユニットに対する、またはヒトIL-2R サブユニットと哺乳動物IL-2R サブユニットの両方に対する、1 pM～100 μM、10 pM～10 μM、100 pM～1 μM、0.001 μM～1 μM、または0.01 μM～1 μMの結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0352】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドは、例えば、0.1 μM～50 μMのヒトIL-2R サブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0353】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットに対する、哺乳動物IL-2R サブユニットに対する、またはヒトIL-2R サブユニットと哺乳動物IL-2R サブユニットの両方に対する、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0354】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットおよびヒトIL-2R cサブユニットのそれぞれに対する、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0355】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットおよびヒトIL-2R cサブユニットのそれぞれに対する、1 pM～100 μM、10 pM～10 μM、100 pM～1 μM、0.001 μM～1 μM、または0.01 μM～1 μMの結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0356】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドは、ヒトIL-2R (CD25) サブユニットに対する、100 μM超、1 mM超、10 mM超、または100 mM超の結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0357】

IL-2R リガンドは、ヒトIL-2R サブユニットに対するIL-2R リガンドの結合親和性よりも少なくとも10倍大きい、少なくとも50倍大きい、少なくとも100倍大きい、少なくとも500倍大きい、または少なくとも1,000倍大きいヒトIL-2R サブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0358】

本開示によって提供されるIL-2R cリガンドは、ヒトIL-2R cサブユニットに対する100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0359】

本開示によって提供されるIL-2R cリガンドは、ヒトIL-2R cサブユニットに対する、1 pM～100 μM、10 pM～10 μM、100 pM～1 μM、0.001 μM～1 μM、または0.01 μM～1 μMの結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0360】

本開示によって提供されるIL-2R cリガンドは、哺乳動物IL-2R cサブユ

ニットに対する、例えば、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0361】

本開示によって提供される IL-2R cリガンドは、哺乳動物 IL-2R cサブユニットに対する、例えば、1 pM~100 μM、10 pM~10 μM、100 pM~1 μM、0.001 μM~1 μM、または0.01 μM~1 μMの結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0362】

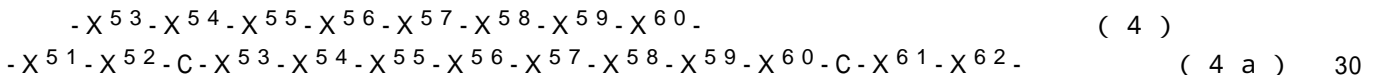
本開示によって提供される IL-2R cリガンドは、配列番号194~配列番号267および配列番号904~配列番号1027のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0363】

本開示によって提供される IL-2R cリガンドは、配列番号194~配列番号267および配列番号904~配列番号1027のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むことができ、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A) またはグリシン (G) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン (I) またはグルタミン酸 (E) を含む酸性および極性中性側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン (N)、またはグルタミン (Q)；フェニルアラニン (F)、トリプトファン (W)、チロシン (Y)、またはヒスチジン (H) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸、フェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む。

【0364】

IL-2R cリガンドは、式(4)のアミノ酸配列 (配列番号194) または式(4a)のアミノ酸配列 (配列番号195) を含み得、



式中、X⁵¹は、G、I、K、L、Q、R、T、Y、およびVから選択することができ、X⁵²は、A、D、E、H、I、L、M、R、S、T、V、およびWから選択することができ、X⁵³は、D、E、F、N、Q、S、およびTから選択することができ、X⁵⁴は、A、D、E、G、I、M、N、Q、R、S、およびTから選択することができ、X⁵⁵は、D、E、F、Q、S、T、W、およびYから選択することができ、X⁵⁶は、D、E、F、G、L、M、N、Q、およびYから選択することができ、X⁵⁷は、E、G、N、S、およびQから選択することができ、X⁵⁸は、I、K、M、P、T、およびVから選択することができ、X⁵⁹は、I、L、M、S、T、およびVから選択することができ、X⁶⁰は、F、I、およびLから選択することができ、X⁶¹は、F、T、およびWから選択することができ、X⁶²は、A、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、T、V、W、およびYから選択することができる。

【0365】

式(4)および(4a)の IL-2R cリガンドにおいて、X⁵¹は、I、L、およびVから選択され得る。

【0366】

式(4)および(4a)の IL-2R cリガンドにおいて、X⁵²は、SおよびTから選択され得る。

【0367】

式(4)および(4a)の IL-2R cリガンドにおいて、X⁵³は、D、E、N、およびQから選択され得る。

【0368】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{54} は、D、E、N、およびQから選択され得る。

【0369】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{55} は、F、W、およびYから選択され得る。

【0370】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択され得る。

【0371】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{57} はGであり得る。

10

【0372】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{58} は、IおよびVから選択され得る。

【0373】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{59} は、I、L、M、およびVから選択され得る。

【0374】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{60} は、F、I、およびLから選択され得る。

20

【0375】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{61} はWであり得る。

【0376】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{62} は、NおよびQから選択され得る。

【0377】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{51} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{52} は、SおよびTから選択することができ、 X^{53} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{54} は、DおよびNから選択することができ、 X^{55} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{57} は、Gであることができ、 X^{58} は、IおよびVから選択することができ、 X^{59} は、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{60} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{61} は、Wであることができ、 X^{62} は、NおよびQから選択することができる。

30

【0378】

IL-2R cリガンドは、配列番号196~配列番号210および配列番号904~配列番号913のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

40

50

【表 8】

配列番号 196	Q L C Q I W Q E V L L C W P	
配列番号 197	I E C N R D E C P M I C W A	
配列番号 198	K V C E M W G G V L L C W N	
配列番号 199	L E C N N S Y G V L L C W S	
配列番号 200	R I C Q D F Q G V I L C W L	
配列番号 201	R R C Q D Y L G I L L C W E	
配列番号 202	R T C T E W E N V V L C W V	10
配列番号 203	T S C F N F D G V L L C W Q	
配列番号 204	V S C E S W Q G T L F C W Q	
配列番号 205	V T C Q D W N G V L L C F P	
配列番号 206	G T C Q E Y N G V M I C W G	
配列番号 207	I A C S Q E M G I L L C W V	
配列番号 208	K W C Q D W F G V L L C T V	
配列番号 209	L T C Q N W Q G V S L C W N	
配列番号 210	L V C D D T L G V T L C W W	20
配列番号 904	I H C N S Q M G I L I C W Y	
配列番号 905	I M C D S S S G V S I C W T	
配列番号 906	I T C Q T F N G V P L C W K	
配列番号 907	L E C D A S M S V M I C W F	
配列番号 908	R V C Q D W L G V K L C W N	
配列番号 909	V S C D G S S G V L L C W M	
配列番号 910	Y L C D E S M G V K L C W F	
配列番号 911	V T C Q T W N Q V L L C W S	30
配列番号 912	L D C D T S M G V P L C W F	
配列番号 913	V M C E D W G G V P I C W I	

【0379】

IL-2R cリガンドは、配列番号194～配列番号210、および配列番号904～配列番号913のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0380】

IL-2R cリガンドは、配列番号194～配列番号210、および配列番号904～配列番号913のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖

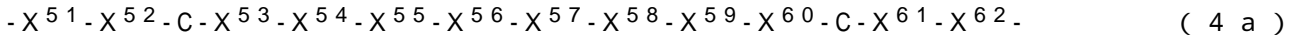
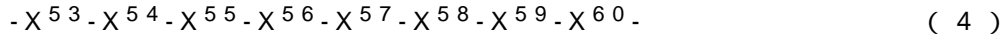
を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む。

【0381】

配列番号194～配列番号210および配列番号904～配列番号913のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性（IC₅₀）を示す。

【0382】

IL-2R cリガンドは、式（4）のアミノ酸配列（配列番号194）または式（4a）のアミノ酸配列（配列番号195）を含み得、



式中、X⁵¹は、アミノ酸から選択することができ、X⁵²は、アミノ酸から選択することができ、X⁵³は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁴は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁵は、アミノ酸から選択することができ、X⁵⁶は、アミノ酸から選択することができ、X⁵⁷は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁸は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶⁰は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶²は、アミノ酸から選択することができる。

【0383】

式（4）および（4a）のIL-2R cリガンドにおいて、X⁵¹は、大きな疎水性側鎖および塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵²は、ヒドロキシル含有側鎖および大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵³は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁴は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁵は、大きな疎水性側鎖、X⁵⁶は、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁷は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁸は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁵⁹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶⁰は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶²は、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0384】

式（4）および（4a）のIL-2R cリガンドにおいて、X⁵¹は、R、K、H、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁵²は、S、T、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁵³は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X⁵⁴は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X⁵⁵は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁵⁶は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X⁵⁷は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、X⁵⁸は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁵⁹は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁶⁰は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁶¹は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁶²は、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができる。

【0385】

式（4）および（4a）のIL-2R cリガンドにおいて、X⁵¹は、I、L、およびVから選択され得る。

【0386】

式（4）および（4a）のIL-2R cリガンドにおいて、X⁵²は、SおよびTが

ら選択され得る。

【0387】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{53} は、D、E、およびQから選択され得る。

【0388】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{54} は、D、E、およびNから選択され得る。

【0389】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{55} は、F、Y、およびWから選択され得る。

10

【0390】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択され得る。

【0391】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{57} はGであり得る。

【0392】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{58} は、IおよびVから選択され得る。

【0393】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{59} は、I、L、M、およびVから選択され得る。

20

【0394】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{60} は、F、I、およびLから選択され得る。

【0395】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{61} はWであり得る。

【0396】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{62} は、NおよびQから選択され得る。

【0397】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{51} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{52} は、SおよびTから選択することができ、 X^{53} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{54} は、D、E、およびNから選択することができ、 X^{55} は、F、Y、およびWから選択することができ、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{57} は、Gであることができ、 X^{58} は、IおよびVから選択することができ、 X^{59} は、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{60} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{61} は、Wであることができ、ならびに X^{62} は、NおよびQから選択することができる。

30

【0398】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{51} は、G、I、K、L、Q、R、およびVから選択することができ、 X^{52} は、A、D、E、H、I、L、M、R、S、T、V、およびWから選択することができ、 X^{53} は、D、E、F、N、Q、S、およびTから選択することができ、 X^{54} は、A、D、E、G、I、M、N、R、S、およびTから選択することができ、 X^{55} は、D、E、F、Q、S、T、W、およびYから選択することができ、 X^{56} は、D、E、F、G、L、M、N、Q、S、およびYから選択することができ、 X^{57} は、C、E、G、N、Q、およびSから選択することができ、 X^{58} は、I、P、T、およびVから選択することができ、 X^{59} は、I、K、L、M、P、S、T、およびVから選択することができ、 X^{60} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{61} は、F、T、およびWから選択することができ、 X^{62} は、A、E、F、G、I、K、M、N、Q、T、およびWから選択することができる。

40

50

【0399】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{51} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{52} は、SおよびTから選択することができ、 X^{53} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{54} は、D、E、N、S、およびTから選択することができ、 X^{55} は、F、S、T、W、およびYから選択することができ、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{57} は、GおよびNから選択することができ、 X^{58} は、IおよびVから選択することができ、 X^{59} は、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{60} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{61} は、Wであり、 X^{62} は、NおよびQから選択することができる。

【0400】

式(4)および(4a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{51} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{52} は、SおよびTから選択することができ、 X^{53} は、Qであることができ、 X^{54} は、D、E、N、S、およびTから選択することができ、 X^{55} は、S、T、およびWから選択することができ、 X^{56} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{57} は、Gであることができ、 X^{58} は、Vであることができ、 X^{59} は、Lであることができ、 X^{60} は、Lであることができ、 X^{61} は、Wであることができ、ならびに X^{62} は、NおよびQから選択することができる。

10

【0401】

IL-2R cリガンドは、式(5)(配列番号211)または式(5a)(配列番号212)のアミノ酸配列を含み得、

$$-X^{73}-X^{74}-X^{75}-X^{76}-X^{77}-X^{78}-X^{79}-X^{80}- \quad (5)$$

$$-X^{71}-X^{72}-C-X^{73}-X^{74}-X^{75}-X^{76}-X^{77}-X^{78}-X^{79}-X^{80}-C-X^{81}-X^{82}- \quad (5a)$$

式中、 X^{71} は、F、G、I、L、P、Q、R、T、およびVから選択することができ、 X^{72} は、A、D、E、I、M、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{73} は、D、E、F、M、N、Q、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{74} は、D、E、F、G、I、L、M、P、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{75} は、F、H、L、W、およびYから選択することができ、 X^{76} は、D、E、H、L、N、Q、S、およびTから選択することができ、 X^{77} は、G、T、Q、およびEから選択することができ、 X^{78} は、I、L、M、Q、およびVから選択することができ、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{80} は、D、F、I、およびLから選択することができ、 X^{81} は、F、I、L、R、T、W、およびYから選択することができ、 X^{82} は、A、F、G、H、I、N、P、Q、S、T、およびWから選択することができる。

20

30

【0402】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{71} は、I、L、およびVから選択され得る。

【0403】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{72} は、A、D、E、I、M、およびVから選択することができる。

【0404】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{73} は、E、Q、およびNから選択され得る。

40

【0405】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{74} は、DおよびEから選択され得る。

【0406】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{75} は、F、W、およびYから選択することができる。

【0407】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{76} は、D、E、L、N、

50

および Q から選択され得る。

【0408】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{77} は G であり得る。

【0409】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{78} は、I、M、および V から選択され得る。

【0410】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{79} は、D、E、Q、および R から選択され得る。

【0411】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{80} は、F、I、および L から選択され得る。

【0412】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{81} は W であり得る。

【0413】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドでは、 X^{82} は、N および Q から選択され得る。

【0414】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、I、L、および V から選択することができ、 X^{72} は、A、D、E、I、M、および V から選択することができ、 X^{73} は、E、Q、および N から選択することができ、 X^{74} は、D および E から選択することができ、 X^{75} は、F、W、および Y から選択することができ、 X^{76} は、D、E、L、N、および Q から選択することができ、 X^{77} は、G であることができ、 X^{78} は、I、M、および V から選択することができ、 X^{79} は、D、E、Q、および R から選択することができ、 X^{80} は、F、I、および L から選択することができ、 X^{81} は、W であることができ、 X^{82} は、N および Q から選択することができる。

【0415】

IL-2R cリガンドは、式(5) (配列番号 211) または式(5a) (配列番号 212) のアミノ酸配列を含み得、

$-X^{73}-X^{74}-X^{75}-X^{76}-X^{77}-X^{78}-X^{79}-X^{80}-$ (5)

$-X^{71}-X^{72}-C-X^{73}-X^{74}-X^{75}-X^{76}-X^{77}-X^{78}-X^{79}-X^{80}-C-X^{81}-X^{82}-$ (5a)

式中、 X^{61} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{62} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{63} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{64} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{65} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{66} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{67} は、小さな疎水性側鎖から選択することができ、 X^{68} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{69} は、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{70} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{71} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{72} は、アミノ酸から選択することができる。

【0416】

式(5)および(5a)の IL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{72} は、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{73} は、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{74} は、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{75} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{76} は、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{77} は、小さな疎水性側鎖から選択することができ、 X^{78} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{79} は、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中

10

20

30

40

50

性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{80} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{81} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{82} は、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0417】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{72} は、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{73} は、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{74} は、D、E、S、T、F、I、L、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{75} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{76} は、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{77} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{78} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{79} は、R、K、H、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{80} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{81} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{82} は、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができる。

10

【0418】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{71} は、I、L、およびVから選択され得る。

【0419】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{72} は、D、E、I、M、およびVから選択することができる。

20

【0420】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{73} は、E、N、およびQから選択され得る。

【0421】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{74} は、DおよびEから選択され得る。

【0422】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{75} は、F、W、およびYから選択することができる。

30

【0423】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{76} は、D、E、およびNから選択され得る。

【0424】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{77} はGであり得る。

【0425】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{78} は、I、M、およびVから選択され得る。

【0426】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択され得る。

40

【0427】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{80} は、F、I、およびLから選択され得る。

【0428】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{81} はWであり得る。

【0429】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{82} は、NおよびQから選択され得る。

50

【0430】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{72} は、D、E、I、M、およびVから選択することができ、 X^{73} は、E、N、およびQから選択することができ、 X^{74} は、DおよびEから選択することができ、 X^{75} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{76} は、D、E、およびNから選択することができ、 X^{77} は、Gであることができ、 X^{78} は、I、M、およびVから選択することができ、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{80} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{81} は、Wであることができ、 X^{82} は、NおよびQから選択することができる。

【0431】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、F、G、I、L、P、Q、R、T、およびVから選択することができ、 X^{72} は、A、D、E、I、M、L、M、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{73} は、D、E、F、M、N、Q、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{74} は、D、E、F、G、I、L、M、P、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{75} は、F、H、L、W、およびYから選択することができ、 X^{76} は、D、E、H、L、N、Q、S、およびTから選択することができ、 X^{77} は、E、G、Q、およびTから選択することができ、 X^{78} は、I、L、M、Q、およびVから選択することができ、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{80} は、D、F、I、およびLから選択することができ、 X^{81} は、C、F、I、L、Q、R、T、W、およびYから選択することができ、 X^{82} は、A、F、G、H、I、L、N、P、Q、T、およびWから選択することができる。

【0432】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、F、I、L、およびVから選択することができ、 X^{72} は、D、E、I、S、T、およびVから選択することができ、 X^{73} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{74} は、D、E、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{75} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{76} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{77} は、Gであることができ、 X^{78} は、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{80} は、D、F、I、およびLから選択することができ、 X^{81} は、F、I、L、およびWから選択することができ、 X^{82} は、F、I、L、N、Q、およびWから選択することができる。

【0433】

式(5)および(5a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{71} は、F、I、L、およびVから選択することができ、 X^{72} は、D、E、I、S、T、およびVから選択することができ、 X^{73} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{74} は、D、E、F、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{75} は、Wであることができ、 X^{76} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{77} は、Gであることができ、 X^{78} は、Vであることができ、 X^{79} は、D、E、N、Q、およびRから選択することができ、 X^{80} は、Lであることができ、 X^{81} は、Wであることができ、ならびに X^{82} は、F、I、L、N、Q、およびWから選択することができる。

【0434】

IL-2R cリガンドは、配列番号213~配列番号233および配列番号914~配列番号920のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

10

20

30

40

50

【表 9】

配列番号 213	I E C E F W D G M Q L C W Q
配列番号 214	Q I C Q E W S G V N L C W H
配列番号 215	I L C Q D W S G I E I C W S
配列番号 216	L I C Y T Y E G V E L C W Q
配列番号 217	L V C S M F N G V D L C W Q
配列番号 218	P R C E I W L G V E L C R I
配列番号 219	T E C Q V W N G V E L C Y I
配列番号 220	V D C V I W E G V Q L C T W
配列番号 221	V V C T D Y L G V Q L C W T
配列番号 222	V M C E R W Q G V E L C W L
配列番号 223	V V C Q G W S G V D I C W Q
配列番号 224	D C S M W E G V E L C W
配列番号 225	I V C E E W S G V R F C W N
配列番号 226	Q T C W D Y E G M E L C L I
配列番号 227	P A C Q D W N G V E L C I L
配列番号 228	Q E C T D W Q G V E L C L L
配列番号 229	R I C N D W N G V Q L C W P
配列番号 230	V I C Q S Y D G V E F C W F
配列番号 231	V V C E M Y S G V Q I C W A
配列番号 232	L D C M D Y N G V R L C W N
配列番号 233	F T C W D Y N G V D L C Q I
配列番号 914	F S C F I L E T L E L A C W P
配列番号 915	G A C N P H T Q Q E D C F G
配列番号 916	I E C Q V F H G L E L C W I
配列番号 917	V M C E L F D E V E L C W F
配列番号 918	F V C E L W D G I E L C I P
配列番号 919	L T C V T Y E G V D L C W Q
配列番号 920	V E C D V Y H G V E I C W A

10

20

30

【0435】

IL-2R cリガンドは、配列番号211～配列番号233、および配列番号914～配列番号920のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

40

【0436】

IL-2R cリガンドは、配列番号211～配列番号233、および配列番号914～配列番号920のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)

50

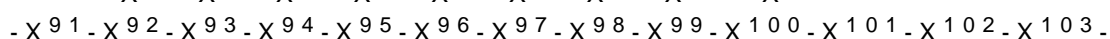
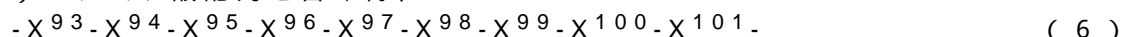
、トレオニン（T）、またはチロシン（Y）を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む。

【0437】

配列番号211～配列番号233および配列番号914～配列番号920のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性（IC₅₀）を示す。 10

【0438】

IL-2R cリガンドは、式（6）（配列番号234）または式（6a）（配列番号235）のアミノ酸配列を含み得、



（6a）

式中、X⁹¹は、C、D、E、およびLから選択することができ、X⁹²は、C、L、M、R、S、V、およびWから選択することができ、X⁹³は、C、D、F、P、およびRから選択することができ、X⁹⁴は、A、D、L、Q、S、およびWから選択することができ、X⁹⁵は、D、E、F、L、およびVから選択することができ、X⁹⁶は、A、D、E、F、G、K、Q、およびSから選択することができ、X⁹⁷は、E、L、M、およびWから選択することができ、X⁹⁸は、G、I、L、W、およびYから選択することができ、X⁹⁹は、E、I、R、T、およびVから選択することができ、X¹⁰⁰は、Wであることができ、X¹⁰¹は、C、A、I、L、P、およびVから選択することができ、X¹⁰²は、C、D、G、Hから選択することができ、X¹⁰³は、C、D、E、H、S、およびTから選択することができる。 20

【0439】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹¹は、DおよびEから選択され得る。 30

【0440】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹²は、L、M、R、S、V、およびWから選択することができる。

【0441】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹³は、DおよびFから選択され得る。

【0442】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹⁴はSであり得る。

【0443】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹⁵は、DおよびEから選択され得る。 40

【0444】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹⁶は、DおよびEから選択され得る。

【0445】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹⁷は、L、M、およびWから選択することができる。

【0446】

式（6）および（6a）のIL-2R cリガンドでは、X⁹⁸はGであり得る。

【0447】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{99} はEであり得る。

【0448】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{100} はWであり得る。

【0449】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{101} は、I、L、およびVから選択され得る。

【0450】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{102} は、DおよびGから選択され得る。

【0451】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{103} は、SおよびTから選択され得る。

【0452】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{91} は、DおよびEから選択することができ、 X^{92} は、L、M、R、S、V、およびWから選択することができ、 X^{93} は、DおよびFから選択することができ、 X^{94} は、Sであることができ、 X^{95} は、DおよびEから選択することができ、 X^{96} は、DおよびEから選択することができ、 X^{97} は、L、M、およびWから選択することができ、 X^{98} は、Gであることができ、 X^{99} は、Eであることができ、 X^{100} は、Wであることができ、 X^{101} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{102} は、DおよびGから選択することができ、 X^{103} は、SおよびTから選択することができる。

【0453】

IL-2R cリガンドは、配列番号236～配列番号245のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【表10】

配列番号 236	M C W L E W G E W V G S C L
配列番号 237	L C F S E F L G E W V D C N
配列番号 238	V C S F D E A W G E W I C E
配列番号 239	D C P Q V S W Y E W L D C Y
配列番号 240	Y C L F D E Q M G E W L C H
配列番号 241	C E S F S E A L G T W I D C
配列番号 242	C V F L E D W W I W A G D C
配列番号 243	E C D A F G W I I W P H C L
配列番号 244	F C W D S D K M L R W V C S
配列番号 245	Q C R R S D F E Y V W L C T

【0454】

IL-2R cリガンドは、配列番号234～配列番号245のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0455】

IL-2R cリガンドは、配列番号234～配列番号245のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)

10

20

30

40

50

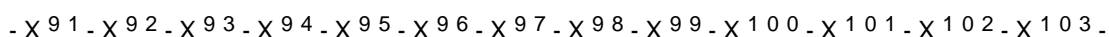
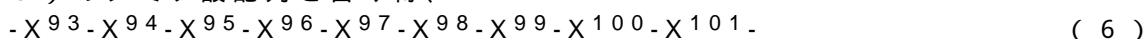
)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

【0456】

配列番号234～配列番号245のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性（IC₅₀）を示す。

【0457】

IL-2R cリガンドは、式(6)（配列番号234）または式(6a)（配列番号235）のアミノ酸配列を含み得、



(6a)

式中、X⁹¹は、酸性側鎖を含むアミノ酸またはシステインから選択することができ、X⁹²は、アミノ酸から選択することができ、X⁹³は、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁴は、アミノ酸から選択することができ、X⁹⁵は、アミノ酸から選択することができ、X⁹⁶は、アミノ酸から選択することができ、X⁹⁷は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁸が、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁹は、アミノ酸から選択することができ、X¹⁰⁰は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰²は、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰³は、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択することができる。

【0458】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドにおいて、X⁹¹は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹²は、アミノ酸から選択することができ、X⁹³は、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁴は、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁵は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁶は、アミノ酸から選択することができ、X⁹⁷は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁸は、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹⁹は、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰⁰は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰²は、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰³は、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0459】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドにおいて、X⁹¹は、DおよびEから選択することができ、X⁹²は、アミノ酸から選択することができ、X⁹³は、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁹⁴は、D、E、S、およびTから選択することができ、X⁹⁵は、DおよびEから選択することができ、X⁹⁶は、アミノ酸から選択することができ、X⁹⁷は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁹⁸は、A、G、P、S、T、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X⁹⁹は、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹⁰⁰は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹⁰¹は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹⁰²は、D、E、A、G、P、S、およびTから選択することができ、X¹⁰³は、

10

20

30

40

50

D、E、S、およびTから選択することができる。

【0460】

式(6)~(6a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{91} は、DおよびEから選択され得る。

【0461】

式(6)~(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{92} はアミノ酸から選択され得る。

【0462】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{93} は、DおよびFから選択され得る。

【0463】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{94} はSであり得る。

【0464】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{95} は、DおよびEから選択され得る。

【0465】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{96} はアミノ酸から選択され得る。

【0466】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{97} は、L、M、およびWから選択することができる。

【0467】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{98} はGであり得る。

【0468】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{99} はEであり得る。

【0469】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{100} はWであり得る。

【0470】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{101} は、I、L、およびVから選択され得る。

【0471】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{102} は、DおよびGから選択され得る。

【0472】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{103} は、SおよびTから選択され得る。

【0473】

式(6)および(6a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{91} は、DおよびEから選択することができ、 X^{92} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{93} は、DおよびFから選択することができ、 X^{94} は、Sであることができ、 X^{95} は、DおよびEから選択することができ、 X^{96} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{97} は、L、M、およびWから選択することができ、 X^{98} は、Gであることができ、 X^{99} は、Eであることができ、 X^{100} は、Wであることができ、 X^{101} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{102} は、DおよびGから選択することができ、 X^{103} は、SおよびTから選択することができる。

【0474】

IL-2R cリガンドは、式(7)(配列番号246)または式(7a)(配列番号247)のアミノ酸配列を含み得、

-X¹¹⁴-X¹¹⁵-C-X¹¹⁶-X¹¹⁷-X¹¹⁸. (7)

-X¹¹¹-X¹¹²-X¹¹³-X¹¹⁴-X¹¹⁵-C-X¹¹⁶-X¹¹⁷-X¹⁰⁸-X¹¹⁹-X¹²⁰-X¹²¹.

10

20

30

40

50

(7a)

式中、 X^{111} は、D、G、I、およびQから選択することができ、 X^{112} は、D、I、およびLから選択することができ、 X^{113} は、G、L、M、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{114} は、D、E、G、L、S、T、およびYから選択することができ、 X^{115} は、E、L、P、およびQから選択することができ、 X^{116} は、D、E、K、L、S、およびTから選択することができ、 X^{117} は、D、F、S、およびWから選択することができ、 X^{118} は、F、N、W、およびYから選択することができ、 X^{119} は、F、I、L、R、およびWから選択することができ、 X^{120} は、A、E、L、およびSから選択することができ、 X^{121} は、H、I、K、N、Q、およびVから選択することができる。

10

【0475】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{111} は、DおよびQから選択され得る。

【0476】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{112} は、IおよびLから選択され得る。

【0477】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{113} は、G、L、M、R、S、およびYから選択され得る。

【0478】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{114} はLであり得る。

20

【0479】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{115} は、EおよびQから選択され得る。

【0480】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{116} は、DおよびEから選択され得る。

【0481】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{117} は、FおよびWから選択され得る。

30

【0482】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{118} は、F、W、およびYから選択することができる。

【0483】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{119} は、F、I、およびLから選択され得る。

【0484】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{120} はSであり得る。

【0485】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{121} は、NおよびQから選択され得る。

40

【0486】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{111} は、DおよびQから選択することができ、 X^{112} は、IおよびLから選択することができ、 X^{113} は、G、L、M、R、S、およびYから選択することができ、 X^{114} は、Lであることができ、 X^{115} は、EおよびQから選択することができ、 X^{116} は、DおよびEから選択することができ、 X^{117} は、FおよびWから選択することができ、 X^{118} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{119} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{120} は、Sであることができ、 X^{121} は、NおよびQから選択することができる。

50

【0487】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{111} は、D、G、I、Q、およびWから選択することができ、 X^{112} は、C、D、I、およびLから選択することができ、 X^{113} は、G、L、M、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{114} は、D、E、G、L、Q、S、T、およびYから選択することができ、 X^{115} は、E、G、L、P、およびQから選択することができ、 X^{116} は、D、E、K、L、S、およびTから選択することができ、 X^{117} は、D、F、S、およびWから選択することができ、 X^{118} は、F、N、W、およびYから選択することができ、 X^{119} は、F、I、L、R、およびWから選択することができ、 X^{120} は、A、C、E、L、およびSから選択することができ、 X^{121} は、H、I、K、N、Q、およびVから選択することができる。

10

【0488】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{111} は、DおよびQから選択することができ、 X^{112} は、IおよびLから選択することができ、 X^{113} は、G、L、M、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{114} は、DおよびSから選択することができ、 X^{115} は、Lであることができ、 X^{116} は、DおよびEから選択することができ、 X^{117} は、FおよびWから選択することができ、 X^{118} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{119} は、F、I、L、およびWから選択することができ、 X^{120} は、LおよびSから選択することができ、 X^{121} は、NおよびQから選択することができる。

20

【0489】

IL-2R cリガンドは、配列番号248~配列番号254および配列番号921~配列番号922のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

【表11】

配列番号248	D L S D L C T F W L S Q
配列番号249	G L Q E L C S F Y I A Q
配列番号250	Q I R Q L C E F W L S Q
配列番号251	Q L G T L C D F F R E N
配列番号252	W C L S Q E E F N F L V
配列番号253	Y S E E L S W I C K Q L
配列番号254	I D M Y P Q E W W F C N
配列番号921	L S L G Q K D W W L I L
配列番号922	Q L Q G L C D F F W A H

30

【0490】

IL-2R cリガンドは、配列番号246~配列番号254、および配列番号921~配列番号922のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

40

【0491】

IL-2R cリガンドは、配列番号246~配列番号254、および配列番号921~配列番号922のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アル

50

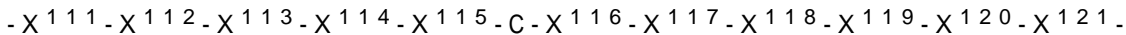
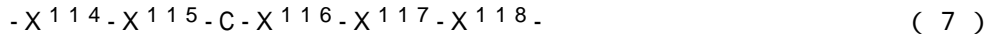
ギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む。

【0492】

配列番号246～配列番号254、配列番号921～配列番号922のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性（IC₅₀）を示す。

【0493】

IL-2R cリガンドは、式（7）（配列番号246）または式（7a）（配列番号247）のアミノ酸配列を含み得、



（7a）

式中、X¹¹¹は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹²は、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹³は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹⁴は、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁵は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹⁶は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹⁷は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁸は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹²⁰は、アミノ酸から選択することができ、X¹²¹は、アミノ酸から選択することができる。

【0494】

式（7）および（7a）のIL-2R cリガンドにおいて、X¹¹¹は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹²は、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹³は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹⁴は、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁵は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁶は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁷は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁸は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹⁹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹²⁰は、アミノ酸から選択することができ、X¹²¹は、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0495】

式（7）および（7a）のIL-2R cリガンドにおいて、X¹¹¹は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹²は、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹¹³は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹⁴は、D、E、S、およびTから選択することができ、X¹¹⁵は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹¹⁶は、DおよびEから選択することができ、X¹¹⁷は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹¹⁸は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹¹⁹は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹²⁰は、アミノ酸から選択することができ、X¹²¹は、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができる。

【0496】

式（7）および（7a）のIL-2R cリガンドでは、X¹¹¹はアミノ酸から選択され得る。

【0497】

式（7）および（7a）のIL-2R cリガンドでは、X¹¹²は、IおよびLから

10

20

30

40

50

選択され得る。

【0498】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{113} はアミノ酸から選択され得る。

【0499】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{114} は、D、E、およびSから選択され得る。

【0500】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{115} はLであり得る。

【0501】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{116} は、DおよびEから選択され得る。

【0502】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{117} は、FおよびWから選択され得る。

【0503】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{118} は、F、W、およびYから選択することができる。

【0504】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{119} は、F、I、およびLから選択され得る。

【0505】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{120} はアミノ酸から選択され得る。

【0506】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{121} は、QおよびNから選択され得る。

【0507】

式(7)および(7a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{111} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{112} は、IおよびLから選択することができ、 X^{113} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{114} は、D、E、およびSから選択することができ、 X^{115} は、Lであることができ、 X^{116} は、DおよびEから選択することができ、 X^{117} は、FおよびWから選択することができ、 X^{118} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{119} は、F、I、およびLから選択することができ、 X^{120} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{121} は、QおよびNから選択することができる。

【0508】

IL-2R cリガンドは、配列番号255～配列番号264および配列番号923～配列番号930のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

配列番号 255	C P L S L M G S E R I F V C
配列番号 256	C T Y F G P D A F R M L F C
配列番号 257	C Y F N S I F L G E S P F C
配列番号 258	C Y L I Y K N N Q L A L Q C
配列番号 259	C Y V V Y N Y Q E F R Y L C
配列番号 260	L Y C R D N D G T Q Y C E T
配列番号 261	Y Y C Y L N I W T M K C E D
配列番号 262	Y Y C Y L N I W P V K C E D
配列番号 263	L E C A T S E E P Y Y C Y L
配列番号 264	C D C Q H H R C R T G G L V
配列番号 923	L F N F C Q G D K T C M Q W H
配列番号 924	E C G G A W A M L L W P H C T
配列番号 925	I C T R L H D V V P I W S C P
配列番号 926	Q C Y R P S R D I P L Y L C S
配列番号 927	L F N F C Q G D K T C M Q W H
配列番号 928	V C W L T H N R Q S Y Y C D
配列番号 929	C D L W P L T A Q N F Y G C
配列番号 930	C P G E L R G P E R A W V C

10

20

【0 5 0 9】

IL - 2 R c リガンドは、配列番号 255 ~ 配列番号 264、および配列番号 923 ~ 配列番号 930 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端し得る。

【0 5 1 0】

IL - 2 R c リガンドは、配列番号 255 ~ 配列番号 264、および配列番号 923 ~ 配列番号 930 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む。

30

40

【0 5 1 1】

配列番号 255 ~ 配列番号 264 および配列番号 923 ~ 配列番号 930 の IL - 2 R c リガンドは、100 μM 未満の IL - 2 R c サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を示す。

【0 5 1 2】

IL - 2 R c リガンドは、式 (8) のアミノ酸配列 (配列番号 931) を含み得、

50

-C-X¹³¹-X¹³²-X¹³³-X¹³⁴-X¹³⁵-X¹³⁶-X¹³⁷-X¹³⁸-X¹³⁹-X¹⁴⁰-X¹⁴¹-X¹⁴²-C-
(8)

式中、X¹³¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³²は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³³は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³⁴は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³⁵は、塩基性側鎖ならびに酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³⁶は、アミノ酸から選択することができ、X¹³⁷は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³⁸は、酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹³⁹は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁴⁰は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁴¹は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁴²は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

10

【0513】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、X¹³¹は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹³²は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹³³は、F、I、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹³⁴は、F、H、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹³⁵は、R、K、H、D、E、N、およびQから選択することができ、X¹³⁶は、アミノ酸から選択することができ、X¹³⁷は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、X¹³⁸は、D、E、N、およびQから選択することができ、X¹³⁹は、F、H、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹⁴⁰は、A、G、P、S、T、およびYから選択することができ、X¹⁴¹は、F、H、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹⁴²は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができる。

20

【0514】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、X¹³¹は、FおよびYから選択することができ、X¹³²は、Iであることができ、X¹³³は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、X¹³⁴は、Yであることができ、X¹³⁵は、Rであることができ、X¹³⁶は、アミノ酸から選択することができ、X¹³⁷は、Gであることができ、X¹³⁸は、Eであることができ、X¹³⁹は、Fであることができ、X¹⁴⁰は、S、T、およびYから選択することができ、X¹⁴¹は、Yであることができ、ならびにX¹⁴²は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができる。

30

【0515】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、X¹³¹は、FおよびYから選択され得る。

【0516】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、X¹³²は、I、V、およびLから選択され得る。

【0517】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、X¹³²はIであり得る。

40

【0518】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、X¹³³は、M、L、Y、およびIから選択され得る。

【0519】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、X¹³⁴は、F、H、およびYから選択され得る。

【0520】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、X¹³⁴はYであり得る。

【0521】

50

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{135} は、R、K、D、およびEから選択され得る。

【0522】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{135} はRであり得る。

【0523】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{136} はアミノ酸から選択され得る。

【0524】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{137} はGであり得る。

【0525】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{138} は、DおよびEから選択され得る。 10

【0526】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{138} はEであり得る。

【0527】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{139} は、F、Y、およびWから選択され得る。

【0528】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{139} はFであり得る。

【0529】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{140} は、SおよびTから選択され得る。 20

【0530】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{141} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され得る。

【0531】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{141} はYであり得る。

【0532】

式(8)のIL-2R cリガンドでは、 X^{142} は、I、L、M、V、およびYから選択され得る。

【0533】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{131} は、FおよびYから選択することができ、 X^{132} は、Iであることができ、 X^{133} は、M、L、Y、およびIから選択することができ、 X^{134} は、Yであることができ、 X^{135} は、Rであることができ、 X^{136} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{137} は、Gであることができ、 X^{138} は、Eであることができ、 X^{139} は、Fであることができ、 X^{140} は、SおよびTから選択することができ、 X^{141} は、Yであることができ、 X^{142} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができる。 30

【0534】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{131} は、A、C、D、E、F、G、L、P、およびYから選択することができ、 X^{132} は、C、I、L、N、S、およびVから選択することができ、 X^{133} は、A、I、L、M、Q、R、およびYから選択することができ、 X^{134} は、F、H、K、L、T、およびYから選択することができ、 X^{135} は、D、E、G、H、I、K、L、P、Q、R、S、およびYから選択することができ、 X^{136} は、E、F、G、H、I、L、N、Q、R、S、およびTから選択することができ、 X^{137} は、C、D、E、G、K、N、P、Q、およびTから選択することができ、 X^{138} は、D、E、F、K、P、R、およびTから選択することができ、 X^{139} は、A、F、L、R、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{140} は、D、E、G、L、N、T、W、およびYから選択することができ、 X^{141} は、A、C、F、G、I、M、およびYから選択することができ、 X^{142} は、C、E、I、L、M、V、およびYから選択することができる。 40

【0535】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{131} は、FおよびYから選択することができ、 X^{132} は、I、L、およびVから選択することができ、 X^{133} は、I、M、R、およびYから選択することができ、 X^{134} は、F、H、およびYから選択することができ、 X^{135} は、D、E、K、およびRから選択することができ、 X^{136} は、E、F、G、H、I、L、N、Q、R、S、およびTから選択することができ、 X^{137} は、Gであることができ、 X^{138} は、DおよびEから選択することができ、 X^{139} は、F、W、およびYから選択することができ、 X^{140} は、SおよびTから選択することができ、 X^{141} は、F、I、L、M、およびYから選択することができ、 X^{142} は、I、L、M、V、およびYから選択することができる。

【0536】

10

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{131} はFであることができ、 X^{132} はIであることができ、 X^{133} はI、M、R、およびYから選択することができ、 X^{134} はYであることができ、 X^{135} はD、E、K、およびRから選択することができ、 X^{136} はE、F、G、H、I、L、N、Q、R、S、およびTから選択することができ、 X^{137} はGであることができ、 X^{138} はEであることができ、 X^{139} はFであることができ、 X^{140} はSおよびTから選択することができ、 X^{141} はYであることができ、 X^{142} はI、L、M、V、およびYから選択することができる。

【0537】

式(8)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{131} はFであることができ、 X^{132} はIであることができ、 X^{134} はYであることができ、 X^{135} はRであることができ、 X^{137} はGであることができ、 X^{138} はEであることができ、 X^{139} はFであることができ、 X^{141} はYであることができる。

20

【0538】

IL-2R cリガンドは、配列番号265～配列番号267および配列番号932～配列番号940のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

【表13】

配列番号 265	C G I A Y R S G E F T M I C
配列番号 266	C P S M L Q G P E R T W V C
配列番号 267	W C I Y Y P F T D V E A C T
配列番号 932	C A N L H D T Q E W W Y Y C
配列番号 933	C E L L T G I P E Y N F L C
配列番号 934	C F I R F Y Q D K Y D Y V C
配列番号 935	C F I R Y L R G E F S F V C
配列番号 936	C F L R F I H G E L D Y Y C
配列番号 937	C F V M Y K N N E F S L I C
配列番号 938	C G I A Y R S G E F T M I C
配列番号 939	C L I Y K E Q K F A L I E C
配列番号 940	C Y I I Y R L G T F S Y M C

30

40

【0539】

IL-2R cリガンドは、配列番号265～配列番号267、および配列番号931～配列番号940のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0540】

IL-2R cリガンドは、配列番号265～配列番号267、および配列番号931～配列番号940のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ

50

酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン（A）、グリシン（G）、プロリン（P）、セリン（S）、またはトレオニン（T）を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン（S）、トレオニン（T）、またはチロシン（Y）を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸（D）、またはグルタミン酸（E）を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン（H）、アスパラギン（N）、グルタミン（Q）、セリン（S）、トレオニン（T）、またはチロシン（Y）を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む。

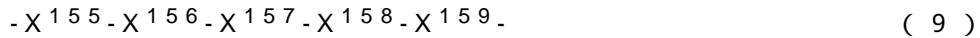
10

【0541】

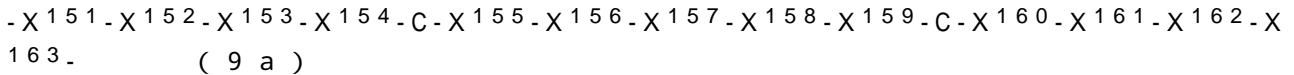
配列番号265～配列番号267および配列番号931～配列番号940のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性（IC₅₀）を示す。

【0542】

IL-2R cリガンドは、式（9）のアミノ酸配列（配列番号941）または式（9a）のアミノ酸配列（配列番号942）を含み得、



20



式中、 X^{151} は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{152} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{153} は、酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{154} は、塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{155} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{156} は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{157} は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{158} は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{159} は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{160} は、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{161} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{162} は、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、 X^{163} は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

30

【0543】

式（9）および式（9a）のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{151} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{152} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{153} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{154} は、H、K、およびRから選択することができ、 X^{155} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができ、 X^{156} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{157} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{158} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{159} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{160} は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^{161} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{162} は、F、I、L、M、V、Y、W、K、およびHから選択することができ、 X^{163} は、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択することができる。

40

【0544】

式（9）および式（9a）のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{151} は、K、M、N、およびRから選択することができ、 X^{152} は、M、L、およびYから選択すること

50

ができ、 X^{153} は、N、Y、およびLから選択することができ、 X^{154} は、Kであることができ、 X^{155} は、A、W、R、Y、およびNから選択することができ、 X^{156} は、T、N、およびSから選択することができ、 X^{157} は、PおよびAから選択することができ、 X^{158} は、S、R、F、およびLから選択することができ、 X^{159} は、Q、S、E、およびTから選択することができ、 X^{160} は、S、Q、およびAから選択することができ、 X^{161} は、V、S、G、L、およびNから選択することができ、 X^{162} は、I、K、R、およびVから選択することができ、 X^{163} は、FおよびLから選択することができる。

【0545】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{151} は、SおよびTから選択され得る。 10

【0546】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{152} は、LおよびMから選択され得る。

【0547】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{152} はLであり得る。

【0548】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{153} はNであり得る。

【0549】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{154} はKであり得る。 20

【0550】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{155} は、WおよびYから選択され得る。

【0551】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{156} は、SおよびTから選択され得る。

【0552】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{156} はSであり得る。

【0553】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{157} はPであり得る。 30

【0554】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{158} はSであり得る。

【0555】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{159} は、SおよびTから選択され得る。

【0556】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{159} はSであり得る。

【0557】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{160} はSであり得る。

【0558】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{161} は、アミノ酸から選択され得る。 40

【0559】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{162} は、I、V、R、およびKから選択され得る。

【0560】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{162} は、IおよびVから選択され得る。

【0561】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{162} は、RおよびKか 50

ら選択され得る。

【0562】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{163} は、FおよびLから選択され得る。

【0563】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドでは、 X^{163} はLであり得る。

【0564】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{151} は、SおよびTから選択することができ、 X^{152} は、Lであることができ、 X^{153} は、Nであることができ、 X^{154} は、Kであることができ、 X^{155} は、WおよびYから選択することができ、 X^{156} は、Sであることができ、 X^{157} は、Pであることができ、 X^{158} は、Sであることができ、 X^{159} は、Sであることができ、 X^{160} は、S、Tであることができ、 X^{161} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{162} は、Iであることができ、 X^{163} は、Fであることができる。

10

【0565】

式(9)および式(9a)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{152} はLであることができ、 X^{153} はNであることができ、 X^{154} はKであることができ、 X^{156} はSであることができ、 X^{157} はPであることができ、 X^{158} はSであることができ、 X^{159} はSであることができ、 X^{160} はSであることができ、 X^{162} はIであることができ、 X^{163} はFであることができる。

20

【0566】

IL-2R cリガンドは、配列番号943～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【表14】

配列番号943	K M N K C A T P S Q C S V I F
配列番号944	N L N K C W N P R S C S S K F
配列番号945	T Y N K C R S P F E C S G I F
配列番号946	Y L N K C Y S P S S C Q L R L
配列番号947	S L Y K C N S P L S C S N I F
配列番号948	S L L K C Y N A S T C A S V F

30

【0567】

IL-2R cリガンドは、配列番号941～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端し得る。

【0568】

IL-2R cリガンドは、配列番号941～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳

40

50

香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む。

【0569】

配列番号941～配列番号948のIL-2R cリガンドは、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC50)を示す。

【0570】

IL-2R cリガンドは、式(12)のアミノ酸配列(配列番号949)を含み得、
 - X¹⁷¹ - X¹⁷² - X¹⁷³ - X¹⁷⁴ - X¹⁷⁵ - C - X¹⁷⁶ - X¹⁷⁷ - X¹⁷⁸ -
 X¹⁷⁹ - X¹⁸⁰ - X¹⁸¹ - X¹⁸² - X¹⁸³ - C - X¹⁸⁴ - X¹⁸⁵ - X¹⁸⁶ - X¹⁸⁷ - X¹⁸⁸ - (12)

式中、X¹⁷¹は、塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷²は、
 ヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷³は、酸性側鎖ま
 たは大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷⁴は、大きな疎水
 性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷⁵は、酸性側鎖または大きな疎水
 性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷⁶は、酸性側鎖または極性/中性
 側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁷⁷は、酸性側鎖を含むアミノ酸から
 選択することができ、X¹⁷⁸は、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸か
 ら選択することができ、X¹⁷⁹は、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から
 選択することができ、X¹⁸⁰はGであることができ、X¹⁸¹はVであることができ、
 X¹⁸²はEであることができ、X¹⁸³はLであることができ、X¹⁸⁴はWであること
 ができ、X¹⁸⁵は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁸
 6はEであることができ、X¹⁸⁷は、アミノ酸から選択することができ、X¹⁸⁸は、
 酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

【0571】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、X¹⁷¹は、H、K、およびRから選
 択することができ、X¹⁷²は、S、T、およびYから選択することができ、X¹⁷³は
 、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X¹⁷⁴は、F
 、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X¹⁷⁵は、D、E、F、I
 、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X¹⁷⁶は、D、E、H、N、Q
 、S、T、およびYから選択することができ、X¹⁷⁷は、DおよびEから選択すること
 ができ、X¹⁷⁸は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、
 X¹⁷⁹は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択することができ、X¹⁸⁰
 は、Gであることができ、X¹⁸¹は、Vであることができ、X¹⁸²は、Eであること
 ができ、X¹⁸³は、Lであることができ、X¹⁸⁴は、Wであることができ、X¹⁸⁵は
 、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、X¹⁸⁶は、Eであるこ
 とができ、X¹⁸⁷は、アミノ酸から選択することができ、X¹⁸⁸は、DおよびEから
 選択することができる。

【0572】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、X¹⁷¹は、D、E、G、H、K、M
 、N、P、Q、R、S、およびTから選択することができ、X¹⁷²は、A、D、E、G
 、I、K、L、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、X¹⁷
 3は、A、D、E、F、G、I、Q、S、T、V、W、およびYから選択することができ
 、X¹⁷⁴は、A、I、E、I、L、M、N、Q、R、S、T、およびVから選択するこ
 とができ、X¹⁷⁵は、A、E、I、L、M、N、Q、R、S、T、およびVから選択す
 ることができ、X¹⁷⁶は、D、E、H、L、Q、R、およびVから選択することができ
 、X¹⁷⁷は、D、E、N、T、およびVから選択することができ、X¹⁷⁸は、F、S
 、W、およびYから選択することができ、X¹⁷⁹は、A、D、E、G、H、K、N、Q
 、R、およびYから選択することができ、X¹⁸⁰は、GおよびRから選択することがで
 き、X¹⁸¹はVであることができ、X¹⁸²は、D、E、およびYから選択することが
 でき、X¹⁸³は、F、I、およびLから選択することができ、X¹⁸⁴はWであること
 ができ、X¹⁸⁵は、C、H、I、L、P、Q、T、V、およびYから選択することがで

き、 X^{186} は、A、D、E、G、M、R、S、T、およびVから選択することができ、 X^{187} は、A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{188} は、A、C、D、E、F、G、I、K、L、N、P、Q、R、S、およびVから選択することができる。

【0573】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{171} は、H、K、およびRから選択することができ、 X^{172} は、S、T、およびYから選択することができ、 X^{173} は、D、E、F、I、およびVから選択することができ、 X^{174} は、IおよびVから選択することができ、 X^{175} は、E、I、L、M、およびVから選択することができ、 X^{176} は、D、E、およびQから選択することができ、 X^{177} は、DおよびEから選択することができ、 X^{178} は、FおよびWから選択することができ、 X^{179} は、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{180} は、Gであることができ、 X^{181} は、Vであることができ、 X^{182} は、DおよびEから選択することができ、 X^{183} は、Lであることができ、 X^{184} は、Wであることができ、 X^{185} は、I、L、Q、およびVから選択することができ、 X^{186} は、DおよびEから選択することができ、 X^{187} は、A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、およびW、およびYから選択することができ、 X^{188} は、D、E、N、およびQから選択することができる。

10

【0574】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{171} は、KおよびRから選択することができ、 X^{172} は、S、T、およびYから選択することができ、 X^{173} は、D、E、F、I、およびVから選択することができ、 X^{174} は、Vであることができ、 X^{175} は、E、L、M、およびVから選択することができ、 X^{176} は、Qであることができ、 X^{177} は、DおよびEから選択することができ、 X^{178} はWであることができ、 X^{179} 、D、E、N、およびQから選択することができ、 X^{180} は、Gであることができ、 X^{181} は、Vであることができ、 X^{182} は、Eであることができ、 X^{183} は、Lであることができ、 X^{184} は、Wであることができ、 X^{185} は、I、L、Q、およびVから選択することができ、 X^{186} は、DおよびEから選択することができ、 X^{187} は、A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択することができ、 X^{188} は、D、E、N、およびQから選択することができる。

20

【0575】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{171} は、H、K、およびRから選択され得る。

30

【0576】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{172} は、S、T、およびYから選択され得る。

【0577】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{173} は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0578】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{173} は、DおよびEから選択され得る。

40

【0579】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{173} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0580】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{174} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0581】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{174} はVであり得る。

【0582】

50

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{175} は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0583】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{175} は、DおよびEから選択され得る。

【0584】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{175} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0585】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{176} は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され得る。 10

【0586】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{176} は、EおよびQから選択され得る。

【0587】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{177} は、DおよびEから選択され得る。

【0588】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{178} は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択することができる。 20

【0589】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{178} は、F、H、W、およびYから選択され得る。

【0590】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{178} はWであり得る。

【0591】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{179} は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され得る。

【0592】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{179} は、D、E、およびQから選択され得る。 30

【0593】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{180} はGであり得る。

【0594】

式(12)のIL-2R cリガンドにおいて、 X^{181} はVであり得る。

【0595】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{182} はEであり得る。

【0596】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{183} はLであり得る。

【0597】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{184} はWであり得る。 40

【0598】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{185} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され得る。

【0599】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{185} はLであり得る。

【0600】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{186} はEであり得る。

【0601】

式(12)のIL-2R cリガンドでは、 X^{187} はアミノ酸から選択され得る。 50

、 X^{182} は、Eであることができ、 X^{183} は、Lであることができ、 X^{184} は、Wであることができ、 X^{185} は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択することができ、 X^{186} は、Eであることができ、 X^{187} は、アミノ酸から選択することができ、 X^{188} は、DおよびEから選択することができる。

【0607】

IL-2R cリガンドは、配列番号950～配列番号1027のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【表15-1】

配列番号 950	I E C D T S Y G V Y I C W Q	
配列番号 951	I E C E E W R G V E L C W Q	10
配列番号 952	P E G R E V V V C R D W Y G V E L C W Q	
配列番号 953	I W G R T V V E C Q D W E G V E L C W Q	
配列番号 954	L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I	
配列番号 955	H E A R E V V V C Q D W Y G V E L C W Q	
配列番号 956	M V N R E V V V C E D W Y G V E L C W Q	
配列番号 957	T A N Q T V V E C Q V W G G V E L C W Q	
配列番号 958	V E C Q E W G G V E L C W C	
配列番号 959	D V E C V D W G G V E L C W H	
配列番号 960	I V C E E W R G V E L C W L	20
配列番号 961	D F E R S Y V V C Q D W D G V E L C W I	
配列番号 962	A H S R Q E V V C E E W Y G V E L C W I	
配列番号 963	S A P E R W V E C E D W Q G V E L C W V	
配列番号 964	Y S R E L Y V Q C E D W E G V E L C W I	
配列番号 965	V V C Q D W E G V E L C W Q	
配列番号 966	D V V C Q N W E G V D L C W H	
配列番号 967	S A G R Q E V V C Q D W N G V E L C W I	
配列番号 968	G Q G R E V V V C H D W Y G V E L C W Q	
配列番号 969	D W R R S V V E C Q D W Y G V E L C W Q	30
配列番号 970	D V V C Q N W D G V D L C W H	
配列番号 971	T L G R T V V E C Q D W G G V E L C W Q	
配列番号 972	R L L N S V V E C L D W E G V E L C W Q	
配列番号 973	I V C E D W R G V E L C W I	
配列番号 974	V V C Q E W E G V E L C W C	
配列番号 975	G D R P K E V V C E D W K G V E L C W I	
配列番号 976	E R P R S F I E C Q E W E G V E L C W L	
配列番号 977	E G S T T T I E C E E W A G V E L C W L	
配列番号 978	A N Q N T V V E C Q D W H G V E L C W Q	40
配列番号 979	R S D D E V V V C Q E W E G V E L C W Q	
配列番号 980	I E C E E W A G V E L C W L	
配列番号 981	T W N M S E L E C Q D W N G V E I C W H	
配列番号 982	G N D D S Y I V C E E W K G V E L C W I	
配列番号 983	F A H H G V V E C Q E W Y G V E L C W Q	
配列番号 984	L N R S V W I E C E E Y E G V E L C W L	

【表 1 5 - 2】

配列番号 985	W S K K A E V V C E E W G G V E F C W I	
配列番号 986	R S N Q T V V E C Q D W E G V E L C W Q	
配列番号 987	V V C Q E W E G V E L C W Y A G E C M Q	
配列番号 988	I L C Q E F E G V E L C W L E E S L A E	
配列番号 989	K S Q V E C Q D W E G V E L C W V V S E	
配列番号 990	K I T V E C Q D W D G V E L C W P T W I	
配列番号 991	R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E	
配列番号 992	V S C Q E W D G V E L C W V D G D L A A	10
配列番号 993	I M C Q E W D G V E L C W L E R D K A N	
配列番号 994	G L E I A C E D W Y G V E L C W L R R A	
配列番号 995	G Y G V L C Q E W Q G V E L C W P V Q R E A G V	
配列番号 996	P Y G V V C Q D W A G V E L C W V E N R	
配列番号 997	K L T V E C Q D W D G V E L C W V G V E	
配列番号 998	I N C Q T W N G V E L C W V D E G L Y Q	
配列番号 999	V V C Q E W E G V E L C W V E P P L L P	
配列番号 1000	R V Q V E C E D W N G V E L C W P V R V	
配列番号 1001	D R Q V V C E E W D G V E L C W I E E S	20
配列番号 1002	K T T V A C Q D W G G V E L C W V E R V	
配列番号 1003	R P E V V C Q E W E G V E L C W I S P L	
配列番号 1004	R L G V E C Q E W E G V D L C W I S A F	
配列番号 1005	K P V V V C E E W Q G V E L C W L E I Q	
配列番号 1006	V V C E V F Q G V E L C W C E N E E F T	
配列番号 1007	T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q	
配列番号 1008	P V E V R C Q E W E G V E L C W V V G I	
配列番号 1009	G P E V V C E E F N R V E L C W V E Y N	
配列番号 1010	K Y I V E C Q E W G G V E L C W P E M V	30
配列番号 1011	V T C Q E Y E G V E L C W T V G C A Y S	
配列番号 1012	V V C Q E W E G V E L C W Q T G P G A H A	
配列番号 1013	I V C E E Y N G V E L C W V E T S V K P	
配列番号 1014	E Q Q V V C Q E W N G V E L C W I E A G	
配列番号 1015	Q L G V E C Q N W R G V E L C W V S E I	
配列番号 1016	T A E V V C Q E W D G V E L C W I E V L	
配列番号 1017	S P S I V C E E W A G V E L C W V D Y S	
配列番号 1018	A V C Q D W Y G V E L C W C M Q D I L D	
配列番号 1019	V E C E E W G G V E L C W L A D E V M W	40

【表 15 - 3】

配列番号 1020	H S T V I C Q D W D G V E L C W I E N D
配列番号 1021	K K I V V C Q D W G G V E L C W T E D D
配列番号 1022	S V E V V C E E W H G V E L C W P V F I
配列番号 1023	R W A V S C Q D W Q G I E L C W P E W D
配列番号 1024	R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E
配列番号 1025	G Y G V V C E D F R G V E L C W L E R K
配列番号 1026	R T E V E C E D W E G V E L C W L
配列番号 1027	I L C E E W Q G V E L C W L E G G G S

10

【0608】

IL - 2R cリガンドは、配列番号949～配列番号1027のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端し得る。

【0609】

IL - 2R cリガンドは、配列番号949～配列番号1027のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み得、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む。

20

30

【0610】

配列番号949～配列番号1027のIL - 2R cリガンドは、100 μM未満のIL - 2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示す。

【0611】

IL - 2R cリガンドは、例えば、5～50アミノ酸、5～40アミノ酸、5～30アミノ酸、5～30アミノ酸、6～25アミノ酸、または7～20アミノ酸を含むことができる。

【0612】

IL - 2R cリガンドは、ヒトIL - 2R cサブユニットに対する、哺乳動物IL - 2R cサブユニットに対する、またはヒトIL - 2R cサブユニットと哺乳動物IL - 2R cサブユニットの両方に対する、1 pM～100 μM、10 pM～10 μM、100 pM～1 μM、0.001 μM～1 μM、または0.01 μM～1 μMの結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

40

【0613】

本開示によって提供されるIL - 2R cリガンドは、例えば、0.1 μM～50 μMのヒトIL - 2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示すことができる。

【0614】

IL - 2R cリガンドは、ヒトIL - 2R cサブユニットに対する、哺乳動物IL - 2R cサブユニットに対する、またはヒトIL - 2R cサブユニットと哺乳動物I

50

L - 2 R cサブユニットの両方に対する、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0615】

IL - 2 R cリガンドは、ヒトIL - 2 R cサブユニットおよびヒトIL - 2 R cサブユニットのそれぞれに対する、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0616】

IL - 2 R cリガンドは、ヒトIL - 2 R cサブユニットおよびヒトIL - 2 R cサブユニットのそれぞれに対する、1 pM ~ 100 μM、10 pM ~ 10 μM、100 pM ~ 1 μM、0.001 μM ~ 1 μM、または0.01 μM ~ 1 μMの結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

10

【0617】

本開示によって提供されるIL - 2 R cリガンドは、ヒトIL - 2 R (CD25) サブユニットに対する、100 μM超、1 mM超、10 mM超、または100 mM超の結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

【0618】

IL - 2 R cリガンドは、ヒトIL - 2 R サブユニットに対するIL - 2 R cリガンドの結合親和性 (IC₅₀) よりも少なくとも10倍大きい、少なくとも50倍大きい、少なくとも100倍大きい、少なくとも500倍大きい、または少なくとも1,000倍大きい、ヒトIL - 2 R cサブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を示すことができる。

20

【0619】

配列番号268 ~ 配列番号376を有するアミノ酸配列は、本発明によるアミノ酸配列の範囲から除外される。他の点では、配列番号268 ~ 配列番号376のうちのいずれか1つを包含するアミノ酸配列の属または亜属では、配列番号268 ~ 配列番号376のアミノ酸配列は、その属または亜属の範囲内に含まれない。

30

40

50

【表 16 - 1】

配列番号 268	I S A G R W G D V G D L I P	
配列番号 269	G V Q S R W G D V G D L I P W	
配列番号 270	F P V P R W G D W G D L I E L	
配列番号 271	R W G D V G D L I G	
配列番号 272	R W G D V G D L I W	
配列番号 273	R W G D V G D L I G	
配列番号 274	R W G D V G D L I V	
配列番号 275	R W G D V G D L V S	10
配列番号 276	R W G D V G D L V M	
配列番号 277	R W G D V G D M V E	
配列番号 278	R Y G E V G D L L P	
配列番号 279	R W G D W G D L L P	
配列番号 280	R W G D W G D L I P	
配列番号 281	R W G D W G D L V A	
配列番号 282	R W G D W G D L V E	
配列番号 283	R W G D W G D L V W	
配列番号 284	R W G D W G D L V G	20
配列番号 285	R W G D V G D L V P	
配列番号 286	R W G D W G D M V V	
配列番号 287	W S G P G I L G E Y M	
配列番号 288	W D G P G L G E F F	
配列番号 289	W S G P G I L G E F M	
配列番号 290	W Y G P G I L G E Y M	
配列番号 291	W E G P G L G E Y M	
配列番号 292	W E G P G I L G E Y	
配列番号 293	I D C G V A T V G E L C	30
配列番号 294	I S C S E A G L G E L C	
配列番号 295	I D C S Q A M L G E L C	
配列番号 296	I D C S E A W L G E L C	
配列番号 297	I D C S E A A L G T L C	
配列番号 298	L D C S I A A L G E L C	
配列番号 299	L D C S E A I L G Q L C	
配列番号 300	L D C G E A I L G E L C	
配列番号 301	L D C R D A V L G E L C	
配列番号 302	M D C S E R A L G E L C	40

【表 1 6 - 2】

配列番号 303	M D C S Q A G L G E L C	
配列番号 304	M D C R E A A L G E L C	
配列番号 305	M D C W E A A L G E L C	
配列番号 306	M D C S E A L L G E L C	
配列番号 307	M D C Y D A R L G D L C	
配列番号 308	M D S S Q A A L G E L C	
配列番号 309	V D C S E A V L G Q L C	
配列番号 310	L D C S R A S L G E L C	10
配列番号 311	M D C S Q A G L G E L C	
配列番号 312	I D C S E A G L G E L C	
配列番号 313	I D C S E A A L G E L C	
配列番号 314	I N C S E A V I G Q L C	
配列番号 315	I D C S N A V V G Q L C	
配列番号 316	I D C S A A G L G E L C	
配列番号 317	L D C S N A G W G D L C	
配列番号 318	L D C S E A V L G E L C	
配列番号 319	L D C H L A V L G E L C	20
配列番号 320	L D C S V A V L G E L C	
配列番号 321	L D C S E A W L G H L C	
配列番号 322	M D C S Q A A L G D L C	
配列番号 323	M D C S W A W L G D L C	
配列番号 324	M D C S D A V L G D L C	
配列番号 325	M D C H E A A L G H L C	
配列番号 326	M D C S Q A V L G E L C	
配列番号 327	M D C S I R A L G E L C	
配列番号 328	T E C S E A G L W E L C	30
配列番号 329	T E C S E A G L W E L C	
配列番号 330	M D C R W A A L G E L C	
配列番号 331	M D C S K A A L G E L C	
配列番号 332	M D C S E A V L G E L C	
配列番号 333	M D C S I R A L G E L C	
配列番号 334	V D C S E A V L G Q L C	
配列番号 335	M D C S E R A L G E L C	
配列番号 336	I D C G V A T V G E L C	
配列番号 337	I D C S E A A L G E L C	40

【表 1 6 - 3】

配列番号 338	I N C S E A V I G D L C	
配列番号 339	I D C S Q A M L G E L C	
配列番号 340	I D C S E A V L G E L C	
配列番号 341	I D C S A A G L G E L C	
配列番号 342	I D C S E A A L G T L C	
配列番号 343	L D C S N A G V G D L C	
配列番号 344	L D C S I A A L G E L C	
配列番号 345	L D C S E A I L G Q L C	10
配列番号 346	L D C H L A V L G E L C	
配列番号 347	L D C S V A V L G E L C	
配列番号 348	L D C R D A V L G E L C	
配列番号 349	M D C S E R A L G E L C	
配列番号 350	M D C S Q A A L G D L C	
配列番号 351	M D C S V A V L G D L C	
配列番号 352	M D C R E A A L G E L C	
配列番号 353	M D C W E A A L G E L C	
配列番号 354	M D C H E A A L G H L C	20
配列番号 355	M D C S Q A V L G E L C	
配列番号 356	M D C Y D A R L G D L C	
配列番号 357	M D S S Q A A L G E L C	
配列番号 358	T E C S E A G L W E L C	
配列番号 359	M D C S E A V L G E L C	
配列番号 360	I S C S E A G L G E L C	
配列番号 361	M D C S Q A A L G D L C	
配列番号 362	M D C S Q A G L G E L C	
配列番号 363	I S C S E A G L G E L C	30
配列番号 364	I D C S N A V V G Q L C	
配列番号 365	L D C S E A V L G E L C	
配列番号 366	L D C G E A I L G E L C	
配列番号 367	L D C S E A V L G H L C	
配列番号 368	M D C S Q A G L C E L C	
配列番号 369	M D C S D A V L G D L C	
配列番号 370	M D C S E A L L G E L C	
配列番号 371	H C L D M G C T F P V W	
配列番号 372	A R S D Y G L G A I W P	40

【表 1 6 - 4】

配列番号 373	R A C R V M P C L P D L
配列番号 374	S G C G R E L G W C
配列番号 375	T Q E V Y Y S L L
配列番号 376	G T Q E A C F G L L

【0 6 2 0】

固形腫瘍は、正常な組織との代謝の差異を示す。固形腫瘍の糖分解代謝へのより大きな 50

依存性は、より酸性の腫瘍微小環境を産生する。例えば、固形腫瘍微小環境は、ほとんどの正常組織のpHよりも1pH～2pH低いpHを有することができる。このpHの差異を利用して、正常末梢組織における活性と比較して固形腫瘍における治療剤の活性を高めることができる。

【0621】

適切なpH選択的スクリーニング方法を使用して、より低いpHでIL-2に対してより大きな結合親和性を有し、中性pHでより弱い結合親和性を有するペプチドを同定することができる。IL-2アゴニストおよびアンタゴニストは、同定されたpH選択的ペプチドに基づいて構築することができる。これらのpH選択的アゴニストおよびアンタゴニストは、固形腫瘍を標的とする細胞毒性の増加を反映し、正常組織に対する毒性の低減を反映した強化された治療指標を示すことができる。

10

【0622】

酸性バイアス親和性選択は、固形腫瘍マイクロ環境と同等のpH<6.5で親和性が増加し、正常組織の親和性に同等の中性pH>7.0で親和性が低下した受容体リガンドを同定するために使用されている。これらのペプチドリガンドは、pH標的化およびpH選択的アンタゴニストおよびアゴニストを構築するための構成要素としての役割を果たすことができる。

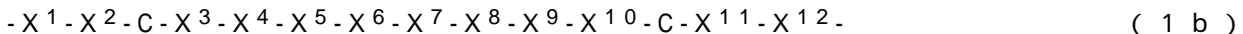
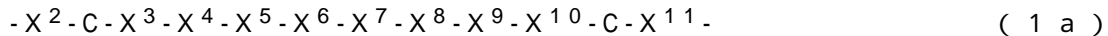
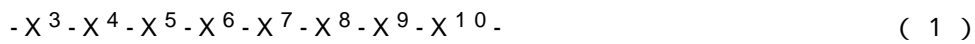
【0623】

本開示によって提供されるIL-2Rリガンドは、pH選択的IL-2Rリガンドを含むことができる。

20

【0624】

pH選択的IL-2Rリガンドは、式(1)のアミノ酸配列(配列番号1)、式(1a)のアミノ酸配列(配列番号2)、または式(1b)のアミノ酸配列(配列番号3)を含み得、



式中、X¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X²は、アミノ酸から選択することができ、X³は、アミノ酸から選択することができ、X⁴は、アミノ酸から選択することができ、X⁵は、アミノ酸から選択することができ、X⁶は、アミノ酸から選択することができ、X⁷は、アミノ酸から選択することができ、X⁸は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰は、アミノ酸から選択することができ、X¹¹は、アミノ酸から選択することができ、X¹²は、アミノ酸から選択することができる。

30

【0625】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、X¹は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X²は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X³は、アミノ酸から選択することができ、X⁴は、アミノ酸から選択することができ、X⁵は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁶は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁷は、極性中性または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁸は、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X⁹は、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹⁰は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹¹は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択することができ、X¹²は、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択することができる。

40

【0626】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、X¹は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、X²は、DおよびEから選択することができ、X³は、アミノ酸から選択することができ、X⁴は、アミノ酸から選択すること

50

ができ、 X^5 は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^6 は、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択することができ、 X^7 は、H、N、Q、S、T、Y、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^8 は、A、G、P、S、およびTから選択することができ、 X^9 は、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択することができ、 X^{10} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^{11} は、DおよびEから選択することができ、 X^{12} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができる。

【0627】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^1 は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^2 は、DおよびEから選択することができ、 X^3 は、アミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、Aであることができ、 X^6 は、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択することができ、 X^7 は、H、N、Q、S、T、Y、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^8 は、Gであることができ、 X^9 は、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択することができ、 X^{10} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができ、 X^{11} は、DおよびEから選択することができ、ならびに X^{12} は、I、L、M、V、F、W、およびYから選択することができる。

【0628】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドでは、 X^1 は、L、I、FおよびVから選択され得る。

【0629】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドでは、 X^2 は、DおよびEから選択され得る。

【0630】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^6 は、Q、E、およびDから選択され得る。

【0631】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^7 は、V、L、およびIから選択され得る。

【0632】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドでは、 X^9 は、E、D、およびQから選択され得る。

【0633】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^{10} は、L、V、I、およびYから選択され得る。

【0634】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドでは、 X^{11} は、DおよびEから選択され得る。

【0635】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドでは、 X^{12} は、L、I、およびFから選択され得る。

【0636】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^1 は、L、I、F、およびVから選択することができ、 X^2 は、DおよびEから選択することができ、 X^6 は、Q、E、およびDから選択することができ、 X^7 は、V、L、およびIから選択することができ、 X^9 は、E、D、およびQから選択することができ、 X^{10} は、L、V、I、およびYから選択することができ、 X^{11} は、DおよびEから選択することができ、 X^{12} は、L、I、およびFから選択することができる。

【0637】

式(1)～(1b)のpH選択的IL-2Rリガンドにおいて、 X^1 は、F、I、M

、および Y から選択することができ、 X^2 は、E、D、および R から選択することができ、 X^3 は、および アミノ酸から選択することができ、 X^4 は、アミノ酸から選択することができ、 X^5 は、A であることができ、 X^6 は、A、P、および Q から選択することができ、 X^7 は、I および V から選択することができ、 X^8 は、G であることができ、 X^9 は、E および Q から選択することができ、 X^{10} は、I、L、および V から選択することができ、 X^{11} は、E、D、および Q から選択することができ、 X^{12} は、I および L から選択することができる。

【0638】

pH 選択的 IL - 2R リガンドは、配列番号 400 ~ 配列番号 577 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【表 17 - 1】

配列番号 400	D H K T W S A D C R I A Q V G E L C Q L	
配列番号 401	R R I A Q C S K A Q V G E L C E L	
配列番号 402	G V K D G W E D C G I A Q V G E L C V L	
配列番号 403	E D C W M A Q V G Q L C D L	
配列番号 404	R T L E H V E P C R I A G L G E L C D L	
配列番号 405	E Y C Q M A Q L G D L C D L	
配列番号 406	H G T F A C S L A Q V G D L C E L F G N	
配列番号 407	F D C R F A Q L G G L C D L	10
配列番号 408	A K F F D C S F A P V G Y L C D L I V I	
配列番号 409	F E C R I A K V G E L C D L	
配列番号 410	F E C R T A P V G E L C D L W P W E L D	
配列番号 411	F E C W I A Q V G E L C D L	
配列番号 412	F E C W R A Q V G E L C D L	
配列番号 413	G D C R F A H L G D L C D L S G T S G A	
配列番号 414	F V V N E L G D C R F A Q L G E L C D L	
配列番号 415	G D C R I A E V G E L C D L	
配列番号 416	H D C W F A K L G E L C D L R Q M S F V	20
配列番号 417	H D C Y S A H V G E L C D L N E P D G K	
配列番号 418	H E C R F A Q V G E L C D L	
配列番号 419	H Q C R F A H V G E L C D L F V F E S Y	
配列番号 420	I D C R F A R L G Y L C D L Q T N E H M	
配列番号 421	K A C S I A Q V G D L C E I Y G F D D A	
配列番号 422	R Q S R M W K A C S L A H L G E L C D L	
配列番号 423	K D C R L A Y V G E L C D L N R S D T I	
配列番号 424	A T F K D C R S S D V G E L C D M T N M	
配列番号 425	K D C R T A L I G D L C D L T L H L G G	30
配列番号 426	K D C S I A Q V G E L C E F S R S G R T	
配列番号 427	Q D G A K L K E C R V A Q V G E L C E F	
配列番号 428	Q V L K N C R L A H I G E L C Y L S E R	
配列番号 429	R T M K Q C S I A Q V G E L C D L A V T	
配列番号 430	K S C A R A Q V G E L C Y I E G A E D A	
配列番号 431	M N Q K Y C K L A Q V G E L C D L S M D	
配列番号 432	L A C R A A Q V G Q L C D L	
配列番号 433	L A C R M A Q V G E L C D L	
配列番号 434	L A C W M A H V G Q L C E L E A H K V V	40

【表 17 - 2】

配列番号 435	L D C R F A L L G Q L C D L F F G Q R P	
配列番号 436	L D C R I A P L G E L C D M F I S A F N	
配列番号 437	L D C R M A Q V G D L C D L	
配列番号 438	S D V L D C R V A Q V G S L C E L Y E	
配列番号 439	L D C S K A D V G E L C D P W W S R L K	
配列番号 440	A W N P L V L D C S T S Q V G D L C E L	
配列番号 441	F S G P D W L E C R F A Q L G Q M C D L	
配列番号 442	L E C R L A H L G E L C D L	10
配列番号 443	L E C R L A R L G D L C Y L	
配列番号 444	L I M L E C R M A K L G E Y C Y F D A E	
配列番号 445	L E C R M A L V G D L C D L	
配列番号 446	L E C R S A Q M G D L C D L	
配列番号 447	L K C R M A R L G D L C D L D I G R N M	
配列番号 448	L L C R M A H L G E L C D L	
配列番号 449	L L C R N A Q V G Q I C D L M P F M L S	
配列番号 450	L L C S M A H V G E L C Y L L Q G T Q E	
配列番号 451	K E F L N C R I A Q V G E L C E M H Y E	20
配列番号 452	A K S K G E L N C R Y A H V G E L C E L	
配列番号 453	L Q C R L A Q L G E L C V F	
配列番号 454	L R C R M A Q V G D L C D L D R A W D W	
配列番号 455	L S C R M A L V G Q L C E L	
配列番号 456	L S C S I A Q V G E L C D L	
配列番号 457	L S C W V A H L G D L C D L E R D V K E	
配列番号 458	N D C R F A H L G E L C D L D L E R A R	
配列番号 459	A S G N D C R M A Q V G Q L C D L E W M	
配列番号 460	S W V N N C R M A Q V G E L C D L P N W	30
配列番号 461	T Y A K L V N Y C W T A Q L G E L C Y L	
配列番号 462	P D C S V A V L G E L C D L	
配列番号 463	G L N P M I P G C Q M A Q V G E L C E L	
配列番号 464	P Q C R T A L L G E L C E L	
配列番号 465	P Q C R T A Q V G E L C D L	
配列番号 466	K A G Q A C R I A H V G E L C D L N E T	
配列番号 467	Q A C R M A Q V G E L C D F Y G T P E S	
配列番号 468	L E F M W I Q D C G M A E V G E L C E L	
配列番号 469	Q D C K F A Q L W D L C D L	40

【表 17 - 3】

配列番号 470	D E M Q D C Q I A Q V G E L C D L G L E	
配列番号 471	E Y F S H D Q D C Q T A Q L G E L C K M	
配列番号 472	Q D C R F A Q L G D L C D L	
配列番号 473	Q D C R F A H L G E L C D L T E G Q W W	
配列番号 474	Q D C R F A H V G D I C D L	
配列番号 475	G I P Q D C R I A L V G E L C D L D I A	
配列番号 476	Q D C R K A N V G E L C Y L D W D S P T	
配列番号 477	Q D C R L A H L G D L C D L W S P R Q N	10
配列番号 478	R V F Q D C R L A L V G E L C E L V G P	
配列番号 479	S R S I R V Q D C R L A R V G D L C E L	
配列番号 480	Q D C R M A H L G E L C T L	
配列番号 481	Q D C R M A Q V G H L C D L	
配列番号 482	Q D C R M A Q V G E L C E L R G G D S S	
配列番号 483	S Y L Q D C R M A Q V G Q L C D L N D S	
配列番号 484	N Q F Q D C R R A L V G Q L C D M Y S K	
配列番号 485	A V K R F R Q D C R T A P V G T L C D L	
配列番号 486	Q D C R T A P V G D L C D I M G E D V L	20
配列番号 487	W T W Q D C S L A Q V G D L C D I G K K	
配列番号 488	Q D C W M A Q L G E L C D L F S D H K V	
配列番号 489	P G V Q D C X I A H X G E L C E F V W N	
配列番号 490	S W G E L L Q E C R F A H L G E L C S L	
配列番号 491	W G R Q E C R F A N V G D L C D V S N Y	
配列番号 492	A V N Q E C R F A R L G E L C V L K N I	
配列番号 493	N Q V Q E C R I A Q L G D L C E M Y Q S	
配列番号 494	V L E V L R Q E C R M A Q V G E L C D L	
配列番号 495	S V W Q E C S M A Q V G D L C E L H I G	30
配列番号 496	K I R R D S Q G C E I A Q V G E L C E L	
配列番号 497	Q G C W M A Q L G E L C D L S V Q E Y L	
配列番号 498	Q I C Q T A L V G E L C D L I A D V V T	
配列番号 499	W P M S Q F Q K C A T A Q V G E L C E L	
配列番号 500	F I A Q K C R L A K V G E L C D L G Y S	
配列番号 501	N L R Q N C R D A P V G E L C D L E W I	
配列番号 502	Q N C R F A Q L G Q L C D L	
配列番号 503	Q N C S T A K V G E L C D L L M E G T E	
配列番号 504	Q P C R M A H L F E L C D L	40

【表 1 7 - 4】

配列番号 505	Q P C R N A H L G Q L C D L Q T W T N S	
配列番号 506	G Y E P I M R A C R N A Q V G D L C D L	
配列番号 507	V T G W T Y R D C R I A N V G D L C E L	
配列番号 508	Y Q K G Y S R E C S T A Q L G E L C D L	
配列番号 509	G A K G R L R E C Y M A Q V G E L C D L	
配列番号 510	R G C E T A Q V G E L C D E D M W H D R	
配列番号 511	S D C R I A R V G E L C D L L S D E G K	
配列番号 512	S D C R L A Q V G Q L C D R R R F R G V	10
配列番号 513	L Y V V R N S D C R M A N V G E L C D L	
配列番号 514	E K S S D C R N A Q V G E L C D L	
配列番号 515	S D C S V A N V G D L C N L	
配列番号 516	N R L S F S S E C R L A Q V G E L C D L	
配列番号 517	S G C R F A H L G E L C D L	
配列番号 518	T D C R M A Q V G E L C Y L	
配列番号 519	T N C R L A H V G D L C D L	
配列番号 520	W Q R G Q G T Q C R F A L V G E L C D L	
配列番号 521	L K K Y R H V A C R M A V V G E L C D L	20
配列番号 522	P M G M D P V A C R T A Q V G Q L C D L	
配列番号 523	V D C R Q A Q V G D L C E L S D E E I S	
配列番号 524	V D C W I A Q L G E L C E L E D G R R Q	
配列番号 525	M W I G H A V E C R F A H V G D L C D L	
配列番号 526	V L C R I A Q V G Q L C E L	
配列番号 527	V M C R T A Q V G E L C D I	
配列番号 528	V N C R Q A Q V G D L C D F E G I M S D	
配列番号 529	V N C S I A K L G E L C Y V	
配列番号 530	W E C R W A Q V G D L C D L	30
配列番号 531	W Q C R W A Q V G E L C D L S S E N D N	
配列番号 532	W Y C W M A Q I G E L C D L	
配列番号 533	Y Q C S I A R L G E L C D L	
配列番号 534	Y A C R F A H V G D L C D L	
配列番号 535	E Q T R S G Y A C R T A Q V G E L C D L	
配列番号 536	Y D C Q K A Q L G E L C D L R Y S V R D	
配列番号 537	Y D C E M A Q V G E L C D L	
配列番号 538	D S Q Y K Y Y D C G R A Q L G E L C E L	
配列番号 539	Y D C R F A H L G D L C D L	40

【表 17 - 5】

配列番号 540	Y D C R F A H L G D L C D L	
配列番号 541	Y D C R F A H L G D L C D L	
配列番号 542	Y D C R F A Q V G Q L C D I	
配列番号 543	Y D C R I A Q V G Q L C D L	
配列番号 544	Y D C R I A Q V G E L C D L	
配列番号 545	Y D C R I A Q V G D L C D L I S N S N R	
配列番号 546	M N D Y D C R I A R M G E L C D L L L D	
配列番号 547	Y D C R L A R L G D L C D L R V L G V E	10
配列番号 548	Y D C R M A K V G D L C D L W S V W G R	
配列番号 549	I S Q H R N Y D C R M A Q L G E L C D L	
配列番号 550	Y D C R S A P V G E L C D L V P K D W A	
配列番号 551	T W A Y D C R T A E V G E L C D L P V Q	
配列番号 552	T I I Y D C R T A Q L G E L C E I N Y D	
配列番号 553	Y D C R V A H V G E L C D L P F V G R A	
配列番号 554	L S V Y D C S K A R L G E L C D L V L E	
配列番号 555	D G Y D Y W Y D C T M A Y V G E L C D F	
配列番号 556	T G K Y D C W K A M V G E L C D L R V M	20
配列番号 557	M K Y Y E C R F A P L G E L C E L G V I	
配列番号 558	Y E C R I A Q V G E L C D L	
配列番号 559	N H W Y E C R I A Q V G E V C D L	
配列番号 560	Y E C R L A H V G D L C D L	
配列番号 561	Y E C R M A N V G E L C D I	
配列番号 562	Y E C R N A Q V G D L C D L G S Y V G N	
配列番号 563	V E E Y F C R I A H L G E L C D L G L K	
配列番号 564	T S S Y F C R M A E L F H L C D L E E S	
配列番号 565	K G G Y G C R F A R L G E L C D L D S T	30
配列番号 566	Y L C Q V A G V G E L C D L E E S G R N	
配列番号 567	F E E Y N C R F A R L G E L C D M G S Q	
配列番号 568	G R F Y P C N M A Q V G E L C E L M E Y	
配列番号 569	Y P C R M A D V G E L C D L	
配列番号 570	L L S Y P C R M A Q V G E L C D I A M K	
配列番号 571	Y Q C R F A L V G Q L C D L	
配列番号 572	Y Q C R L A H L G E L C D L	
配列番号 573	Y Q C R M A Q V G E L C D L	
配列番号 574	G I D E D W Y S C W I A E V G E L C D L	40

【表 17 - 6】

配列番号 575	Y W C R M A P V G E L C D L P G T V L
配列番号 576	Y W C S V A K V G E L C D L
配列番号 577	H G L Y Y C R T A H L G E L C D L Q S I

【0639】

pH 6.0 と比較して pH 7.5 で IL-2R 受容体に対する結合が 15% を超える減少を示す pH 選択的 IL-2R リガンドとしては、配列番号 400、402 ~ 405 50

、 407、409、410、411、413、415、416、418、419、420
 、 421、423、425～432、436、438～440、442～446、448
 、 450、452、453～456、459～461、463～468、470、471
 、 473～477、479、481～486、489、491、493～496、498
 ～507、510～519、521～524、526～531、534～537、543
 、 545～548、550、551、558～564、566、568～573、および
 575が挙げられ、pH選択的結合は実施例9～12に記載されるように決定される。

【0640】

pH6.0と比較してpH7.5でIL-2R受容体に対する結合が50%を超える減少を示すpH選択的IL-2Rリガンドとしては、配列番号400、404～405
 10
 、 407、409、410、413、415、420、426、431、432、438
 ～440、442、444～446、450、452、453、455、459、464
 ～467、473～475、479、480、482～484、486、489、493
 、 496、498、502、504、510～514、516～519、521～523
 、 527～530、537、543、545～547、550、558～564、571
 ～573、および575が挙げられ、pH選択的結合は実施例9～12に記載されるよう
 に決定される。

【0641】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、pH6.0と比較してpH7.5での
 IL-2R受容体に対する結合の99%超の減少、pH6.0と比較してpH7.5で
 20
 のIL-2R受容体に対する結合の90%超、80%超、70%超、60%超、50%
 超、40%超、30%超、20%超、または10%超の減少を示し得、pH選択的結合は
 、実施例9～12に記載されるように決定される。

【0642】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、5～30アミノ酸を含むことができる
 。

【0643】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、pH6.0で、ヒトIL-2Rサブ
 ユニットに対する、1pM～100μMの結合親和性を示すことができる。

【0644】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、pH6.0で、ヒトIL-2Rサブ
 ユニットに対する、0.1μM～50μMの結合親和性を示すことができる。
 30

【0645】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、pH6.0で、ヒトIL-2Rサブ
 ユニットに対する、100μM未満の結合親和性を示すことができる。

【0646】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、pH6.0で、哺乳動物IL-2R
 サブユニットに対する、100μM未満の結合親和性を示すことができる。

【0647】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、ヒトIL-2Rサブユニットおよび
 ヒトIL-2Rcサブユニットの各々に対する、100μM未満の結合親和性を示すこ
 とができる。
 40

【0648】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、ヒトIL-2R(CD25)サブユ
 ニットに対する、100μM超の結合親和性を示すことができる。

【0649】

pH選択的pH選択的IL-2Rリガンドは、ヒトIL-2Rサブユニットに対す
 るIL-2Rリガンドの結合親和性よりも少なくとも10倍高い、ヒトIL-2Rサ
 ブユニットに対する結合親和性を示すことができる。

【0650】

適切な pH 選択的スクリーニング方法を使用して、より低い pH で IL - 2 に対してより大きな結合親和性を有し、中性 pH でより弱い結合親和性を有するペプチドを同定することができる。IL - 2 アゴニストおよびアンタゴニストは、同定された pH 選択的ペプチドに基づいて構築することができる。これらの pH 選択的アゴニストおよびアンタゴニストは、固形腫瘍を標的とする細胞毒性の増加を反映し、正常組織に対する毒性の低減を反映した強化された治療指標を示すことができる。

【 0 6 5 1 】

酸性バイアス親和性選択は、固形腫瘍マイクロ環境と同等の pH < 6 . 5 で親和性が増加し、正常組織の親和性に同等の中性 pH > 7 . 0 で親和性が低下した受容体リガンドを同定するために使用されている。これらのペプチドリガンドは、pH 標的化および pH 選択的アンタゴニストおよびアゴニストを構築するための構成要素としての役割を果たすことができる。

10

【 0 6 5 2 】

本開示によって提供される特定の IL - 2 R リガンドは、10 μ M 未満の IL - 2 R サブユニットに対する結合親和性、および 100 μ M 超の IL - 2 R c サブユニットに対する結合親和性 (IC ₅₀) を示す。

【 0 6 5 3 】

IL - 2 R リガンドの特定のファミリーは、IL - 2 R リガンドの特定の他のファミリーと競合的に IL - 2 R サブユニットに結合し、IL - 2 R リガンドの他のファミリーと非競合的に結合し、また IL - 2 と非競合的に結合し、IL - 2 R c サブユニットへの検出可能な結合がない。

20

【 0 6 5 4 】

IL - 2 R サブユニットの特異的結合部位は、配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 808、および 1028 ~ 1043 のアミノ酸配列を有する IL - 2 R リガンド群の特定の IL - 2 R リガンドが、IL - 2 R リガンド群内の他の IL - 2 R リガンドの各々と結合部位に競合的に結合し、配列番号 1044 のアミノ酸配列を有する IL - 2 R リガンドが、IL - 2 R リガンド群と結合部位に対する結合について競合せず、IL - 2 が、IL - 2 R リガンド群と結合部位に対する結合について競合しない結合部位として定義することができる。

【 0 6 5 5 】

IL - 2 R リガンド群 (配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 808、および 1028 ~ 1043) の特定の IL - 2 R リガンドは、IL - 2 R サブユニットに対する 100 μ M 未満の結合親和性 (IC ₅₀) を有し、IL - 2 R c に対する結合親和性 (IC ₅₀) が検出可能な結合を有しない。

30

【 0 6 5 6 】

配列番号 224 のアミノ酸配列を有する IL - 2 R c リガンドは、結合部位への結合について IL - 2 R リガンドの群と競合しない。

【 0 6 5 7 】

IL - 2 R リガンド群 (配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 808、および 1028 ~ 1043) は、配列番号 58、83、142、169、170、1033、および 663 のアミノ酸配列を有する IL - 2 R リガンド群を含み得る。

40

【 0 6 5 8 】

IL - 2 R リガンドのこの IL - 2 R 結合部位は、例えば、実施例 20 に記載される競合結合アッセイを使用して特徴付けることができる。

【 0 6 5 9 】

本開示によって提供される特定の IL - 2 R c リガンドは、100 μ M 未満の IL - 2 R c サブユニットに対する結合親和性、および 100 μ M 超の IL - 2 R サブユニットに対する結合親和性 (IC ₅₀) を示す。

【 0 6 6 0 】

IL - 2 R c リガンドの特定のファミリーは、IL - 2 R c リガンドの特定の他の

50

ファミリーと競合的に I L - 2 R c サブユニットに結合し、I L - 2 R c リガンドの他のファミリーと非競合的に結合する。

【0661】

I L - 2 R c サブユニットの特異的結合部位は、配列番号 194 ~ 210、904 ~ 913、211 ~ 233、914 ~ 920、234 ~ 245、246 ~ 254、921 ~ 922、265 ~ 267、および 932 ~ 940 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R c リガンドの群が、I L - 2 R c リガンドの群内の他の I L - 2 R c リガンドのそれぞれと競合的に結合し、配列番号 948 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R c リガンドが、I L - 2 R c リガンドの群と結合部位に対する結合について競合しない結合部位として定義することができる。

10

【0662】

I L - 2 R c リガンドの群の特定の I L - 2 R c リガンド (配列番号 194 ~ 210、904 ~ 913、211 ~ 233、914 ~ 920、234 ~ 245、246 ~ 254、921 ~ 922、265 ~ 267、および 932 ~ 940) は、I L - 2 R c サブユニットに対する 100 μM 未満の結合親和性 (IC₅₀) を有し、I L - 2 R サブユニットに対する 100 μM 超の結合親和性 (IC₅₀) を有する。

【0663】

配列番号 58 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R リガンドは、結合部位への結合について I L - 2 R c リガンドの群と競合しない。

【0664】

I L - 2 R c リガンド群は、配列番号 198、202、224、236、248、および 266 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R c リガンド群を含むことができる。

20

【0665】

これらの I L - 2 R c リガンドのこの I L - 2 R 結合部位は、例えば、実施例 20 に記載される競合結合アッセイを使用して特徴付けることができる。

【0666】

配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 80、または 1028 ~ 1043 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R リガンドを含む本開示によって提供される化合物は、I L - 2 R サブユニット上の特異的結合部位に結合することができ、配列番号 194 ~ 210、904 ~ 913、211 ~ 233、914 ~ 920、234 ~ 245、246 ~ 254、921 ~ 922、265 ~ 267、または 932 ~ 940 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R c リガンドを含む本開示によって提供される化合物は、I L - 2 R c サブユニット上の特異的結合部位に結合することができる。

30

【0667】

本開示によって提供される患者の疾患を治療する方法は、患者に、治療有効量の、配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 80、もしくは 1028 ~ 1043 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R リガンド、および / または配列番号 194 ~ 210、904 ~ 913、211 ~ 233、914 ~ 920、234 ~ 245、246 ~ 254、921 ~ 922、265 ~ 267、もしくは 932 ~ 940 のアミノ酸配列を有する I L - 2 R c リガンドを含む化合物を投与することを含むことができる。

40

【0668】

本開示によって提供される患者における疾患の治療方法は、治療有効量の I L - 2 R の特異的結合部位および / または I L - 2 R c サブユニットの特異的結合部位に結合する化合物を患者に投与することを含むことができる。

【0669】

本開示によって提供される方法は、I L - 2 R の特異的結合部位および / または I L - 2 R c サブユニットの特異的結合部位と相互作用するリガンドまたは化合物を提供することによって、I L - 2 R の活性を調節する方法を含む。

【0670】

本開示によって提供される患者の疾患を診断する方法は、有効量の I L - 2 R の特異

50

的結合部位および/またはIL-2R α サブユニットの特異的結合部位に結合するリガンドまたは化合物を患者に投与することを含む。

【0671】

本開示によって提供されるペプチドは、例えば、標準的な固相技術を使用することによって、当該技術分野で既知である方法によって合成することができる。標準的な方法としては、排他的固相合成、部分的固相合成方法、断片縮合、古典的な溶液合成、さらには組換えDNA技術が挙げられる。固相では、ペプチドのC末端から α -アミノ保護樹脂を使用して合成を開始することができる。好適な出発物質は、例えば、必要な α -アミノ酸をクロロメチル化樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、またはベンズヒドリルアミン樹脂に結合することによって調製することができる。本開示によって提供されるペプチドは、例えば、重炭酸セシウム触媒を用いて、 α -アミノ保護アミノ酸をクロロメチル化樹脂にカップリングすることによって調製することができる。初期カップリング後、 α -アミノ保護基は、室温で有機溶媒中のトリフルオロ酢酸(TFA)または塩酸(HCl)溶液を含む試薬の選択によって除去することができる。

10

【0672】

α -アミノ保護基は、ペプチドの段階的合成の技術分野において有用であることが知られているものである。ホルミル、トリフルオロアセチル、およびアセチル等のアシル型保護基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換Cbz等の芳香族ウレタン型保護基、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、イソプロピルオキシカルボニル、およびシクロヘキシルオキシカルボニル等の脂肪族ウレタン保護基、ならびにベンジルおよびトリフェニルメチル等のアルキル型保護基が含まれる。BocおよびFmocは、好ましい保護基である。側鎖保護基は、カップリング中に無傷のままであり、アミノ末端保護基の脱保護中またはカップリング中に分割されない。側鎖保護基は、最終ペプチドの合成が完了した時点で、標的ペプチドを変化させない反応条件下で除去可能でなければならない。

20

【0673】

Tyrに好適な側鎖保護基としては、テトラヒドロピラニル、tert-ブチル、トリチル、ベンジル、Cbz、Z-Br-Cbz、および2,5-ジクロロベンジルが挙げられる。Aspに好適な側鎖保護基としては、ベンジル、2,6-ジクロロベンジル、メチル、エチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。ThrおよびSerに好適な側鎖保護基としては、アセチル、ベンゾイル、トリチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、2,6-ジクロロベンジル、およびCbzが挙げられる。ThrおよびSerの側鎖保護基は、ベンジルである。Argに好適な側鎖保護基としては、ニトロ、トシル(Tos)、Cbz、アダマンチルオキシカルボニルメシトイルスルホニル(Mts)、またはBocが挙げられる。Lysに好適な側鎖保護基としては、Cbz、2-クロロベンジルオキシカルボニル(2-ClCbz)、2-プロモベンジルオキシカルボニル(2-BrCbz)、Tos、またはBocが挙げられる。

30

【0674】

α -アミノ保護基の除去後、残りの保護アミノ酸は、所望の順序で段階的に結合することができる。過剰な各保護アミノ酸は、一般に、溶液中のジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の適切なカルボキシル基活性化剤と共に、例えば、塩化メチレン(CH₂Cl₂)、ジメチルホルムアミド(DMF)混合物中で使用される。

40

【0675】

所望のアミノ酸配列が完了した後、所望のペプチドは、ペプチドを樹脂から切断するだけでなく、残存する側鎖保護基を切断するトリフルオロ酢酸またはフッ化水素(HF)などの試薬で処理することによって樹脂支持体から分離することができる。クロロメチル化樹脂を使用する場合、フッ化水素処理は、遊離ペプチド酸の形成をもたらす。ベンズヒドリルアミン樹脂を使用する場合、フッ化水素処理により遊離ペプチドアミドが直接得られる。代替的に、クロロメチル化樹脂を用いる場合、側鎖保護ペプチドは、所望の側鎖保護アミドを得るためにアンモニアで、または側鎖保護アルキルアミドもしくはジアルキルア

50

ミドを得るためにアルキルアミンで、ペプチド樹脂を処理することによって分離することができる。次いで、フッ化水素で処理することによって、側鎖保護を通常の様式で除去して、遊離アミド、アルキルアミド、またはジアルキルアミドを得る。これらの固相ペプチド合成手順は当該技術分野で周知であり、そのような活性を有するペプチドの最小サイズを決定するために使用することができるだけでなく、1つ、2つ、またはそれ以上の残基において好ましいモチーフ（またはそのモチーフの最小サイズ）とは異なるペプチド群を形成する全てのペプチドを作製することもできる。次いで、個々のペプチドをIL-2Rサブユニットおよび/またはIL-2R γ サブユニットに結合する能力についてスクリーニングすることができる。ペプチド合成方法を使用して、本開示によって提供される全てのペプチド化合物の短縮化類似体および欠失類似体、ならびに短縮化類似体および欠失類似体の組み合わせを合成することもできる。

10

【0676】

これらの手順はまた、本発明の化合物のうちのいずれかの1つ、2つ、またはそれ以上の位置で、20個の天然に存在する遺伝子コードされたアミノ酸以外のアミノ酸が置換されているペプチドを合成するために使用することもできる。例えば、ナフチルアラニンは、トリプトファンに置換され得、合成を促進する。本発明のペプチドに置換可能な他の合成アミノ酸としては、L-ヒドロキシプロピル、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニル、L-d-ヒドロキシリシルおよびD-d-メチルアラニル等のdアミノ酸、L-a-メチルアラニル、bアミノ酸、およびイソキノリルが挙げられる。D-アミノ酸および天然に存在しない合成アミノ酸もまた、本開示によって提供されるペプチドに組み入れることができる。

20

【0677】

20個の遺伝子コードされたアミノ酸（またはDアミノ酸）の天然に存在する側鎖は、他の側鎖、例えば、アルキル、低級アルキル、環状4-、5-、6-、~7員アルキル、アミド、アミド低級アルキル、アミドジ（低級アルキル）、低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、およびそれらの低級エステル誘導体、ならびに4-、5-、6-、~7員複素環式等の基で置き換えることができる。例えば、プロリン残基の環サイズが5員から4員、6員、または7員に変化するプロリン類似体を用いることができる。環式基は、飽和または不飽和であり得、不飽和の場合、芳香族または非芳香族であり得る。

【0678】

環式基は、飽和または不飽和であり得、不飽和の場合、芳香族または非芳香族であり得る。複素環基は、例えば、1つ以上の窒素、酸素、および/または硫黄ヘテロ原子を含有し得る。そのような基の例には、フラザニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル（例えば、モルホリノ）、オキサゾリル、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、ピペリジル（例えば、1-ピペリジル、およびピペリジノ）、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル）、ピロリニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル（例えば、チオモルホリノ）、ならびにトリアゾリルが含まれる。これらの複素環基は置換されていても非置換でもよい。基が置換されている場合、置換基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、酸素、または置換もしくは非置換のフェニルであり得る。

30

40

【0679】

本開示によって提供されるペプチドは、例えば、リン酸化によって、および当該技術分野で既知の他の方法によって修飾され得る。したがって、本開示のペプチドはまた、類似の生物活性を有するペプチド模倣物を調製する基礎としての役割を果たすことができる。

【0680】

対応するペプチドと同じまたは類似の所望の生物活性を有するが、加水分解およびタンパク質分解に対する溶解性、安定性、および感受性に関してペプチドよりも有利な活性を有するペプチド模倣物を構築するための様々な技術が利用可能である。以下は、N末端ア

50

ミノ基、C末端カルボキシル基で修飾されたペプチド模倣物の調製方法、および/またはペプチド内のアミド結合のうちの一つ以上を非アミド結合に変更する方法を説明する。二つ以上のそのような修飾は、一つのペプチド模倣構造で結合することができる(例えば、C末端カルボキシル基での修飾およびペプチド内の二つのアミノ酸間の-C₂H₂-カルバメート結合の含有)。

【0681】

ペプチドは、遊離物として合成することができ、または対応するアミドまたはエステルとして調製することができる。ペプチドのアミノ末端および/またはカルボキシ末端は、修飾することもできる。アミノ末端修飾としては、メチル化(すなわち、-NHCH₃または-NH(CH₃)₂)、アセチル化、カルボベンゾイル基の付加、またはRCOO-

10

【0682】

C末端カルボキシル基が-C(O)OR等のエステルで置き換えられるペプチド模倣物の調製において、ペプチド酸の調製に使用される樹脂を用い、側鎖保護ペプチドを塩基およびメタノール等の適切なアルコールで切断する。次いで、フッ化水素で処理することによって、側鎖保護基を通常の様式で除去して、所望のエステルを得ることができる。

20

【0683】

C末端カルボキシル基がアミド-C(O)NR³R⁴で置換されているペプチド模倣物の調製において、ペプチド合成のための固体支持体としてベンズヒドリルアミン樹脂が使用される。合成が完了すると、ペプチドを支持体から放出するためのフッ化水素処理により、遊離ペプチドアミドが直接得られる(すなわち、C末端は-C(O)NH₂である)。代替的に、側鎖保護ペプチドを支持体から切断するアンモニアとの反応と組み合わせてペプチド合成中にクロロメチル化樹脂を使用すると、遊離ペプチドアミドが得られ、アルキルアミンまたはジアルキルアミンとの反応により、側鎖保護アルキルアミドまたはジアルキルアミドが得られる(すなわち、C末端は、-C(O)NR¹R²であり、式中、RおよびR¹は、上記で定義した通りである)。次いで、フッ化水素で処理することによって、側鎖保護を通常の様式で除去して、遊離アミド、アルキルアミド、またはジアルキルアミドを得ることができる。

30

【0684】

C末端カルボキシル基またはC末端エステルは、それぞれ、N末端アミノ基を有するカルボキシル基またはエステルの-OHまたはエステル(-OR)の内部置換によって環化を誘導して、環状ペプチドを形成することができる。例えば、合成および切断してペプチド酸を得た後、遊離酸は、溶液中、例えば塩化メチレン(CH₂Cl₂)、ジメチルホルムアミド(DMF)混合物中のジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の適切なカルボキシル基活性化剤によって活性化エステルに変換される。次いで、環状ペプチドは、N末端アミンによる活性化エステルの内部置換によって形成することができる。

40

【0685】

ペプチドは、プロテアーゼに対する感受性を低下させるか、またはペプチドの立体配座を制限するために、末端アミノまたはカルボキシル基が存在しないように、ペプチドを環化することができるか、またはペプチドの末端にデスアミノまたはデスカルボキシ残基を組み込むことができる。ペプチドのC末端官能基としては、例えば、アミド、アミド低級アルキル、アミドジ(低級アルキル)、低級アルコキシ、ヒドロキシ、およびカルボキシ、ならびにそれらの低級エステル誘導体、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0686】

50

本開示によって提供されるペプチド化合物は、同様の生物活性を有する非ペプチド化合物の構造モデルとしても機能することができる。当業者は、特定のペプチド化合物と同じまたは類似の所望の生物活性を有するが、例えば、加水分解およびタンパク質分解に対する溶解性、安定性、および感受性に関してペプチド化合物よりも好ましい活性を有する化合物を構築するために様々な技術が利用可能であることを認識する。これらの技術は、ペプチド骨格を、ホスホネート、アミデート、カルバメート、スルホンアミド、二次アミン、およびN-メチルアミノ酸からなる骨格で置き換えることを含む。

【0687】

ペプチジル結合 - C(O)NH - のうちの1つ以上を有するペプチド模倣物は、 - CH₂ - カルバメート結合、ホスホネート結合、 - CH₂ - スルホンアミド結合、尿素結合、二級アミン(- CH₂NH -)結合、またはアルキル化ペプチジル結合 - C(O)NR⁶ - (式中、R⁶は、C₁₋₆アルキルである)としての結合によって置き換えることができ、合成中の適切な時点でアミノ酸試薬に対して適切に保護されたアミノ酸類似体を置き換えることによって、従来のペプチド合成中に調製することができる。

10

【0688】

好適な試薬としては、例えば、アミノ酸のカルボキシル基が、上記結合の1つを形成するのに好適な部分で置き換えられているアミノ酸類似体が挙げられる。例えば、ペプチド中の - C(O)NR - が - CH₂ - カルバメート結合(- CH₂OC(O)NR -)に置き換えられ得る場合、好適に保護されたアミノ酸のカルボキシル(- COOH)基は、まず - CH₂OH基に還元され、次いで従来の方法によって - OC(O)Cl官能基またはパラニトロカーボネート - OC(O)O - C₆H₄ - p - NO₂官能基に変換される。そのような官能基のいずれかと、固体支持体上に見出される部分的に作製されたペプチドのN末端上の遊離アミンまたはアルキル化アミンとの反応は、 - CH₂OC(O)NR - 結合の形成をもたらす。同様に、ペプチド中のアミド結合は、ホスホネート結合に置き換えられ得る。

20

【0689】

ペプチド中のアミド結合を - CH₂ - スルホンアミド結合に置き換えることは、適切に保護されたアミノ酸のカルボキシル(- COOH)基を - CH₂OH基に還元することによって達成することができ、次いで、ヒドロキシル基を従来の方法によってトシル基等の適切な脱離基に変換する。トシル化誘導体と、例えば、チオ酢酸との反応は、加水分解および酸化塩素化が後に続き、そうでなければ適切に保護されたアミノ酸のカルボキシル基を置き換える - CH₂ - S(O)₂Cl官能基を提供する。ペプチド合成におけるこの適切に保護されたアミノ酸類似体の使用は、ペプチド内のアミド結合を置き換え、それによってペプチド模倣物を提供する - CH₂S(O)₂NR - 結合を含むことを提供する。ペプチド内のアミド結合を尿素結合で置き換えることは、同様の方法を使用して達成することができる。

30

【0690】

- CH₂NH - 結合がペプチド内のアミド結合を置き換える二次アミン結合は、例えば、アミド結合のカルボニル結合が従来の方法によってCH₂基に還元された適切に保護されたジペプチド類似体を用いることによって調製することができる。例えば、ジグリシンの場合、アミドのアミンへの還元は、脱保護H₂NCH₂CH₂NHCH₂COOHの後にもたらされ、次いで、次のカップリング反応でN保護形態で使用される。ジペプチド内のアミド結合のカルボニル基の還元によるそのような類似体の調製は、当該技術分野で既知である。

40

【0691】

適切に保護されたアミノ酸類似体は、対応するアミノ酸と同様の方法で、従来のペプチド合成で使用することができる。例えば、典型的には、約3当量の保護アミノ酸類似体が、この反応に用いられ得る。塩化メチレンまたはDMF等の不活性有機希釈剤が用いられ、酸が反応副生成物として生成される場合、反応溶媒は典型的には、反応中に生成された酸を除去するために過剰量の三級アミンを含有する。1つの特に好ましい三級アミンは、

50

典型的には約10倍過剰で用いられるジイソプロピルエチルアミンである。反応は、非ペプチジル結合を有するアミノ酸類似体のペプチド模倣体への組み込みをもたらす。そのような置換は、ペプチド内のアミド結合がゼロから全て非アミド結合に置き換えられているように、所望に応じて繰り返すことができる。

【0692】

本開示によって提供されるペプチドは、プロテアーゼに対する感受性を低下させるか、またはペプチドの立体配座を制限するために、末端アミノまたはカルボキシル基が存在しないように、環化することができるか、またはペプチドの末端にデサミンまたはデカルボキシ残基を組み込むことができる。本発明の化合物のC末端官能基には、アミド、アミド低級アルキル、アミドジ（低級アルキル）、低級アルコキシ、ヒドロキシ、およびカルボキシ、ならびにそれらの低級エステル誘導体、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

【0693】

本開示によって提供されるペプチドは、システインのチオール基間の分子内ジスルフィド結合を有する環化形態で存在することができる。あるいは、システインのチオール基間の分子間ジスルフィド結合を生成して、二量体（またはより高いオリゴマー）化合物を得ることができる。システイン残基のうちの一つ以上は、ホモシステインで置換されてもよい。硫黄のうちの一つは、硫黄の代わりにCH₂基または他のアイソスターによって置き換えられ得る。これらの類似体は、分子内または分子間置換を介して作製され得る。当業者であれば、この置換は、上記に示されるα-アミノ-g-酪酸誘導体およびホモシステインの他のホモログを使用しても生じ得ることを容易に理解するであろう。

20

【0694】

代替的に、ペプチドのアミノ末端を置換酢酸でキャップすることができ、置換基は、-ハロ酢酸、例えば、-クロロ酢酸、-プロモ酢酸、または-ヨード酢酸等の脱離基である。本開示によって提供されるペプチドは、システインまたはホモシステイン残基の硫黄による脱離基の置換を介して環化または二量体化することができる。

【0695】

IL-2Rアゴニスト、ならびにIL-2Rリガンドおよび/またはIL-2Rcリガンドを含む化合物は、例えば、合成ペプチド、ペプチドの別のペプチドもしくはタンパク質へのコンジュゲート、組換え融合タンパク質、または一本鎖ペプチドであり得る。

30

【0696】

IL-2Rアゴニスト化合物は、本開示によって提供されるIL-2Rリガンド、本開示によって提供されるIL-2Rcリガンド、または本開示によって提供されるIL-2Rリガンドと本開示によって提供されるIL-2Rcリガンドの両方を含むことができる。

【0697】

IL-2Rアゴニスト化合物は、配列番号1~193、578~903、もしくは1028~1050のIL-2Rリガンドなどの本開示によって提供されるIL-2Rリガンド、配列番号194~267もしくは904~1027のIL-2Rcリガンドなどの本開示によって提供されるIL-2Rcリガンド、または本開示によって提供されるIL-2Rリガンドと本開示によって提供されるIL-2Rcリガンドの両方を含むことができる。

40

【0698】

本開示によって提供されるペプチドは、IL-2RリガンドまたはIL-2Rcリガンドおよび追加のアミノ酸を含むことができる。

【0699】

追加のアミノ酸は、IL-2RリガンドもしくはIL-2RcリガンドのC末端、IL-2RリガンドもしくはIL-2RcリガンドのN末端、またはIL-2RリガンドもしくはIL-2RcリガンドのC末端とN末端の両方に結合することができる。

50

【0700】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含むペプチドは、例えば、10～50アミノ酸、10～40アミノ酸、10～30アミノ酸、または15～25アミノ酸を含むことができる。

【0701】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含むペプチドは、例えば、5～300アミノ酸、10～200アミノ酸、または10～100アミノ酸を含むことができる。

【0702】

IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含むペプチドは、それぞれのヒトIL-2サブユニットに対して、それぞれのIL-2Rリガンド単独と少なくとも実質的に同じ結合親和性(IC₅₀)を有することができる。 10

【0703】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、コンジュゲートであり得る。

【0704】

コンジュゲートは、1つ以上のIL-2R リガンド、1つ以上のIL-2R cリガンド、またはそれらの組み合わせを含むことができる。

【0705】

コンジュゲートは、2つのIL-2R リガンドまたは2つのIL-2R cリガンドを含むホモ二量体であり得る。 20

【0706】

コンジュゲートは、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含むヘテロ二量体であり得る。

【0707】

コンジュゲートは、タンパク質に共有結合された少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含むヘテロ二量体であり得る。

【0708】

コンジュゲートは、リンカーを含み得、リンカーは、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを1つ以上の他のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドに結合するように構成される。リンカーは、共有結合によって、またはイオン結合などの非共有結合によって、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドならびに任意の追加の部分に結合することができる。 30

【0709】

各IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドは、独立して、C末端、N末端、またはC末端とN末端の両方を介してリンカーに結合することができる。

【0710】

例えば、ホモ二量体において、第1のIL-2R リガンドのC末端および第2のIL-2R リガンドのC末端は、リンカーに結合することができ、第1のIL-2R リガンドのN末端および第2のIL-2R リガンドのN末端は、リンカーに結合することができ、または第1のIL-2R リガンドのC末端および第2のIL-2R リガンドのN末端は、リンカーに結合することができる。 40

【0711】

例えば、ホモ二量体において、第1のIL-2R cリガンドのC末端および第2のIL-2R cリガンドのC末端は、リンカーに結合することができ、第1のIL-2R cリガンドのN末端および第2のIL-2R cリガンドのN末端は、リンカーに結合することができ、または第1のIL-2R cリガンドのC末端および第2のIL-2R cリガンドのN末端は、リンカーに結合することができる。

【0712】

例えば、ヘテロ二量体において、IL-2R リガンドのC末端およびIL-2R c 50

リガンドのC末端は、リンカーに結合することができ、IL-2R リガンドのN末端およびIL-2R cリガンドのN末端は、リンカーに結合することができ、IL-2R リガンドのC末端およびIL-2R cリガンドのN末端は、リンカーに結合することができ、またはIL-2R リガンドのN末端およびIL-2R cリガンドのC末端は、リンカーに結合することができる。

【0713】

IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含むヘテロ二量体化合物は、IL-2受容体を活性化するように構成することができる。

【0714】

IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含むヘテロ二量体化合物は、IL-2R リガンドを発現する細胞を活性化することなくIL-2受容体を活性化するように構成することができる。

10

【0715】

例えば、IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含むヘテロ二量体化合物とインキュベートした場合、IL-2R cサブユニットを発現する初代ヒト末梢血単核球(PBMC)は、転写5(STAT5)をリン酸化し、IL-2R (CD25)サブユニットを発現する初代ヒト末梢血単核球(PBMC)は、転写5(STAT5)をリン酸化しない。

【0716】

ヘテロ二量体は、IL-2R リガンド、IL-2R cリガンド、およびリンカーを含み得、リンカーは、ヘテロ二量体がIL-2受容体のアゴニストであるように構成される。

20

【0717】

リンカーは、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのIL-2受容体に対する結合を促進する長さを含むことができる。例えば、リンカーは、長さ、例えば、20 ~ 100、30 ~ 80、または40 ~ 60を有することができる。

【0718】

リンカーは、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのIL-2受容体に対する結合を促進する化学構造を含むことができる。例えば、リンカーは、ペプチド、または炭化水素を含むことができる。

30

【0719】

ペプチドリinkerは、例えば、5 ~ 100アミノ酸、5 ~ 80アミノ酸、5 ~ 60アミノ酸、5 ~ 40アミノ酸、5 ~ 20アミノ酸、または5 ~ 10アミノ酸を含むことができる。ペプチドリinkerは、例えば、2 ~ 100アミノ酸、2 ~ 80アミノ酸、2 ~ 60アミノ酸、2 ~ 40アミノ酸、2 ~ 20アミノ酸、5 ~ 10アミノ酸、または2 ~ 5アミノ酸を含むことができる。

【0720】

炭化水素リンカーは、ポリエチレンオキシドであり得る。ポリエチレンオキシドは、nが1 ~ 30の整数である式 $-(O-(CH_2)_2-)_n-(CH_2)_2-$ の構造を有することができる。

40

【0721】

炭化水素リンカーは、nが1 ~ 30の整数である式 $H_2N-(O-(CH_2)_2-)_n-(CH_2)_2-COOH$ の構造を有するポリエチレンオキシドに由来することができる。

【0722】

ペプチド二量体化合物は、2つの単量体サブユニットを含むことができ、ペプチド二量体化合物は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む。ペプチド二量体化合物中に存在する単量体サブユニットは、それらのC末端もしくはN末端のいずれかで、またはリンカー部分等の内部アミノ酸残基を介して連結され得る。両方の単

50

量体サブユニットは、それぞれのN末端を介して連結することができ、両方の単量体サブユニットは、それぞれのC末端を介して連結することができ、または両方の単量体サブユニットは、内部アミノ酸残基を介して連結することができる。1つの単量体サブユニットは、そのN末端、C末端のいずれかを介して、または内部アミノ酸によって、そのN末端、C末端、または内部アミノ酸のいずれかを介して別の単量体サブユニットに連結され得、連結は、ペプチド二量体化合物の2つの単量体サブユニット上の同じまたは異なるアミノ酸残基を介して生じ得る。ペプチド二量体化合物の単量体サブユニットは、それらのN末端およびC末端の両方を介して連結することができる。単量体サブユニットの2つのN末端を連結することができ、単量体サブユニットの2つのC末端を連結することができ、第1の単量体サブユニットのN末端をペプチド二量体化合物の第2の単量体サブユニットのC末端に連結することができ、第1の単量体サブユニットのC末端をペプチド二量体化合物の第2の単量体サブユニットのN末端に連結することができる。

【0723】

リンカーは、ペプチドまたは非ペプチドを含むことができる。リンカー部分は、任意の好適な構造、長さ、および/またはサイズを含むことができる。リンカー部分は、例えば、400Da~40,000Daの分子量を有する、DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-Ac、IDA-イソ吉草酸、ADAトリアジン、トリアジン-Boc、イソフタル酸、1,3-フェニレンジ酢酸、Glu、Asp、D-Glu、D-Asp、1,4-フェニレンジ酢酸、ピフェニルジ酢酸、シクロプロピル酢酸、コハク酸、グルタル酸、ドデカン二酸、好適な脂肪族二塩基酸、好適な芳香族二塩基酸、複素芳香族化合物、および例えば400Da~40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコールを含むことができる。リンカーが、IDA、ADA、または遊離アミンを有する任意のリンカーである場合、2-me-トリフルオロブチル、トリフルオロペンチル、アセチル、オクトニル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、パルミチル、ラウリル、オレイオイル、ラウリル、トリフルオロメチル酪酸、シクロペンタンカルボン酸、シクロプロピル酢酸、4-フッ素安息香酸、4-フルオロフェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、コハク酸、およびグルタル酸、10~20個の炭素単位を有する直鎖脂肪酸、コール酸、および他の胆汁酸等のアシル化有機化合物でアシル化することができる。小ペグ(PEG4~PEG13)、Glu、IsoGlu、またはAspは、アシル化前のスペーサーとして使用することができる。

【0724】

リンカーは、C末端アミノ酸またはN末端アミノ酸を含有する2つの硫黄を接続することによって、2つの単量体サブユニットを接続することができる。2つの硫黄含有アミノ酸は、ジハライド、脂肪族鎖、またはPEGを含むリンカーによって接続することができる。リンカーは、各単量体サブユニットのC末端にC末端アミノ酸を含有する硫黄を連結することによって、2つの単量体サブユニットを連結することができる。リンカーは、各単量体サブユニットのN末端にN末端アミノ酸を含有する硫黄を連結することによって、2つの単量体サブユニットを連結することができる。リンカーは、1つの単量体サブユニットの硫黄含有C末端アミノ酸を他方の単量体サブユニットの硫黄含有N末端アミノ酸に接続することによって、2つの単量体サブユニットを接続することができる。2つの硫黄含有アミノ酸は、ホモ二官能性マレイミド架橋剤、ジハライド、1,2-ビス(プロモメチル)ベンゼン、1,2-ビス(クロロメチル)ベンゼン、1,3-ビス(プロモメチル)ベンゼン、1,3-ビス(クロロメチル)ベンゼン、1,4-ビス(プロモメチル)ベンゼン、1,4-ビス(クロロメチル)ベンゼン、3,3'-ビス-プロモメチル-ピフェニル、または2,2'-ビス-プロモメチル-ピフェニルを含むリンカーによって接続することができる。ハロアセチル架橋剤の例は、ヨードアセチルまたはプロモアセチル基を含有する。これらのホモ二官能性リンカーは、PEGまたは脂肪族鎖を含むスペーサーを含んでもよい。リンカーは、アミン、エステル、チオエーテル、ジ-チオ、またはエーテル結合を介して2つの単量体サブユニットを連結することが可能であり得る、二官能性

リンカー（例えば、二酸、ジアミン、ジハロイド、N - ヒドロキシスクシンアミン（NHS）活性化ジエステル、ビスマレイミド）であり得る。

【0725】

好適なリンカーの例としては、ジグ、PEG4、PEG4 - ビオチン、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、ADA、Boc - IDA、グルタル酸、イソフタル酸、1,3 - フェニレン二酢酸、1,4 - フェニレン二酢酸、1,2 - フェニレン二酢酸、トリアジン、Boc - トリアジン、IDA - ビオチン、PEG4 - ビオチン、ADA、脂肪族基、芳香族基、複素芳香族基、および400Da ~ 40,000Daの分子量を有するポリエチレングリコール系リンカーが挙げられる。好適な二官能性リンカーの例としては、アミン、エステル、チオエーテル、ジ - チオ、またはエーテル結合を介して2つの単量体サブユニットを連結することが可能であり得る、二官能性リンカー（例えば、二酸、ジアミン、ジハロイド、N - ヒドロキシスクシンアミン（NHS）活性化ジエステル、ビスマレイミド）が挙げられる。

10

【0726】

ペプチド単量体および化合物は、ジスルフィド結合、ラクタム結合、オレフィン結合、トリアゾール結合、セレノエーテル結合またはジセレニド結合を介して環化構造を形成することができる。各ペプチドリガンドの環化構造は、場合によっては、リガンドおよびリガンドを含む化合物の効力および選択性を増加させることができる。

【0727】

例えば、ヘテロ二量体は、配列番号1 ~ 193、578 ~ 903、または1028 ~ 1050のIL - 2R リガンド等の本開示によって提供されるIL - 2R リガンド、配列番号194 ~ 267および904 ~ 1027のIL - 2R cリガンド等の本開示によって提供されるIL - 2R cリガンド、ならびに10 ~ 60の長さを有するポリエチレングリコール系リンカー等のリンカーを含むことができる。

20

【0728】

個々のIL - 2R およびIL - 2R cリガンドを様々な方法で連結して、IL - 2R アゴニスト活性、アンタゴニスト活性、または他の関連活性について評価することができるヘテロ二量体を産生することができる。アゴニスト活性は、シグナル伝達と適合する近接および配向を誘導するために、IL - 2R とIL - 2R cサブユニットの両方に同時に結合するヘテロ二量体に依存し得る。いくつかの化合物特徴は、例えば、単量体ペプチドのリンカー構造、リンカー長、ペプチドリガンド配向、およびECD結合部位特異性等のヘテロ二量体の活性に影響を及ぼし得る。

30

【0729】

IL - 2受容体のシグナル伝達は、誘導されたサブユニット配向の範囲と適合性であり得るため、リンカーは、IL - 2R結合部位（複数可）の外側での結合を促進することができる。IL - 2R、IL - 2R、およびIL - 2R cサブユニットとのIL - 2の4元複合体の寸法は、最大約50の長さを有するリンカーが、IL - 2R およびIL - 2R cリガンドを連結して、生産的サブユニット整列およびアゴニスト活性を誘導するのに有用であり得ることを示唆する。

【0730】

例えば、IL - 2R リガンドおよびIL - 2R cリガンドを含むヘテロ二量体は、PEGリンカーを介して結合することができる。ペプチドの遠位にあるPEGリンカーの末端に、アルキン官能基が結合し得る。他方のペプチド単量体は、末端アジドで官能化することができる。単量体は、例えば、アジドとアルキンとの間の1,3二極Huisgen環化付加反応を使用して、特定のペプチドリガンドに存在するジスルフィド架橋の維持と適合性のある条件下で、トリアゾール結合を形成するために、クリック化学を利用して結合され得る。アルキン基およびアジド基は、市販のアミノ酸構成単位を使用して各単量体に組み込むことができる。2つのペプチドリガンド間の間隔は、様々な長さのPEG - リンカーを使用して選択することができる。市販のFmoc - PEGアミノ酸を使用して、10以下 ~ 50以上の総リンカー長を合成することができ、広範囲のヘテロ二量体

40

50

リンカー長の多様性を提供する。

【0731】

誘導された受容体サブユニット配向、ならびに適切な細胞内アラインメントおよびシグナル伝達の可能性は、部分的に、ペプチドリガンドが連結してヘテロ二量体を形成する配向の関数であり得る。好適な誘導サブユニット配向を決定するために、ペプチドリガンドは、好適なリンカーを介して、両方のサブユニット結合リガンドのC末端がリンカーを介して結合され、両方のサブユニット結合リガンドのN末端がリンカーを介して結合されるように、または1つの結合サブユニットのN末端が他の結合サブユニットのC末端を介して好適なリンカーを介して4つの可能な配向のうちのいずれかで結合され得る（2つのシナリオが可能）。ヘテロ二量体は、アミノ酸側鎖を介して連結することもできる。ヘテロ二量体は、アミノ酸側鎖を介して連結することもできる。ヘテロ二量体連結配向は、例えば、N末端またはC末端のいずれかにあるクリック官能基、すなわち、アジドまたはアルキン、およびPEG-リンカーを有するリガンド単量体を合成することによって操作することができる。

10

【0732】

本開示によって提供されるペプチドは、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび/または少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含み得る。ペプチドは、例えば、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび/または少なくとも1つのIL-2R cリガンドを構成するアミノ酸を含むことができる50個未満のアミノ酸を含むことができる。

20

【0733】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含むペプチドは、例えば、5~100アミノ酸、5~80アミノ酸、5~50アミノ酸、10~40アミノ酸、10~30アミノ酸、または15~25アミノ酸を含むことができる。

【0734】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドに加えて、ペプチドは、例えば、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドの立体構造を確立するため、またはIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを他の化合物に結合するための追加のアミノ酸を含むことができる。追加のアミノ酸は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのN末端および/またはC末端に結合することができる。

30

【0735】

本開示によって提供されるコンジュゲートは、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび/または少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含む。

【0736】

コンジュゲートは、ポリペプチドを含むことができる。

【0737】

ポリペプチドは、2つ以上のIL-2R リガンドおよび/または2つ以上のIL-2R cリガンドを有する一本鎖ペプチドであり得る。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドは、アミノ酸リンカーを通して結合することができる。

40

【0738】

アミノ酸リンカーは、例えば、1アミノ酸超、5アミノ酸超、10アミノ酸超、50アミノ酸超、または100アミノ酸超を含むことができる。ペプチドリンカーは、例えば、3アミノ酸~75アミノ酸、5アミノ酸~50アミノ酸、または10アミノ酸~25アミノ酸の1~100アミノ酸を含むことができる。

【0739】

例えば、ホモ二量体において、第1のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのC末端ならびに第2のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのC末端がリンカーに結合し得るか、第1のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドのN末端ならびに第2のIL-2R リガンドおよび/また

50

は I L - 2 R c リガンドの N 末端がリンカーに結合し得るか、または第 1 の I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドの C 末端ならびに第 2 の I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドの N 末端がリンカーに結合し得る。

【 0 7 4 0 】

本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含むポリペプチドは、例えば、5 アミノ酸 ~ 4 , 0 0 0 アミノ酸、5 アミノ酸 ~ 3 , 0 0 0 アミノ酸、5 アミノ酸 ~ 2 , 5 0 0 アミノ酸、または 5 アミノ酸 ~ 2 , 0 0 0 アミノ酸を含むことができる。

【 0 7 4 1 】

ポリペプチドは、合成ペプチドまたは組換えポリペプチドであり得る。

10

【 0 7 4 2 】

一本鎖ペプチドは、少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを、1 つ以上の I L - 2 R リガンド、1 つ以上の I L - 2 R リガンド、および / または 1 つ以上の I L - 2 R c リガンドと組み合わせて有するヘテロマーであり得る。例えば、一本鎖ペプチドは、隣接するリガンドをカップリングするアミノ酸リンカーを有する I L - 2 R リガンド、I L - 2 R リガンド、および / または I L - 2 R c リガンドを含むことができる。一本鎖ペプチドは、ポリペプチドの N 末端および / または C 末端に追加のアミノ酸をさらに含むことができる。

【 0 7 4 3 】

I L - 2 R リガンド、I L - 2 R リガンド、および / または I L - 2 R c リガンドは、任意の順序で配置され得る。

20

【 0 7 4 4 】

隣接するリガンドのそれぞれは、各リガンドの N 末端を介して、各リガンドの C 末端を介して、隣接するリガンドの N 末端および C 末端を介して、またはリガンドおよび / またはリンカーの側鎖を介して独立して結合することができる。

【 0 7 4 5 】

例えば、ヘテロマーにおいて、I L - 2 R リガンドの C 末端をリンカーに結合させることができ、I L - 2 R リガンドの N 末端または I L - 2 R c リガンドの N 末端をリンカーに結合させることができ、I L - 2 R リガンドの C 末端または I L - 2 R c リガンドの N 末端をリンカーに結合させることができ、または I L - 2 R リガンドの N 末端をリンカーに結合させることができる。

30

【 0 7 4 6 】

個々の I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドは、I L - 2 R アゴニストおよび / または I L - 2 R アンタゴニスト活性について評価され得るホモ二量体またはホモマー、ヘテロマーを産生するために様々な方法で連結され得る。例えば、I L - 2 R リガンドのホモ二量体、または I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c を有する I L - 2 R リガンドのヘテロ二量体は、I L - 2 R アンタゴニストとして機能することができる。アゴニスト活性は、シグナル伝達または阻害と適合する近接および配向を誘導するために、I L - 2 R と I L - 2 R c サブユニットの両方に同時に結合するヘテロマーに依存し得る。いくつかの化合物特徴は、例えば、リンカー構造、リンカー長、ペプチドリガンド配向、単量体ペプチドの E C D 結合部位特異性、およびそれぞれの受容体サブユニットに対する各リガンドの親和性等のホモ二量体またはヘテロマーの活性に影響を及ぼし得る。I L - 2 R アゴニストおよび I L - 2 R アンタゴニスト活性は、例えば、I L - 2 R リガンドの I L - 2 R サブユニットに対する親和性、I L - 2 R リガンドの I L - 2 R サブユニットに対する親和性、および / または I L - 2 R c リガンドの I L - 2 R c サブユニットに対する親和性を増加させることに依存し得る。誘導された受容体サブユニット配向、ならびに適切な細胞内アラインメントおよびシグナル伝達の可能性は、部分的に、ペプチドリガンドが連結してヘテロマーを形成する配向の関数であり得る。好適な誘導サブユニット配向を決定するために、隣接するリガンド I L - 2 R は、好適なリンカーを介して、両方のサブユニット結合リガンドの C 末端がリン

40

50

カーを介して結合され、両方のサブユニット結合リガンドのN末端がリンカーを介して結合されるように、または1つの結合サブユニットのN末端が他の結合サブユニットのC末端を介して好適なリンカーを介して4つの可能な配向のうちのいずれかで結合され得る。ホモマーおよびヘテロマーは、アミノ酸側鎖を介して連結することもできる。ヘテロマー連結配向は、例えば、N末端またはC末端のいずれかにあるクリック官能基、すなわち、アジドまたはアルキン、およびPEG-リンカーを有するリガンドモノマーを合成することによって操作することができる。

【0747】

ポリペプチドは、1つ以上のIL-2Rリガンドおよび/または1つ以上のIL-2Rcリガンドを含む合成修飾ポリペプチドであり得る。修飾は、例えば、ポリペプチドの活性またはポリペプチドの薬物動態に影響を及ぼし得る。例としては、ポリエチレングリコール部分またはアルブミン結合部分を組み込むポリペプチドが挙げられる。

10

【0748】

IL-2Rリガンド、IL-2Rcリガンド、またはIL-2RリガンドとIL-2Rcリガンドの両方を含む化合物には、融合タンパク質が含まれる。

【0749】

IL-2Rリガンドおよび/またはIL-2Rcリガンドは、コンストラクトに所望の機能性を付与する別のタンパク質に融合され得る。例えば、タンパク質は、所望の薬物動態プロファイルを付与することができるか、または特定の抗原を標的とするように設計することができる。

20

【0750】

好適な融合パートナーの例としては、Fc融合タンパク質、IgG融合タンパク質、ヒト血清アルブミン(HSA)融合タンパク質、他のヒトタンパク質、ならびに変異体、および/またはそれらのバリエーション、ならびに親水性生分解性タンパク質ポリマーが挙げられる。融合タンパク質パートナーは、天然に存在するタンパク質、改変された天然に存在するタンパク質、または合成タンパク質であり得る。

【0751】

例えば、本開示によって提供されるIL-2Rリガンドおよび/またはIL-2Rcリガンドは、化合物の循環半減期を増加させるタンパク質に融合され得る。治療用タンパク質とIgGまたはIgGFcドメインとの融合は、タンパク質の流体力学的半径を増加させることによって、したがって、腎クリアランスを低減させることによって、および融合タンパク質の新生児Fc受容体(FcRn)媒介性リサイクルを通じて、これを達成し、したがって、循環半減期を延長する。他の融合タンパク質は、薬物動態、生体分布、薬物力学、薬理学、細胞毒性、および/または標的化等の特性を修飾するように設計され得る。

30

【0752】

本開示によって提供される融合タンパク質は、1つ以上の融合タンパク質パートナーに連結された、本開示によって提供されるペプチド、または複数のタンデムペプチドを含むことができる。融合タンパク質パートナーは、タンデムペプチドのN末端および/またはC末端に結合させることができる。1つ以上の融合タンパク質パートナーは、タンデムペプチドのN末端および/またはC末端に結合させることができる。IL-2Rリガンドおよび/またはIL-2Rcリガンドは、1つ以上の融合タンパク質パートナーに連結することができるが、各融合タンパク質パートナーは同じであり得るか、または融合タンパク質パートナーのうちのいくつかは、ペプチドに連結された融合タンパク質パートナーのうちの他のものとは異なることができる。

40

【0753】

IL-2Rリガンドおよび/またはIL-2Rcリガンドと融合パートナータンパク質との間の接合部のアミノ酸配列は、2つのタンパク質配列の直接融合、または介在リンカーペプチドとの融合のいずれかであり得る。リンカーペプチドは、2つのタンパク質部分間のスペーサーとして含まれてもよい。リンカーペプチドは、コンポーネントタンパ

50

ク質部分の適切なタンパク質フォールディングおよび安定性を促進し、タンパク質発現を改善し、コンポーネントタンパク質部分の生物活性を増強することができる。融合タンパク質に使用されるペプチドリンカーは、非構造化可撓性ペプチドであるように設計することができる。ペプチドリンカーは、例えば、GS、GGS、GGGS、GGGGs、(GGGGs)₃、(Gly)₈、(Gly)₆、(EAAAK)₁₋₃、A(EAAAK)₄LEA(EAAAK)₄A、PAPAP、AEAAAKEAAAKA、(Ala-Pro)_a(10-34aa)、ジスルフィド、VSQTSKLTRETVFPDV、PLGLWA、およびGFLG、RVQDVIERFWDFIDQLSGSGSGK、ならびにVDADGPLARLKKAI FSPGSGSGK、(PA)_n(nは、(PA)₁₀等の整数1~20である)、ならびに(GS)_n(nは、(GS)₁₀等の整数1~20である)等の配列の繰り返しなどのグリシンおよびセリンに富んだものであり得る。完全に伸長した鎖立体構造を有する可撓性リンカーペプチドは、残基当たり約3.5の端から端までの長さを有することができる。したがって、5残基、10残基、15残基、または10残基のリンカーペプチドは、それぞれ、17.5、35、52.5、70、140、または140超の最大全長を有する。

【0754】

リンカーペプチドは、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドとIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットとの係合を促進し、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドとIL-2受容体との結合を促進し、融合タンパク質リサイクルを可能にし、活性部分の循環半減期を延長するために、個々の融合タンパク質部分の適切な立体配座および配向を得ることを促進することができる。これらの相互作用に影響を及ぼす因子は予測することが困難であるため、リンカーペプチドの要件および適切な長さは、経験的に試験および決定されなければならない。

【0755】

IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含み、所望の生物活性および薬学的特徴を有する分子を得るために選択することができる融合タンパク質の設計および構築のための複数の選択肢が存在する。設計選択肢としては、例えば、IL-2選択的アゴニストの性質、パートナータンパク質部分の選択、融合タンパク質中の融合パートナーの構成、ならびにIL-2Rリガンドと融合パートナータンパク質との間の接合部におけるアミノ酸配列が挙げられる。

【0756】

一般に、本開示によって提供される融合タンパク質の調製は、例えば、ポリメラーゼ連鎖増幅反応(PCR)、プラスミドDNAの調製、制限酵素によるDNAの切断、オリゴヌクレオチドの調製、DNAのライゲーション、mRNAの単離、DNAの好適な細胞への導入、宿主の形質転換またはトランスフェクション、および宿主の培養を含む、認識された組換えDNA技術によって達成され得る。加えて、融合タンパク質は、カオトロピー剤、ならびに周知の電気泳動法、遠心分離法、およびクロマトグラフィー法を使用して単離および精製することができる。

【0757】

本開示によって提供される融合タンパク質をコードする遺伝子は、所望の融合物をコードするDNAを得るために使用される基本的なステップとして、制限酵素消化およびライゲーションを含み得る。DNA断片の末端は、ライゲーションの前に修飾を必要とし得、これは、突出を充填すること、ヌクレアーゼ(例えば、ExoIII)で断片(複数可)の末端部分を欠失させること、部位特異的変異導入、またはPCRによって新しい塩基対を付加することによって達成し得る。ポリリンカーおよびアダプターが、選択された断片の結合を容易にするために用いられ得る。発現コンストラクトは、大腸菌の制限、ライゲーション、および形質転換のラウンドを用いて段階的に組み立てることができる。発現コンストラクトの構築に好適な多数のクローニングベクターは、当該技術分野で既知である。クローニングベクターの選択は、発現コンストラクトを宿主細胞に導入するために選択

される遺伝子導入系によって影響を受ける場合がある。各段階の最後に、結果として生じるコンストラクトを、制限、DNA配列、ハイブリダイゼーション、およびPCR分析によって分析してもよい。

【0758】

部位特異的変異導入は、当該技術分野で既知の方法によって、本開示によって提供される融合タンパク質をコードする遺伝子に特定の変異を導入するために使用され得る。任意の好適な部位特異的変異導入手順を本発明で使用することができる。本発明のバリエーションを調製するために使用することができる多くの市販キットが存在する。

【0759】

本発明に従って種々のプロモーター（転写開始調節領域）を使用してもよい。適切なプロモーターの選択は、提案された発現宿主に依存し得る。異種供給源由来のプロモーターは、それらが選択された宿主において機能する限り使用され得る。

10

【0760】

様々なシグナル配列を使用して、本明細書に記載のタンパク質の発現を促進し得る。シグナル配列は、発現宿主における効率的な分泌および処理のために選択されるか、または設計され、使用され得る。ヒトIL-2コード配列と相同であるシグナル配列が、哺乳動物細胞のために使用され得る。他の好適なシグナル配列/宿主細胞対としては、*B. subtilis*での分泌のための*B. subtilis sacB*シグナル配列、および*Saccharomyces cerevisiae* - 接合因子、または*P. pastoris*分泌のための*P. pastoris* 酸ホスファターゼphoIシグナル配列が挙げられる。シグナル配列は、シグナルペプチダーゼ切断部位をコードする配列を介してタンパク質コード配列に直接、または短いヌクレオチド架橋を介して連結され得る。

20

【0761】

転写および翻訳を増強するための要素は、真核タンパク質発現系について同定されている。例えば、カリフラワーモザイクウイルス(CaMV)プロモーター1000bpを異種プロモーターの両側に位置付けることは、植物細胞において転写レベルを10~400倍上昇させ得る。発現コンストラクトは、適切な翻訳開始配列も含むべきである。適切な翻訳開始のためのKozakコンセンサス配列を含む発現コンストラクトの改変は、翻訳レベルを10倍増加させ得る。

30

【0762】

発現カセットは、用いられている宿主と適合性のある適切なベクターに結合される。ベクターは、発現される融合タンパク質をコードするDNA配列を収容することができる必要がある。好適な宿主細胞としては、容易に形質転換することができ、培養培地において急速な成長を示す細胞等の真核細胞および原核細胞が挙げられる。好適な宿主細胞の例としては、*E. coli*、*Bacillus subtilis*などの原核生物、ならびに動物細胞および酵母株、例えば、*S. cerevisiae*などの真核生物が挙げられる。好適な哺乳動物細胞としては、HEK、J558、NSO、SP2-O、またはCHOが挙げられる。他の好適な宿主は、例えば、Sf9などの昆虫細胞を含む。従来の培養条件を用いることができる。次いで、安定した形質転換またはトランスフェクトされた細胞株を選択することができる。インビトロ転写翻訳システムは、発現系としても使用することができる。

40

【0763】

所望の融合タンパク質をコードする核酸は、細胞をトランスフェクションするための標準技術によって宿主細胞に導入され得る。「トランスフェクションすること」または「トランスフェクション」という用語は、リン酸カルシウム共沈殿、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、リポフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、ウイルス形質導入および/または組み込みを含む、核酸を宿主細胞に導入するための全ての従来の技術を包含するよう意図されている。

【0764】

50

代替的に、本明細書に記載の融合タンパク質の構築の全てまたは一部に合成遺伝子構築を使用することができる。これは、目的のポリペプチド分子をコードするように設計されたポリヌクレオチド分子の *in vitro* 合成を含み得る。遺伝子合成は、多重マイクロチップに基づく技術、およびオリゴヌクレオチドが合成され、光プログラマブルマイクロ流体チップ上に組み立てられる類似の技術等のいくつかの技術を利用して実行され得る。

【0765】

本開示によって提供される融合タンパク質は、収穫された宿主細胞から、または培養培地から単離することができる。標準的なタンパク質精製技術が、目的のタンパク質を培地からまたは採取された細胞から単離するために使用される。例えば、精製技術を使用して、ローラーボトル、スピナーフラスコ、組織培養プレート、バイオリアクター、または発酵機を含む様々なアプローチから、大規模（すなわち、少なくともミリグラム量）で所望の融合タンパク質を発現および精製することができる。

10

【0766】

本開示によって提供される化合物は、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび/または少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含む。化合物は、例えば、1~10個のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンド、1~6個のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンド、または1~3個のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含むことができる。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の例としては、ペプチドおよびコンジュゲートが挙げられる。コンジュゲートの例としては、ポリペプチド、ポリエチレングリコールなどの巨大分子、融合タンパク質、または抗体などの生物学的分子に結合した1つ以上のIL-2R リガンド、および/または1つ以上のIL-2R cリガンドが挙げられる。

20

【0767】

機能的に、少なくとも1つのIL-2R リガンドおよび/または少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2R cアゴニスト、IL-2R cアゴニスト、IL-2R cアンタゴニスト、IL-2R cアンタゴニスト、診断試薬、撮像試薬、標的化合物、細胞毒性化合物、および二重薬理を示す化合物であり得る。

30

【0768】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、例えば、1,000~400,000 Da、1,000~200,000 Da、1,000~100,000 Da、1,000 Da~20,000 Da、1,500 Da~15,000 Da、2,000 Da~10,000 Da、または5,000 Da~10,000 Daの分子量を有することができる。

【0769】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、治療有効性を増強する化合物に特性を付与する1つ以上の部分に結合することができる。特性の例としては、効力、水溶性、極性、親油性、薬物動態、標的化、バイオアベイラビリティ、pH依存性結合、バイオ活性、薬物動態、細胞活性、代謝、有効性、可逆的不能（ケージ）、選択性、または前述のいずれかの組み合わせが挙げられる。

40

【0770】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、インビボで切断可能な1つ以上の部分を含み得る。部分は、例えば、標的的特異的または標的濃縮酵素、またはpHによって、標的的特異的環境で切断可能であり得る。部分は、可視光もしくは赤外線などの電磁エネルギーに曝露されると、および/または熱エネルギーに曝露されることによって切断可能であり得る。

【0771】

50

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、ポリマー、ペプチド、または抗体を含み得る。

【0772】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、腫瘍標的化部分、例えば、腫瘍特異的抗体、腫瘍特異的抗体断片、腫瘍特異的タンパク質、腫瘍特異的ペプチド、非ペプチジル腫瘍細胞リガンド、または前述のいずれかの組み合わせを含むことができる。

【0773】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、免疫細胞標的化部分、例えば、免疫細胞特異的抗体、免疫細胞特異的抗体断片、免疫細胞特異的タンパク質、免疫細胞特異的ペプチド、非ペプチジル免疫細胞リガンド、または前述のいずれかの組み合わせを含むことができる。

10

【0774】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、1つまたは複数のケージ分子を含むことができる。ケージ分子は、実際には、化合物を封入することができる、特定の組織における生物活性を防止する役割を果たすことができ、例えば、末梢組織をIL-2R c活性化の毒性から保護する。

【0775】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、部分を含み得、その部分は、小分子、ペプチド、ポリマー、または抗体を含む。小分子は、非ペプチジル分子であり得る。部分は、薬理学的効果を示すことができる。薬理学的効果は、部分がIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドに結合したとき、および/または部分がIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物から切断された後に現れることができる。

20

【0776】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の循環リザーバを維持するように構成された部分を含むことができる。

【0777】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、腫瘍中のエフェクター免疫細胞のIL-2R指向性免疫刺激を標的にするように構成された部分を含むことができる。

30

【0778】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、Treg細胞等の特異的免疫細胞を標的とするように構成された部分を含むことができる。

【0779】

部分は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物によって標的とされる細胞に対して毒性のある化合物を含むことができる。毒性部分は、切断可能であるか、または他の方法で、例えば、電磁放射線への曝露によって活性化され得る。毒性部分は、例えば、可視放射線または紫外線等の電磁放射線に曝露することによって活性化することができる。

40

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2受容体を活性化することができる。本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2受容体を阻害することができる。本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む特定の化合物は、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットに結合し、他の化合物がIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットに結合するのを防止することができる。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを高度に発現する細胞へのI

50

L - 2 R アゴニストの効力を低下させるか、またはその結合を妨げることができる。IL - 2 R リガンドおよび/またはIL - 2 R cリガンドを含む化合物は、細胞のIL - 2に対する感受性を低下させることができる。

【0780】

本開示によって提供されるIL - 2 R リガンドおよび/またはIL - 2 R cリガンドを含む化合物には、IL - 2 R cアゴニストまたはIL - 2 R cアゴニストとして作用する化合物が含まれ得る。

【0781】

本開示によって提供されるIL - 2 R cアゴニストまたはIL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R リガンド、IL - 2 R cリガンド、ならびにIL - 2 R cアゴニストの場合にはIL - 2 R リガンドを含む一本鎖ペプチドを作製するためにタンデムに連結された合成ペプチドまたは組換えペプチドを含むことができる。リガンドは任意の順序であり得、アミノ酸リンカーによって分離することができる。合成ペプチドは、天然アミノ酸または天然アミノ酸を有するペプチド、および非天然アミノ酸を有する好適な置換を含むことができる。本開示によって提供されるIL - 2 R cアゴニストおよびIL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R cリガンドおよびIL - 2 R リガンドを含む組換え融合タンパク質であり得、IL - 2 R cアゴニストの場合、IL - 2 R リガンド、ならびにFcタンパク質、IgGタンパク質、ヒト血清アルブミンもしくは他の天然もしくは設計されたタンパク質、または親水性の生分解性タンパク質ポリマー等の融合パートナーであり得る。IL - 2 R cアゴニストまたはIL - 2 R cアゴニストは、1つ以上のIL - 2 R リガンドおよび/または1つ以上のIL - 2 R cリガンド、ならびにIL - 2 R cアゴニストの場合、1つ以上のIL - 2 R リガンドを含むことができる。IL - 2 R cアゴニストまたはIL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R リガンドおよびIL - 2 R cリガンドを含むことができ、IL - 2 R cアゴニストの場合、IL - 2 R リガンドを含むことができ、PEGまたはアルブミン結合部分などのIL - 2 Rアゴニストの薬物動態を修飾するために選択される1つ以上の部分をさらに含むことができる。

【0782】

IL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R サブユニットおよびIL - 2 R cサブユニットに結合することができ、IL - 2受容体を活性化することができる。IL - 2 R cアゴニストのIL - 2 R サブユニットおよびIL - 2 R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)は、独立して、例えば、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満であり得る。IL - 2 R cアゴニストは、IL - 2と競合的または非競合的にIL - 2 R およびIL - 2 R cに結合することができる。

【0783】

IL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R 、IL - 2 R 、およびIL - 2 R cに結合し、IL - 2受容体を活性化することができる。IL - 2 R cアゴニストのIL - 2 R 、IL - 2 R 、およびIL - 2 R cに対する結合親和性(IC₅₀)は、例えば、100 μM未満、10 μM未満、1 μM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満であり得る。IL - 2 R cアゴニストは、IL - 2と競合的または非競合的に、IL - 2 R 、IL - 2 R およびIL - 2 R cに結合することができる。

【0784】

IL - 2 R cアゴニストまたはIL - 2 R cアゴニストは、IL - 2 R リガンドおよびIL - 2 R cリガンドを含み、IL - 2 R cアゴニストの場合、IL - 2 R リガンドを含み、IL - 2 R サブユニットおよびIL - 2 R cサブユニットを発現する細胞をより強力に活性化するように構成することができ、それによって、アゴニストの用量を制御することによって異なる細胞型の表面上で発現するIL - 2 Rを差次的に活性化する能力を促進する。例えば、IL - 2 R リガンドおよびIL - 2 R c

リガンドを含むヘテロ異性体化合物とインキュベートした場合、IL-2R α サブユニットを発現する初代ヒト末梢血単核球(PBMC)は転写5(STAT5)をリン酸化する。ヘテロマーは、IL-2R α リガンド、IL-2R β リガンド、およびリンカーを含むことができ、リンカーは、ヘテロマーがIL-2受容体のアゴニストであるように構成される。リンカーは、IL-2R α リガンドおよびIL-2R β リガンドのIL-2受容体に対する結合を促進する長さを含むことができる。例えば、リンカーは、10~400、10~300、10~200、20~100、30~80、または40~60の長さを有することができる。リンカーは、IL-2R α リガンドおよびIL-2R β リガンドのそれぞれのIL-2受容体サブユニットへの同時結合を促進する化学構造を含むことができる。例えば、リンカーは、ペプチドまたは炭化水素を含むことができる。

10

【0785】

IL-2R α アゴニストまたはIL-2R β アゴニストは、IL-2受容体を部分的に活性化することができる。部分的に活性化とは、例えば、最大活性化の75%未満、最大活性化の50%未満、25%未満、10%未満、または1%未満の活性化レベルを指す。最大活性化(E_{max})は、高濃度IL-2等の高アゴニスト濃度で達成可能な細胞シグナル(活性化)の振幅である。部分的IL-2Rアゴニストは、IL-2Rを発現する異なる細胞型間のIL-2R α およびIL-2R β サブユニットの活性化に対するIL-2Rの応答レベルの調節に有効であり得る。例えば、異なる細胞型は、IL-2Rサブユニット、IL-2R α 、IL-2R β 、およびIL-2R γ のそれぞれの発現レベルにおいて変化し、IL-2Rアゴニストに対する異なる感受性を示すことが知られている。

20

【0786】

1つ以上のIL-2R α リガンド、1つ以上のIL-2R β リガンド、および1つ以上のIL-2R γ リガンドを含むIL-2Rアゴニストは、IL-2Rサブユニットを発現する細胞(Tregなど)上で増加した結合および効力を示すことができる。

【0787】

IL-2R α アゴニストは、IL-2R α リガンドならびに修飾IL-2R α リガンドおよび/またはIL-2R β リガンドを含むことができる。修飾IL-2R α およびIL-2R β リガンドは、IL-2Rに結合して活性化するように選択または設計され得るが、IL-2Rに対する親和性および効力は低いかまたは中程度である。そのようなIL-2R α アゴニストは、IL-2R α を高度に発現する細胞と、低レベルのIL-2R α 発現を有する細胞との間で、例えば、IL-2R α の高発現を有するTregと、低発現レベルのIL-2R α を有するTeff細胞との間で、IL-2R活性化についてより大きな差次的感受性を有することができる。

30

【0788】

IL-2R α アゴニストまたはIL-2R β アゴニストは、1つ以上のIL-2R α リガンドおよび/または1つ以上のIL-2R β リガンド、ならびにIL-2R γ アゴニストの場合、1つ以上のIL-2R α リガンドを含むことができる。複数のIL-2R α リガンド、IL-2R β リガンド、および/またはIL-2R γ リガンドの存在は、IL-2R α 、IL-2R β 、および/またはIL-2R γ の発現レベルが低い細胞と比較して、IL-2R α 、IL-2R β 、および/またはIL-2R γ を高度に発現する細胞上のIL-2Rアゴニストの効力を優先的に増加させることができる。

40

【0789】

IL-2Rアゴニストは、IL-2受容体の活性化によって媒介されるもの以外の追加の薬理活性を有する部分を含むことができる。薬理活性は、IL-2Rアゴニストと相乗的な治療有効性を有する活性であり得るか、または薬理活性は、IL-2Rアゴニストと相乗的でない治療有効性を有する活性であり得る。例えば、有用な薬理活性を有する部分または分子は、チェックポイント阻害剤を含むことができる。

50

【0790】

本開示によって提供される化合物には、IL-2R アンタゴニストおよびIL-2R cアンタゴニストが含まれる。IL-2Rアンタゴニストは、IL-2R サブユニットに対する、またはIL-2R cサブユニットに対する、IL-2および変異体ならびにその修飾形態の結合を阻害し、および/またはIL-2受容体のIL-2活性化を低下させるIL-2R リガンドまたはIL-2R cリガンドを含む化合物である。

【0791】

IL-2R アンタゴニストおよびIL-2R cアンタゴニストは、IL-2または変異体およびその修飾形態による活性化に対するIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞の感受性を減衰させることができる。

10

【0792】

IL-2R アンタゴニストおよびIL-2R cアンタゴニストは、1つを超えるIL-2R リガンドまたは1つを超えるIL-2R cリガンドを有する化合物を含み得、IL-2と競合的または非競合的にIL-2受容体に結合し得る。

【0793】

IL-2R アンタゴニストおよびIL-2R cアンタゴニストは、1つ以上のIL-2R リガンドまたは1つ以上のIL-2R cリガンドおよび有用な薬理活性を有する部分を含むことができる。部分は、IL-2R阻害と相乗的であるか、またはIL-2R阻害と相乗的ではない薬理活性を示すことができる。

【0794】

IL-2R アンタゴニストおよびIL-2R cアンタゴニストは、組換え融合タンパク質をさらに含むことができる。

20

【0795】

本開示によって提供される化合物には、IL-2Rアンタゴニストが含まれる。

【0796】

IL-2Rアンタゴニストは、IL-2R リガンドおよびIL-2R リガンド、IL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンド、またはIL-2R リガンドおよびIL-2R cリガンドを含むことができる。

【0797】

IL-2Rアンタゴニストとしては、IL-2R またはIL-2R cサブユニットのいずれかに結合し、IL-2受容体の活性化を阻害する化合物が挙げられる。

30

【0798】

IL-2Rアンタゴニストとしては、IL-2R およびIL-2R cサブユニットに結合し、IL-2受容体の活性化を阻害する化合物が挙げられ、IL-2R およびIL-2R cリガンドは、IL-2受容体を活性化しないように構成される。そのような化合物は、IL-2R活性化に対する高親和性アンタゴニストであり、IL-2R とIL-2R cリガンドの両方の存在は、IL-2Rアンタゴニストの効力を増強する。

【0799】

IL-2Rアンタゴニストには、IL-2R リガンド、およびIL-2R cリガンドを含む化合物が含まれ、これらは、IL-2受容体の部分的な活性化を示すように構成される。これらの化合物は、部分的なIL-2Rアンタゴニストの例である。そのような化合物は、IL-2Rサブユニットの異なる発現レベルを有する細胞間のIL-2Rアゴニストに対する細胞の応答のレベルを調節するのに有用である。部分的IL-2Rアゴニスト/アンタゴニストの使用は、IL-2R 、および/またはIL-2R cサブユニットの異なる発現レベルを有する細胞間で、細胞のIL-2Rアゴニストに対する応答を調節することができる。

40

【0800】

IL-2Rアンタゴニストは、1つ以上のIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むことができる。IL-2Rアンタゴニストは、合成または組換えであり得る、ペプチドまたはポリペプチドであり得るIL-2Rリガンドは、任意の順序、任意の

50

配向で結合することができ、リンカーと結合することができる。リンカーは、天然および/または非天然アミノ酸ならびに/または非ペプチジル構造を含むことができる。

【0801】

IL-2Rアンタゴニストは、例えば、PEGおよびアルブミン結合部分等のIL-2Rアンタゴニストの薬物動態に影響を与える部分を含むように化学修飾され得る。

【0802】

IL-2Rアンタゴニストは、組換え融合タンパク質をさらに含むことができる。

【0803】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物には、診断試薬が含まれる。診断剤として、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を使用して、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞を検出および/または測定することができる。化合物を使用して、細胞、細胞集団、または組織のIL-2R および/またはIL-2R c発現のレベルを決定することができる。化合物を使用して、細胞または細胞集団に対するIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットの結合親和性を評価することができる。化合物を使用して、例えば、IL-2R および/またはIL-2R c発現レベルに基づいて、特定の種類の細胞を決定してもよい。

10

【0804】

化合物は、in vitroおよびin vivo診断に有用であり得る。

【0805】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む診断化合物は、検出可能なマーカーを含むことができる。検出可能なマーカーは、切断可能であっても非切断可能であってもよい。

20

【0806】

検出可能なマーカーは、例えば、放射性標識、蛍光標識、酵素標識を含み得る。

【0807】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む診断化合物を使用して、患者の血液試料などの生体試料中のIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞、ならびに/またはIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞の発現レベルを測定することができる。測定は、例えば、フローサイトメトリーを使用して行うことができる。IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞の数、ならびに/またはIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットの発現レベルは、患者の疾患または患者の疾患の薬理的に有意なパラメータと関連したときに、疾患の治療を知らせるために使用することができる。例えば、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットの発現レベルが、特定の疾患に対して治療的に有意な閾値を上回るまたは下回る場合、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を患者に投与して疾患を治療することができる。

30

【0808】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、固体支持体に結合することができる。化合物がIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットに結合する能力に基づいて、化合物は、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを検出するための試薬として、例えば、生細胞、固定細胞、生体流体、組織ホモジネート、精製、および生体材料中の天然の試薬として使用することができる。加えて、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットに結合するそれらの能力に基づいて、本発明のペプチドを、例えば、in situ染色、FACS（蛍光活性化細胞選別）、ウエスタンブロッティング、およびELISAで使用することができる。加えて、本開示によって提供される化合物は、受容体精製に使用され得るか、または細胞表面上のIL-2R サブユニットおよび/また

40

50

は I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞を精製するために使用され得る。

【 0 8 0 9 】

本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物も、様々な医学的研究および診断用途の試薬として使用することができる。そのような使用には、例えば、機能アッセイにおける候補 I L - 2 R アゴニストまたは I L - 2 R アンタゴニストの活性を定量するための校正標準としての使用、 I L - 2 依存性細胞株の増殖および成長を維持するための使用、 (3) 共結晶化による I L - 2 受容体の構造解析での使用、 I L - 2 シグナル伝達 / 受容体活性化の機構を調査するための使用、ならびに I L - 2 受容体が関与する他の研究および診断用途が含まれる。

【 0 8 1 0 】

治療に対する単一の患者の反応を評価し、患者を最適な治療法に認定することは、現代の医療における最大の課題の一つであり、パーソナライズされた医療の動向に関連している。 I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物は、疾患の病因と関連する細胞が I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する疾患に対する標的選択性を有することができる。例えば、陽電子放出断層撮影 (P E T) または単一光子放出コンピュータ断層撮影 (S P E C T) のために標識された I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を使用して、単一のケースバイケースの患者分析に基づいて治療の標的を予測することができるため、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットの活性に影響を及ぼす治療化合物による治療から利益を受けると予測されない対象を除外することができる。 I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を使用した P E T / S P E C T スキャンは、 I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物の濃度と相関すると、3次元分布マップを提供することができる。次いで、肉眼的用量計算に使用することができる。

【 0 8 1 1 】

I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物は、1つ以上の撮像剤を含むことができる。 I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドは、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞、細胞集団、および組織に化合物を導き、局在させることができる。撮像化合物は、放射線標識、蛍光標識、酵素標識、または P E T 撮像剤等の1つ以上の撮像剤を含むことができる。

【 0 8 1 2 】

撮像剤を使用して、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞の数、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞の発現レベル、または I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットの特性、例えば、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットの、特定の I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c および / または I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物に対する親和性を決定することができる。撮像剤は、例えば、 I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現するがん細胞を評価するため、または T r e g および / または T e f f 細胞を評価するために使用することができる。

【 0 8 1 3 】

標識を検出して、患者における化合物の生体内分布を決定するか、または治療有効性の可能性を評価することができる。例えば、高レベルの I L - 2 R 受容体および / または I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する腫瘍は、本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む治療用化合物の魅力的な標的であり得る。

【 0 8 1 4 】

撮像剤は、治療前、治療中、および / または治療後に I L - 2 R サブユニットおよび / または I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞を評価するために使用することができ

10

20

30

40

50

きる。

【0815】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む撮像剤は、細胞表面、特に細胞表面上で発現するタンパク質に結合することができる部分をさらに含むことができる。タンパク質は、特定の細胞型を示すことができ、細胞表面マーカーと称される。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドと細胞表面マーカーの両方を含む撮像剤を使用して、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットと細胞表面マーカーの両方を発現する細胞、細胞集団、ならびに/または組織を評価することができる。評価は、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットと細胞表面マーカーの両方を発現する細胞の数、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットと細胞表面マーカーの発現レベル、ならびに/またはIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットおよび/または細胞表面マーカーに対する撮像剤の親和性を決定することを含むことができる。

10

【0816】

撮像剤は、治療前、治療中、および/または治療後にIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットおよび細胞表面マーカーを発現する細胞を評価するために使用することができる。

【0817】

実例として、腫瘍病変のT細胞浸潤は、いくつかの腫瘍タイプにおいて既知の予後因子であり、これらの腫瘍タイプのいくつかにおいて治療機構として使用される。例えば、転移性黒色腫において、免疫チェックポイント阻害剤による治療は、患者の約30~50%において臨床的利益を誘導する。腫瘍浸潤性T細胞は、それらの表面上でIL-2受容体を発現する。したがって、これらのT細胞は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンド、ならびにPETトレーサーなどの放射標識を含む化合物を用いた分子イメージングによって可視化することができる。

20

【0818】

別の例として、IL-2は、活性化Tリンパ球、特にCD8+CTLおよびCD4+Th1リンパ球によって合成および分泌される。Tリンパ球活性化は、炎症性変性疾患、移植片拒絶、腫瘍炎症、臓器特異的自己免疫疾患、および脂肪炎症性インスリン耐性等の多くの種類の炎症性疾患において観察される。IL-2は、活性化Tリンパ球の細胞表面上で主に発現する細胞膜IL-2受容体に高い親和性で結合する。したがって、放射標識IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドによる活性化Tリンパ球のPET画像診断は、これらの炎症性疾患における免疫細胞浸潤の研究においてin vivoで動的アプローチを提供する。

30

【0819】

本開示によって提供される化合物は、標識することができる。標識化合物は、診断に有用であり得る。

【0820】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドならびに選択的IL-2R cアゴニストを含む化合物は、検出可能なマーカーで標識することができる。標識を使用して、患者における化合物の生体分布を決定するか、または治療有効性の可能性を評価することができる。例えば、高レベルのIL-2R受容体を発現する腫瘍は、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストおよび化合物のための魅力的な標的であり得る。

40

【0821】

したがって、本開示によって提供される化合物には、標識化合物が含まれる。標識化合物は、検出可能なマーカー、例えば、放射標識アミノ酸、またはポリペプチドへのビオチニル部分の結合であってもよく、上記結合したビオチニル部分は、マークされたアビジン

50

(例えば、蛍光マーカ―または光学法または比色法によって検出され得る酵素活性を含有するストレプトアビジン)によって検出され得る。ポリペプチドおよび糖タンパク質を標識する様々な方法が当該技術分野で既知であり、使用され得る。ポリペプチドの標識の例としては、例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、および ^{131}I 等の放射性同位体、FITC、ローダミン、およびランタニドリン等の蛍光標識、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、およびアルカリホスファターゼ等の酵素標識、ビオチニル基、ロイシンジッパー対配列等の二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ、二次抗体の結合部位、金属リガンド、およびエピトープタグが挙げられる。標識は、潜在的な立体障害を低減するために、様々な長さのスペーサーアームによって取り付けることができる。

10

【0822】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、細胞特異的標的化部分または分子を含むことができる。

【0823】

細胞特異的標的化部分は、受容体、タンパク質、またはエピトープ等の細胞の表面上の成分に対する親和性を有する部分を含むことができる。部分は、例えば、細胞表面成分に対して親和性を有するリガンドまたは抗体を含むことができる。

【0824】

標的化部分は、標的化部分によって標的化される細胞、細胞集団、または組織に、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を誘導し、濃縮することができる。

20

【0825】

標的化部分は、標的化される細胞または細胞集団に対するIL-2RアゴニズムまたはIL-2Rアンタゴニズムの効力を増強することができる。

【0826】

標的化部分は、標的化される細胞と標的化部分によって標的化されていない細胞との間のIL-2RアゴニズムまたはIL-2Rアンタゴニズムに対する差次的応答を提供することができる。

【0827】

標的化部分は、標的化成分の高い発現レベルを有する細胞と、標的化成分のより低い発現レベルを有する細胞との間で、IL-2RアゴニズムまたはIL-2Rアンタゴニズムに対する差次的応答を提供することができる。

30

【0828】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、生体活性部分または生体活性分子をさらに含み得る。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を使用して、生体活性部分または生体活性分子をIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞、細胞集団、または組織に送達することができる。

【0829】

生体活性部分または分子は、切断不可能であり得、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物に結合したときに生体活性を発揮することができる。

40

【0830】

生体活性部分または分子は、切断可能であり得る。部分は、pH、酵素、熱、および/または電磁機構などの任意の好適な機構によって切断可能であり得る。電磁機構は、例えば、化合物を赤外線、可視光、または紫外線放射線に曝露することを含み、生体活性部分は、放射線によって切断されることができる不安定な部分を通じて、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物に結合する。

【0831】

生体活性分子は、切断不可能であるが、そうでなければ、例えば、電磁放射線への曝露

50

によって活性化可能である等、活性化可能であることができる。

【0832】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドは、特定のpHでIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットへの強化された結合を有するように選択され得る。例えば、pH選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドは、それぞれ、固形腫瘍微小環境のものと同等の低pHで、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットに対してより高い親和性を有することができる。低pH選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を使用して、健全な組織に関連する通常のpH環境における細胞と比較して、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する低pH環境における細胞を優先的に活性化することができる。

10

【0833】

したがって、pH選択的IL-2R リガンドおよび/またはpH選択的IL-2R cリガンドなどの選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を、他のpH選択的生物活性部分および分子と共に使用することができる。

【0834】

生体活性部分または生体活性分子自体は、特定の細胞集団に対して選択的であり得る。例えば、生体活性部分または生体活性分子は、選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドによって標的とされる細胞において、より大きいまたはより小さい親和性、効力、および/または活性を示すことができる。例えば、生体活性部分または分子は、pH選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドによって標的化されるとき、低pH腫瘍微小環境においてより大きな生体活性を示すことができる。この例では、生体活性部分は、pH選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドによってIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する低pH腫瘍微小環境に位置する細胞を対象とする。したがって、pH選択的生体活性部分の活性は、低pH腫瘍の微小環境で増強される。

20

【0835】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、細胞傷害性部分または細胞傷害性分子をさらに含み得る。そのような化合物を使用して、T細胞等のIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞に細胞傷害性部分または化合物を送達することができる。細胞傷害性部分または分子は、化合物に結合したときに細胞傷害性を発揮することができるか、または切断可能であり得、部分または分子は、化合物から放出されたときに細胞傷害性であり得るか、または細胞傷害性部分は、電磁放射線によって活性化することができる。

30

【0836】

細胞傷害性部分または分子を使用して、標的とされるIL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを発現する細胞を枯渇させることができる。

【0837】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンド含有細胞傷害性化合物は、1つを超えるIL-2R リガンドおよび/または1つを超えるIL-2R cリガンドを有し得、それにより、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットの発現レベルが低い細胞と比較して、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットを高度に発現する細胞、細胞集団、および組織に対してより高い親和性および/または選択性を示すことができる。

40

【0838】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンド含有細胞傷害性化合物は、細胞表面標的化成分をさらに含むことができる。そのような細胞傷害性化合物は、IL-2R サブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットならびに表面標的化成分を発現する細胞、細胞集団、ならびに組織に対して強化された有効性を示すことができる。

50

【0839】

好適な細胞傷害性分子の例としては、抗微小管剤、アルキル化剤、およびDNA小溝結合剤が挙げられる。

【0840】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、IL-2活性と無関係の有用な薬理活性を有する部分をさらに含み得る。

【0841】

薬理的部分は、IL-2Rアゴニスト活性と相乗的に機能し得るか、またはIL-2Rアンタゴニスト活性と相乗的に機能し得るか、または薬理的部分は、IL-2Rサブユニットおよび/またはIL-2R cサブユニットの活性と相乗性が示されなくてもよい。

10

【0842】

好適な薬理的部分の例としては、チェックポイント分子の阻害剤である抗体および抗体断片、アポトーシス促進性分子および抗アポトーシス分子、細胞傷害性分子、ケモカインのアゴニスト、ケモカインのアンタゴニスト、サイトカイン、増殖因子および他の細胞表面受容体、ならびにインテグリン等の細胞表面接着分子のリガンドおよび阻害剤が挙げられる。

【0843】

本開示によって提供されるペプチドは、例えば、標準的な固相技術を使用することによって、当該技術分野で既知である方法によって合成することができる。

20

【0844】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含むペプチドは、例えば、リン酸化によって、および当該技術分野で既知の他の方法によって修飾することができる。したがって、本開示によって提供されるペプチドは、同様の生物学的活性を有するペプチド模倣物を調製するための基礎としても役立つことができる。

【0845】

対応するペプチドと同じまたは類似の所望の生物活性を有するが、加水分解およびタンパク質分解に対する溶解性、安定性、および感受性に関してペプチドよりも有利な活性を有するペプチド模倣物を構築するための様々な技術が利用可能である。

30

【0846】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストおよび化合物は、皮膚内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、経口、舌下、脳内、腔内、経皮、直腸、吸入、または局所を含む任意の適切な投与経路によって患者に投与される医薬組成物に組み込むことができる。ある特定の実施形態では、本開示によって提供される医薬組成物は、注射用製剤である。本開示によって提供される医薬組成物は、注射可能な静脈内製剤であり得る。本開示によって提供される医薬組成物は、経口製剤であり得る。経口製剤は、経口剤形であり得る。医薬組成物は、静脈内投与または皮下投与のために製剤化することができる。

40

【0847】

本開示によって提供される医薬組成物は、患者に適切に投与するための組成物を提供するために、治療有効量の選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩と、好適量の1つ以上の薬学的に許容されるビヒクルとを含んでもよい。好適な薬学的ビヒクルおよび医薬組成物を調製する方法は、当該技術分野で説明されている。

【0848】

選択的IL-2R cアゴニストまたはIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物は、静脈内注射によって投与され得る。注射に適した形態

50

としては、滅菌水溶液、または I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストもしくは化合物の分散液が挙げられる。選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物は、生理学的緩衝液中に製剤化され得る。投与前に、選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩は、抗菌剤または抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チマーソール等の添加を含む、任意の当該技術分野で認識された技術によって滅菌され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩は、対象に投与する前に濾過によって滅菌され、それによって追加の滅菌剤の必要性を最小限に抑えるか、または排除し得る。選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物の注射用量は、約 0 . 0 1 m L ~ 約 1 0 m L、約 0 . 1 m L ~ 約 1 0 m L、約 0 . 1 m L ~ 約 5 m L、およびある特定の実施形態では、約 1 m L ~ 約 5 m L を含み得る。

【 0 8 4 9 】

医薬組成物は、治療有効量の 1 つ以上の選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を、好適な量の薬学的に許容されるビヒクルと共に精製形態で含み、患者に適切な投与のための形態を提供し得る。患者に投与される場合、化合物および薬学的に許容されるビヒクルは、好ましくは無菌である。化合物を静脈内に投与する場合、水は好ましいビヒクルである。生理食塩水ならびにデキストロース水溶液およびグリセロール水溶液は、特に注射用溶液のための液体ビヒクルとしても使用され得る。好適な薬学的ビヒクルには、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤も含まれる。医薬組成物は、少量の湿潤剤または乳化剤、または pH 緩衝剤も含有してもよい。加えて、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、および着色剤を使用してもよい。

【 0 8 5 0 】

化合物を含む医薬組成物は、従来 of 混合、溶解、造粒、浮遊、乳化、カプセル化、捕捉、または凍結乾燥プロセスによって製造され得る。医薬組成物は、1 つ以上の生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤または補助剤を使用して従来 of 方法で製剤化され得、これらは、薬学的に使用され得る調製物への化合物の処理を容易にする。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本開示によって提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、または使用に好適な任意の他の形態の形態をとり得る。好適な薬学的ビヒクルの例は、当該技術分野で説明されている。

【 0 8 5 1 】

非経口投与のために、選択的 I L - 2 R c アゴニストおよび I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を溶液または懸濁液に組み込んでもよい。非経口投与は、注射、例えば、静脈内、嚢内、髄腔内、胸膜内、腫瘍内、皮下、または腹腔内注射、または膀胱内投与による投与を指す。I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物は、静脈内に投与することができる。

【 0 8 5 2 】

溶液または懸濁物はまた、以下のアジュバントのうちの少なくとも 1 つを含むことができる：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセロール、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒等の滅菌希釈剤、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤、アセテート、シトレートまたはホスフェート等の緩衝液、ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロース等の浸透圧を調整するための薬剤。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、またはガラスもしくはプラスチックで作製された

複数の投与容器に封入され得る。

【0853】

治療に対する単一の患者の反応を評価し、患者を最適な治療法に認定することは、現代の医療における最大の課題の一つであり、パーソナライズされた医療の動向に関連している。選択的 IL-2R cアゴニストまたは IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物は、特定のがんに対する標的選択性を有し得る。陽電子放射断層撮影 (PET) または単一光子放射断層撮影 (SPECT) のために放射線標識された IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む選択的 IL-2R cアゴニストおよび化合物を使用して、単一のケースバイケースの患者分析に基づいて治療の標的を予測することができるため、治療から利益を受けることが期待されない対象を除外する。放射性標識選択的 IL-2R cアゴニストまたは IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物を使用した PET/SPECT スキャンは、濃度選択的 IL-2R cアゴニストまたは IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物と相関すると、3次元分布マップを提供することができ、次いで、肉眼的用量計算に使用することができる。

10

【0854】

したがって、選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/またはそれらの医薬組成物を治療のためにアッセイおよび使用することは、当業者の能力の範囲内である。

【0855】

選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、および/またはその医薬組成物は、一般に、意図される目的を達成するのに有効な量で使用することができる。がん等の疾患を治療するために使用するために、選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/またはその医薬組成物は、治療有効量で投与または適用され得る。

20

【0856】

本明細書に開示される特定の障害または状態の治療に有効であろう、選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/または前述のうちのいずれかの医薬組成物の量は、障害または状態の性質に部分的に依存し、当該技術分野で既知の標準的な臨床技法によって決定することができる。加えて、最適な用量範囲を特定するのに役立つように、*in vitro* アッセイまたは *in vivo* アッセイを任意に用いてもよい。選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/または前述のいずれかの医薬組成物の量は、とりわけ、治療される対象、対象の重量、苦痛の重症度、投与方法、ならびに処方医師の判断に依存する。

30

【0857】

選択的 IL-2R cアゴニストまたは IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物は、ヒトで使用する前に、所望の治療活性について *in vitro* および *in vivo* でアッセイし得る。例えば、*in vitro* アッセイを使用して、特定の化合物または化合物の組み合わせの投与が好ましいかどうかを決定し得る。化合物はまた、動物モデル系を使用して有効かつ安全であることが実証され得る。

40

【0858】

ある特定の実施形態では、治療有効量の選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく治療的利益を提供する。選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/または前述のうちのいずれかの医薬組成物の毒性は、標準的な薬学的手順を使用して決定され得、当業者によって容易に確認され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指標である。ある特定の実施形態では、

50

選択的 IL - 2 R c アゴニスト、IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドを含む化合物、ならびに / または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、疾患および障害の治療において特に高い治療指標を示す。選択的 IL - 2 R c アゴニスト、IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドを含む化合物、ならびに / または前述のいずれかの医薬組成物の用量は、最小限の毒性を有する有効用量を含む循環濃度の範囲内である。

【 0 8 5 9 】

本開示によって提供される IL - 2 R および / または IL - 2 R c リガンドを含む化合物またはその医薬組成物を、治療目的のために患者に化合物を投与するために使用し得るキットに含めてもよい。キットは、選択的 IL - 2 R c アゴニストを含む医薬組成物、または患者への投与に好適な本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドを含む化合物、ならびに医薬組成物を患者に投与するための説明書を含み得る。キットは、がんを治療するためのキットであり得る。患者においてがんを治療するために使用するためのキットは、選択的 IL - 2 R c アゴニスト、または本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドを含む化合物、化合物を投与するための薬学的に許容されるビヒクル、ならびに患者に化合物を投与するための説明書を含むことができる。

10

【 0 8 6 0 】

医薬組成物は、投与のための説明書と共に、容器、パック、またはディスペンサーに含めることができる。

20

【 0 8 6 1 】

キットと共に供給される使用説明書は、例えば、電子可読媒体、ビデオカセット、オーディオテープ、フラッシュメモリデバイスとして印刷および / または供給されてもよく、またはインターネットウェブサイト上で公開されてもよく、または電子通信として患者および / または医療提供者に配布されてもよい。

【 0 8 6 2 】

本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドを含む選択的 IL - 2 R c アゴニストおよび化合物は、患者においてがんを治療するために使用され得る。がんは、例えば、固形腫瘍または転移であり得る。

【 0 8 6 3 】

本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンド、またはその医薬組成物を含む選択的 IL - 2 R c アゴニストおよび化合物は、IL - 2 受容体の活性化または阻害によって治療されることが知られているがんを治療するために投与され得る。本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンド、またはその医薬組成物を含む選択的 IL - 2 R c アゴニストおよび化合物は、IL - 2 R c サブユニットの活性化または阻害によって治療されることが知られており、IL - 2 R サブユニットの同時活性化が治療有効性を損なう、および / または望ましくない副作用を最小限に抑えるがんを治療するために投与され得る。

30

【 0 8 6 4 】

本開示によって提供される IL - 2 R リガンドおよび / または IL - 2 R c リガンドもしくはその医薬組成物を含む選択的 IL - 2 R c アゴニストおよび化合物は、例えば、以下のがんのうちの 1 つ以上を治療するために使用することができる：急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形性 / 横紋状腫瘍、基底細胞癌（非黒色腫）、B 細胞リンパ腫、膀胱癌、骨癌、脳および脊髄腫瘍、脳幹癌、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、がん性腫瘍、頭頸部癌、中枢神経系胚性腫瘍、小脳星状細胞腫、脳星状細胞腫 / 悪性神経膠腫、子宮癌、結節腫、慢性リンパ性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、脱形成小丸細胞腫瘍、管癌、染料癌、内分泌腺腫瘍（膵島細胞腫瘍）、子宮内膜癌、腎盂芽細胞腫、食道癌、感覚神経芽細胞腫、ユーイングファミリー腫瘍、頭蓋外生殖細胞腫瘍、肝外胆道癌、胆嚢癌、胃癌、胃腸癌、胃癌、カルチノイド腫瘍、消化管間

40

50

質腫瘍、妊娠性好中球性腫瘍、膠芽細胞腫、神経膠腫、毛様細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、リンパ系統造血腫瘍、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭下癌、視床下部および視覚経路神経膠腫、ID関連リンパ腫、眼内黒色腫、脾細胞腫瘍、カポシ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞刺激細胞、喉頭癌、白血病、口唇および口腔癌、男性乳癌、悪性線維性組織球腫、悪性生殖細胞腫瘍、悪性中皮腫、髓芽細胞腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌、多発性内分泌新生物症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔洞癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣生殖細胞腫瘍、卵巣低悪性潜在性腫瘍、膵臓癌、膵臓神経内分泌腫瘍（島細胞腫瘍）、乳頭腫、副神経膠腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、末梢色素細胞癌、小脳胚葉細胞腫瘍、小脳腫瘍松葉芽細胞腫および腱上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽細胞腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性肝臓癌、原発性転移性扁平上皮頸部癌（潜在的を含む）、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎骨盤および尿管、呼吸器系癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉腫、扁平上皮細胞癌（非黒色腫）、胃癌、腱上原始神経外胚葉腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣癌、のど癌、甲状腺癌および甲状腺癌、移行細胞癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、視覚経路および視床下部神経膠腫、外陰癌、ウルデンストロームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、ならびに前述のいずれかの全身性および中枢性転移。

10

【0865】

20

選択的IL-2R cアゴニストおよび本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物を使用して固形腫瘍を治療することができる。

【0866】

選択的IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物を使用して、例えば、以下のがんのうちの1つ以上を治療することができ、がんは、原発性成人および幼児の脳および神経膠芽腫（GBM）および星状細胞腫を含むCNS癌、黒色腫を含む皮膚癌、小細胞肺癌を含む肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、および大細胞肺癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）を含む乳癌、骨髄異形成症候群（MDS）を含む血液癌、多発性骨髄腫（MM）、および急性骨髄性白血病（AML）、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）を含む前立腺癌、肝細胞がん（HCC）、食道癌および胃癌、ならびに前述のいずれかの任意の全身性および中心転移から選択される。

30

【0867】

本開示によって提供される選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、またはがんの治療に有効であろう前述のいずれかの医薬組成物の量は、疾患の性質に少なくとも部分的に依存し、当該技術分野で既知の標準的な臨床技法によって決定され得る。加えて、最適な投与範囲を特定するのに役立つように、*in vitro*アッセイまたは*in vivo*アッセイを用いてもよい。投与レジメンおよび投与間隔はまた、当業者に既知の方法によって判定され得る。投与される本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の量は、とりわけ、治療される対象、対象の重量、疾患の重症度、投与経路、および処方医師の判断に依存し得る。

40

【0868】

全身投与のために、治療有効量は、最初に*in vitro*アッセイから推定され得る。初期用量はまた、当該技術分野で既知の技法を使用して、*in vivo*データ、例えば、動物モデルから推定され得る。そのような情報は、ヒトにおける有用な投与量をより正確に決定するために使用できる。当業者であれば、動物データに基づいてヒトへの投与を最適化してもよい。

50

【 0 8 6 9 】

本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の用量および適切な投与間隔を選択して、特定の実施形態では、最小有害濃度を越えることなく、患者の血液中の、本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の持続的な治療有効濃度を維持し得る。

【 0 8 7 0 】

ある特定の実施形態では、本開示によって提供される選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を含む医薬組成物は、例えば、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、または6週間に1回投与され得る。投薬は、単独でまたは他の薬物と組み合わせて提供されてもよく、疾患の有効な治療に必要な限り継続してもよい。投薬はまた、一定の期間にわたって連続的または半連続的な投与を使用して行われ得る。投薬には、哺乳動物、例えばヒトに、給餌状態または絶食状態で医薬組成物を投与することが含まれる。

10

【 0 8 7 1 】

医薬組成物は、単一の剤形または複数の剤形で、または一定期間にわたって連続的もしくは累積的な用量として投与され得る。複数の剤形が使用される場合、複数の剤形のそれぞれに含まれる、本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の量は、同じであっても、異なってもよい。

20

【 0 8 7 2 】

投与に好適な1日用量範囲は、体重 1 k g 当たり、本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の約 2 μ g ~ 約 2 0 0 m g の範囲であり得る。

【 0 8 7 3 】

投与に好適な1日用量範囲は、体表面 1 平方メートル (m ²) 当たり、本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の約 1 μ g ~ 約 5 0 m g の範囲であり得る。

30

【 0 8 7 4 】

本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物は、対象のがんを、例えば、0 . 0 0 1 m g / 日 ~ 1 0 0 m g / 日の量、または任意の他の適切な1日用量で治療するために投与され得る。用量は、例えば、0 . 0 1 μ g / k g 体重 / 週 ~ 1 0 0 μ g / k g 体重 / 週、または任意の他の好適な用量であり得る。

【 0 8 7 5 】

本開示によって提供される選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物を含む医薬組成物は、対象の血液または血漿中に本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の治療有効濃度を提供するように、対象のがんを治療するために投与されてもよい。対象の血液中の本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の治療有効濃度は、例えば、0 . 0 1 μ g / L ~ 1 , 0 0 0 μ g / L、0 . 1 μ g / L ~ 5 0 0 μ g / L、1 μ g / L ~ 2 5 0 μ g / L、または約 1 0 μ g / L ~ 約 1 0 0 μ g / L であり得る。対象の血液中に本開示によって提供される I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む選択的 I L - 2 R c アゴニストまたは化合物の治療有効濃度は、例えば、少なくとも 0 . 0 1 μ g / L、少なくとも 0 . 1 μ g / L、少なくとも 1 μ g / L、少なくとも 約 1 0 μ g / L、または少なくとも 1 0 0 μ g / L であり得る。対象の血液中の I L - 2 R

40

50

リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効濃度は、例えば、恒常性に対する有害作用を含む許容できない有害作用を引き起こす量未満であり得る。対象の血液中のIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効濃度は、対象における恒常性を回復および/または維持するのに十分な量であり得る。

【0876】

選択的IL-2R cアゴニストまたはIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を含む医薬組成物は、対象の疾患を治療するために投与され、対象の血液中にIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効濃度を、例えば、少なくとも約4時間、少なくとも約6時間、少なくとも約12時間、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、または少なくとも1週間提供することができる。

10

【0877】

投与されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の量は、治療レジメン中に変化し得る。

【0878】

本開示によって提供される医薬組成物は、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物に加えて、1つ以上の薬学的に活性な化合物をさらに含み得る。そのような化合物は、例えば、選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む化合物で治療されているがんを治療するために、または、IL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストもしくは化合物で治療されているがん以外の疾患、障害もしくは状態を治療するために、IL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストもしくは化合物を投与することによって引き起こされる副作用を治療するために、IL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストもしくは化合物の有効性を増強するために、ならびに/もしくはIL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストもしくは化合物の活性を調節するために提供され得る。

20

30

【0879】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物は、少なくとも1つの他の治療薬と併用され得る。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物は、対象のがんを治療するための別の化合物と共に患者に投与してもよい。特定の実施形態では、少なくとも1つの他の治療薬は、異なる選IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物であってもよい。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドならびに少なくとも1つの他の治療薬を含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物は、付加的に、またはある特定の実施形態では相乗的に作用し得る。少なくとも1つの追加の治療剤は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物を含む同じ医薬組成物またはビヒクルに含まれてもよく、別個の医薬組成物またはビヒクルに含まれてもよい。したがって、本開示によって提供される方法は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物を投与することに加えて、がんまたはがんとは異なる疾患、障害または状態を治療するのに有効な1つ以上の治療剤を投与することをさらに含む。本開示によって提供される方法は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドならびに1つ以上の他の治療剤を含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の投与を含むが、ただし

40

50

、組み合わせた投与が、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効性を阻害しないか、または有害な組み合わせ効果を生じないことを条件とする。

【0880】

IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物を含む医薬組成物は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストおよび/または化合物と同じ医薬組成物の一部であってもよい別の治療薬の投与と同時に投与されてもよい。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストおよび/または化合物は、別の治療薬の投与の前または後に投与され得る。併用療法の特定の実施形態では、併用療法は、例えば、特定の薬物に関連する有害な薬物効果を最小限に抑えるために、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物と、別の治療剤を含む組成物との間で交互に投与することを含み得る。IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物が、例えば、毒性を含む有害な薬物効果を潜在的に生じ得る別の治療剤と同時に投与される場合、他の治療剤は、有害な薬物反応が誘発される閾値を下回る用量で投与され得る。

10

【0881】

本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物を含む医薬組成物は、例えば、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の放出、バイオアベイラビリティ、治療有効性、治療効力、および/または安定性を増強、調節、および/または制御するために、1つ以上の物質と共に投与され得る。例えば、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物を含む医薬組成物は、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効性を増強する薬理学的効果を有する活性剤と同時に投与することができる。

20

【0882】

選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、選択的IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む選択的IL-2R cアゴニストまたは化合物で治療されている同じがんなど、患者におけるがんの治療において既知であるか、または有効であると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

30

【0883】

選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。

【0884】

特定の実施形態では、選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、代謝を妨げることが既知であるか、または代謝を妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ミトコンドリア代謝を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、抗代謝産物であることが知られているか、または抗代謝産物であると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述の

40

50

うちのいずれかを含む医薬組成物は、RNA転写を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または選択的IL-2R γ cアゴニストを含む医薬組成物は、RNA翻訳を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、タンパク質合成を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、DNA合成および複製のための前駆体の合成を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、プリン合成を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ヌクレオシド合成を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、mTORと相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、mTOR阻害剤として既知であるか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、既知であるか、または細胞周期チェックポイントを妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

【0885】

IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、イピリムマブなどのCTLA-4阻害剤、ペムプロリズマブおよびニボルマブなどのPD1阻害剤、ならびにアテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブなどのPD-L1阻害剤を含むチェックポイント阻害剤と併せて投与されてもよい。IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物は、CD137/4-1BB、CD27、GITR、および/またはOC40等の免疫調節物質と併せて投与されてもよい。

【0886】

選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、細胞傷害性であることが知られているか、または細胞傷害性であると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、細胞増殖抑制性であることが知られているか、または細胞増殖抑制性であると考えられる薬剤と併用投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、DNA損傷を引き起こすことが知られているか、または引き起こすと考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンドおよび/またはIL-2R γ cリガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物は、細胞周期停止を引き起こすことが知られているか、または引き起こすと考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的IL-2R γ cアゴニスト、IL-2R β リガンド

リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、分裂期細胞死を引き起こすことが知られているか、または引き起こすと考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

【0887】

選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、薬物耐性を調節することが知られているか、または調節すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、多剤耐性を低下させることが知られているか、または低下させると考えられる薬剤と併用投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、膜タンパク質と相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、原形質膜タンパク質と相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、核膜タンパク質と相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、主要なヴォールトタンパク質（複数可）と相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、MVP（主要なヴォールトタンパク質）遺伝子の生成物と相互作用することが知られているか、または相互作用すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

【0888】

選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかの医薬組成物は、グルタチオン濃度を調節することが知られているか、または調節すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、細胞内のグルタチオン濃度を調節することが知られているか、または調節すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または選択的 IL-2R c アゴニストを含む医薬組成物、または IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物は、細胞内のグルタチオン濃度を低下させることが知られているか、または低下させると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または IL-2R c リガンドを含む化合物、または選択的 IL-2R c アゴニストを含む医薬組成物、または IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物は、細胞へのグルタチオン取り込みを低減することが知られているか、または低減すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、グルタチオン合成を低減することが知られているか、または低減すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 IL-2R c アゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、細胞内のグルタチオン合成を低減することが知られているか、または低減すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 8 8 9 】

選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、血管新生を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、血管新生を低減することが知られているか、または低減すると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、血管新生を促進することが知られているか、または促進すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

10

【 0 8 9 0 】

選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ホルモンホメオスタシスを妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。ある特定の実施形態では、選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ホルモン合成を妨げることが既知であるか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ホルモン受容体結合を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ホルモンシグナル伝達を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。

20

【 0 8 9 1 】

選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子恒常性を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子合成を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子受容体発現を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子受容体への増殖因子結合を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子受容体に結合する増殖因子を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖因子受容体シグナル伝達を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび / または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ヘッジホッグ (H h) シグナル伝達を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リ

30

40

50

ガンドおよび/または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、ヘッジホッグ経路シグナル伝達を阻害することが知られている、または阻害すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび/または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、A L K (無形成リンパ腫キナーゼ) 経路シグナル伝達を阻害することが知られているか、または阻害すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび/または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、非相同末端結合 (N H E J) を阻害することが知られているか、または阻害すると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

10

【 0 8 9 2 】

選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび/または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物は、V E G F R (血管内皮増殖因子受容体) 阻害剤、R T K (受容体チロシンキナーゼ) 阻害剤、ナトリウムチャンネル電流遮断剤、a F A K (局所接着キナーゼ) 阻害剤、G L I (神経膠腫関連癌遺伝子) 阻害剤、G L I 1 阻害剤、G L I 2 阻害剤、G L I 3 阻害剤、M A P K (有糸分裂原活性化タンパク質キナーゼ) 阻害剤、M A P K / E R K 経路 (R a s - R a f - M E K - E R K 経路としても知られている) 阻害剤、M E K 1 阻害剤、M E K 2 阻害剤、M E K 5 阻害剤、M E K 5 / E R K 5 阻害剤、R T A (腎管状アシドーシス) 阻害剤、A L K (無形成リンパ腫キナーゼ) 阻害剤、A a L K キナーゼ阻害剤、核転座阻害剤、P O R C N (ポルクピピン) 阻害剤、5 - A R I (5 還元酵素阻害剤)、トポイソメラーゼ阻害剤、R a s (ラット肉腫) 阻害剤、K - r a s 阻害剤、C E R K (セラミドキナーゼ) 阻害剤、P K B (タンパク質キナーゼ B、別名 A K T) 阻害剤、A K T 1 阻害剤、E Z H 2 (ゼストホモログ 2 のエンハンサー) 阻害剤、ベット (プロモドメインおよび末端外ドメインモチーフ) 阻害剤、S Y K (アプレエンチロシンキナーゼ) 阻害剤、J A K (ヤナスキナーゼ) 阻害剤、S Y K / J A K 阻害剤、I D O (インドールアミン - ピロール 2, 3 - ジオキシゲナーゼ) 阻害剤、I D O 1 阻害剤、R X R (レチノイン酸 X 受容体) 活性化剤、選択的 R X R 活性化剤、p - 糖タンパク質阻害剤、E R K 阻害剤、P I 3 K (ホスファチジルイノシトール - 4, 5 - ニリン酸 3 - キナーゼ) 阻害剤、B R D (プロモドメイン含有タンパク質) 阻害剤、B R D 2 阻害剤、B R D 3 阻害剤、B R D 4 阻害剤、B R D T (プロモドメイン精巢特異的タンパク質) 阻害剤、逆転写酵素阻害剤、N R T (ヌクレオシド類似体逆転写酵素) 阻害剤、P I M (モロニーウイルスの予備的組み込み) 阻害剤、E G F R (上皮増殖因子受容体) 阻害剤、光増感剤、放射線増感剤、R O S (がん原遺伝子、受容体チロシンキナーゼ) 阻害剤、R O S 1 (がん原遺伝子 1) 阻害剤、C K (カゼインキナーゼ) 阻害剤、C K 2 阻害剤、B c r - A b l (クラスター領域 - アベルソンがん原遺伝子) ダサチニブ等のチロシンキナーゼ阻害剤、微小管安定化剤、微小管脱重合 / 分解阻害剤、D N A インターカレーター、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、化学保護剤、H D A C (ヒストンデアセチラーゼ) 阻害剤、D P P (ジペプチジルペプチダーゼ) 阻害剤、D P P - 4 阻害剤、B T K (ブルトン型チロシンキナーゼ) 阻害剤、イマチニブ等のキナーゼ阻害剤、ニロチニブ等のチロシンキナーゼ阻害剤、A R P (ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ) 阻害剤、C D K (サイクリン依存性キナーゼ) 阻害剤、C D K 4 阻害剤、C D K 6 阻害剤、C D K 4 / 6 阻害剤、H I F 1 (低酸素誘導因子 1 -) 阻害剤、D N A リガーゼ阻害剤、D N A リガーゼ I V 阻害剤、N H E J (非相同末端結合阻害剤)、D N A リガーゼ I V、N H E J 阻害剤ならびに R A F 阻害剤、T K I および R A F 阻害剤、T K I および R A F 阻害剤、例えばソラフェニブ、P D T (光力学療法) 増感剤、A T R (失調性細管拡張症および R a d 3 関連タンパク質キナーゼ) 阻害剤、または上記のいずれかの組み合わせ

20

30

40

【 0 8 9 3 】

選択的 I L - 2 R c アゴニスト、I L - 2 R リガンドおよび/または I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物は、例えば、フルキンチ

50

ニブ、モテサニブ / AMG - 706、パタラニブなどの VEGFR 阻害剤、ポナチニブなどの RTK 阻害剤、GS967 などのナトリウムチャンネル遮断剤、TAE226 などの FAK 阻害剤、GANT61 などの GLI1 および GLI2 阻害剤、ビニメチニブなどの MEK 阻害剤、リニファニブなどの RTA 阻害剤、ブリグスチニブなどの ALK 阻害剤、プロモビルピン酸、チオテパ等の DNA アルキル化剤、JSH-23 等の核転座因子、Wnt - C59 等の PORCn 阻害剤、デュタステリド等の 5 α 還元酵素阻害剤、カルピシン等の トポイソメラーゼ阻害剤、Kobe0065 等の RAS 阻害剤、NVP-231 等の CerK 阻害剤、アップロセルチブ等の AKT 阻害剤、GSK-503 等の EZH2 阻害剤、OTX015 等の BET プロモドメイン阻害剤、BIX02189 等の MEK5 / ERK5 阻害剤、セルデュラチニブ等の Sy1 / JAK 阻害剤、NLG919 等の IDO 1 阻害剤、ベクスロテン等の レチノイン酸 X 受容体活性化剤、アコチアミドまたはアクチアミド HCl 等の PGP 阻害剤、SCH772984 等の Erk 阻害剤、ゲダトリシブなどの PI3K 阻害剤、ルキシロチニブなどの JAK 阻害剤、アフレセルチブまたはアフレセルチブ HCl などの AKT 阻害剤、セリチニブなどの ALK1 阻害剤、アベキシノスタットなどの HDAC 阻害剤、オアマリグリブチンなどの DPP 阻害剤、ゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤、GSK126 などの EZH2 阻害剤、イブルチニブなどの BTK 阻害剤、イマチニン HCl などの キナーゼ阻害剤、INCB024360 などの IDO 阻害剤、マイトマイシン C などの DNA 架橋剤、ニロチニブなどの チロシンキナーゼ阻害剤、オラパリブなどの PARP 阻害剤、パクリタキセルなどの チュピリン安定化促進剤、パルボシクリブなどの CDK4 / 6 阻害剤、スニチニブなどの RTK 阻害剤、ts1sporfin などの PDT 増感剤、タリキダルなどの p-糖タンパク質阻害剤、VE-822 などの ATR 阻害剤、PCI-24781 などの HDAC 阻害剤、オアマリグリブチンなどの DPP 阻害剤、ゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤、GSK126 などの EZH2 阻害剤、イルブチニブ等の BTK 阻害剤、INCB024360 等の IDO 阻害剤、または上述のいずれかの組み合わせと併せて投与することができる。

10

20

30

40

50

【0894】

例えば、選択的 IL-2R γ c アゴニスト、IL-2R γ リガンドおよび / もしくは IL-2R γ c リガンドを含む化合物、または前述のいずれかは、別の化学療法剤、例えば、N-アセチルシステイン (NAC)、アドリアマイシン、アレムツズマブ、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスコルビン酸、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブチオニンスルホキシム、カーフィルゾミブ、カルムスチン、クロファラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、ダサチニブ、ダチノマイシン、デフィプロチド、デキサメタキソン、ドセタキセル、ドキシルピシン、エトポシド、フィルグラスチム、フロキサリジン、フルダラビン、ゲムシタピン、インターフェロン γ 、イピリムマブ、レナリドマイド、ロイコボリン、メルファラン、ミコフェノール酸モフェチル、パクリタキセル、パリフェルミン、パノピノスタット、ペグフィラスチム、プレドニゾロン、プレドニゾン、レプリミド、リツキシマブ、シロリムス、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム (MESNA)、チオ硫酸ナトリウム、タクロリムス、テモゾロミド、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、ベルケイド、または前述の任意の組み合わせと併用して投与され得る。ある特定の実施形態では、選択的 IL-2R γ c アゴニストおよび / またはその医薬組成物は、葉酸類似体などの 1 つ以上の代謝拮抗剤、フルオロウラシル、フロキサリジン、およびシトシンアラビノシドなどのピリミジン類似体、メルカプトプリン、チオグナイン、およびベントスタチンなどのプリン類似体、ピンラスチン、ピンクリスチン、エトポシド、テルチポシド、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシサルピシン、プレオマイシン、ミタマイシン、マイトマイシン C、L-アスバラギナーゼ、およびインターフェロン γ などの天然産物、シス-プラチナ、およびカルボプラチンなどの白金配位複合体、ミトキサントロン、ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、プレドニゾン、ヒドロキシプロゲステロンカプロ酸塩、メドロキシプロゲステロンアセテート、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール、タモキシフェン、プロピオン酸テストステロン、

フルオキシメステロン、フルタミド、およびリユープロリド等のホルモンおよびアンタゴニスト、アンジオスタチン、レチノイン酸、パクリタキセル、エストラジオール誘導体、およびチアゾロピリミジン誘導体などの抗血管新生剤または阻害剤、アポトーシス防止剤、トリプトリド、コルヒチン、ルリコナゾール、放射線療法と組み合わせ使用され得る。

【0895】

選択的 IL-2R cアゴニスト、または IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物は、DNA修復を阻害する化合物、例えば、O6-ベンジルグアニン(O6-BG)と同時投与されてもよい。

【0896】

選択的 IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/または IL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のいずれかを含む医薬組成物は、1つ以上の化学療法剤、例えば、アバレリックス、アピラテロン、酢酸アピラテロン、n-アセチルシステイン、塩酸アクラルピシン、アドリアマイシン、アデニン、アフアチニブ、ジマレイン酸アフアチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸ナトリウム、アリトレチノイン、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンジオスタチン、アプレミラスト、アプレピタント、三酸化ヒ素、アスコルビン酸、1-アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリンナトリウム、パゼドキシフェン(血清)、ペリノスタット、ベンダムスチンhcl、o6-ベンジルグアニン(o6-bg)、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピリコダール、プレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プリブジン、プセレリン、プスルファン、プチオニンスルホキシム、カバジタキセル、カボザンチニブ、カペシタピン、カルボプラチン、カルボクオン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネートナトリウム、クロファラビン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、デフリブロチド、酢酸デガレリクス、デキサメタゾン、塩酸デクスラゾキサソ、ジアジクオン、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシフルリジン、塩酸ドキシソルピシン、ドキシソルピシン遊離塩基、プロピオン酸ドロスタノロン、デュタステリド、エルトロンボパグ、エンザルタミド、塩酸エピルピシン、メシル酸エリブリン、塩酸エルロチニブ、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エトポシドリン酸、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フェンタニル、フィルグラスチム、フィンゴリモド、フロクスウリジン、フルダラビンリン酸、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、ホルミルメルファラン、ホスアプレピタント、フォテムスチン、フルベストラント、ゲフィチニブ、塩酸ゲムシタピン、ゲムシタピン遊離塩基、グルタチオン、グリシホスホルアミド、グリフォスフィン、酢酸ゴセレリン、塩酸グラニセトロン、ヘパタプラチン、5-アミノレブリン酸ヘキシル、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、ヒドロキシ尿素、イバンドロネートナトリウム、イブルチニブ、イコチニブ、イダルピシンHCl、イデラリシブ、イドクスウリジン、イホスファミド、インターフェロン、メシル酸イマチニブ、イミキモド、メブチン酸インゲノール、イピリムマブ、塩酸イリノテカン、イキサベピロン、酢酸ランレオチド、ラパチニブ遊離塩基、ラパチニブジトシレート、ラソフォキシフェン、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、塩酸レバミゾール、レボホリナートカルシウム、ヨーベングアン、ロバプラチン、ロムスチン、マロピタント、マソプロコール、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、塩酸メルファラン、メルカプトプリン、メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチレンブルー、メチルイソインジゴチン、ミファミルチド、ミルテフォシン、ミリプラチン、ミタマイシン、ミトブロニトール、マイトマイシンC、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸モフェチル、

10

20

30

40

50

ナビキシモルス、ナファレリン、ナンドロロン、ネダブラチン、ネララビン、ネツピタン
ト、ニロチニブ、ニルタミド、ニムスチン、ニンテダニブ、ノコダゾール、オクトレオチ
ド、オラパリブ、オマセタキシメベスクシネート、塩酸オンダンセトロン、オキサリブ
ラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、塩酸パロノセトロン、パミ
ドロネートニナトリウム、パノビノスタット、パシレオチド、塩酸パゾパニブ、ペグフィ
ラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ペプロマイシン、ピボプロマ
ン、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポマリドミド、ポナチニブ、ポ
ルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プラトレキサート、プレドニムスチン、
プレドニゾロン、プレドニゾン、塩酸プロカルバジン、塩酸キナゴリド、ラロキシフェン
、ラルチトレキセド、ラドチニブ、ラニムスチン、レチノイン酸、レブリミド、リツキシ
ナブ、ロミデプシン、ルキソリチニブ、リン酸ルキソリチニブ、セムスチン、シロリムス
、チオ硫酸ナトリウム、ソラフェニブ遊離塩基、ソラフェニブトシレート、ストレプトゾ
シン、スフェンタニル、スニチニブ、タクロリムス、タラポルフィンナトリウム、タミバ
ロテン、クエン酸タモキシフェン、タペンタドール、テモポルフィン、テモゾロミド、テ
ムシロリムス、テニボシド、テリフルノミド、テルチボシド、テストトラクトン、プロピ
オン酸テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チマルファシン、リン
酸トセラニブ、塩酸トポテカン、クエン酸トレミフェン、トラベクテジン、トラメチニブ
、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロピセトロン、ウラムスチン、バル
ルピシン、バンダタニブ、ベドチン、ベムラフェニブ、ベルテポルフィン、ピンブラスチ
ン、硫酸ピンクリスチン、ピンクリスチン遊離塩基、ビンデシン、酒石酸ビノレルピン、
ポリノスタット、およびゾレドロン酸と組み合わせて投与することができる。

10

20

30

40

50

【0897】

選択的 IL - 2 R c アゴニスト、IL - 2 R リガンドおよび/または IL - 2 R
c リガンドを含む化合物、または前述のいずれかを含む医薬組成物は、アベマシクリブ
、酢酸アピラテロン、ABVD、ABVE、ABVE - PC、AC、アカラブルチニブ、
AC - T、ADE、アドトラスツズマブエムタンシン、ジマレイン酸アフアチニブ、アル
デスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アルベリシブ、アミホスチン、アミノレ
プリン酸塩酸塩、アナストロゾール、アパルタミド、アプレピタント、三酸化ヒ素、アス
パラギナーゼ *erwinia chrysanthemii*、アテゾリズマブ、アベルマブ
、アキシカブタジーンシロロイセル、アキシチニブ、アザシチジン、BEACOPP、ベ
リノスタット、ベンダムスチン塩酸塩、BEP、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタ
ミド、ピニメチニブ、硫酸プレオマイシン、プリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ
、ブレンツキシマブベドチン、ブリガチニブ、BuMe1、ブスルファン、カバジタキセル
、カボザンチニブ - s - リンゴ酸、CAF、カラスパルガーゼベゴル - mkn1、カベ
シタピン、カブラシタピン - yhdp、CAPOX、カルボプラチン、カルボプラチン -
タキソール、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カルムスチンインプラント、CEM、セ
ミプリマブ - rwl c、セリチニブ、セツキシマブ、CEV、クロラムブシル、クロラム
ブシル - プレドニゾン、CHOP、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、CMF、
コビメチニブ、塩酸コパンリシブ、COPDAC、COPP、COPP - ABV、ク
リゾチニブ、CVP、シクロホスファミド、シタラビン、シタラビンリポソーム、メシル
酸ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダ
ルベポエチン、ダサチニブ、塩酸ダウノルピシン、塩酸ダウノルピシンおよびシタラビ
ンリポソーム、デシタピン、デフィプロチドナトリウム、デガレリクス、デニロイキン・
ディフチトックス、デノスマブ、デキサメタゾン、塩酸デクスラゾキサン、ジヌツキシマ
ブ、ドセタキセル、塩酸ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシンリポソーム、デュルバルマ
ブ、デュベリシブ、エロツズマブ、エルトロンボパグオラミン、エマパルマブ - l z s g
、メシル酸エナシデニブ、エンコラフェニブ、エンザルタミド、塩酸エピルピシン、EP
OCH、エポエチンアルファ、エルダフィチニブ、メシル酸エリプリン、塩酸エルロチニ
ブ、エトボシド、リン酸エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、fec、フィルグ
ラスチム、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル注射、フルオロウラシル - 局所、フル

タミド、フォルフィリ、フォルフィリ - ベバシズマブ、フォルフィリ - セツキシマブ、フォルフィリノックス、フォルフォックス、フォスタマチニブニナトリウム、FU - LV、フルベストラント、ゲフィチニブ、塩酸ゲムシタピン、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、フマル酸ギルテリチニブ、マレイン酸グラスデギブ、グルカルピダーゼ、酢酸ゴセレリン、グラニセトロン、HPV二価ワクチン、HPV二価ワクチン、組換えHPV非価ワクチン、HPV非価ワクチン、HPV非価ワクチン組換え体、HPV四価ワクチン、HPVuadrivalentワクチン組換え体、ヒドロキシ尿素、hyper - CVAD、イブリツズマブチウキセタン、イブルチニブ、ICE、塩酸イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、イミキモド、イノツズマブオゾガマイシン、インターフェロン - 2 b組換え体、イオベンガンI¹³¹、イピリムマブ、塩酸イリノテカン、塩酸イリノテカンリポソーム、イボシデニブ、イキサベピロン、クエン酸イキサゾミブ、JEB、酢酸ランレオチド、ジトシル酸ラパチニブ、硫酸ラロトレクチニブ、レナリドミド、メシル酸レンバチニブ、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、ロムスチン、ロラチニブ、ルテチウムLu 177 - dotate、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、塩酸メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、臭化メチルナルトレキソン、ミドスタウリン、マイトマイシンc、塩酸ミトキサントロン、モガムリズマブ - kpkc、モキセツモマブパストトックス - tdfk、MVA C、ネシツムマブ、ネララビン、マレイン酸ネラチニブ、ネツピタントおよびパロノセトロン塩酸塩、ニロチニブ、ニルタミド、トシレートニラパリブ水和物、ニボルマブ、オビヌツズマブ、OEP A、オフアツムマブ、OFF、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシメベスクシネート、塩酸オンダンセトロン、OPPA、メシル酸オシメルチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、PAD、バルボシクリブ、パリフェルミン、塩酸パロノセトロン、塩酸パロノセトロンおよびネツピタント、パミドロネートニナトリウム、パニツムマブ、パノピノスタット、塩酸パゾパニブ、PCV、PEB、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン - 2 b、ペンブロリズマブ、ベメトレキセドニナトリウム、ベルツズマブ、プレリキサフォー、ポラツズマブベドチン - piiq、ポマリドマイド、塩酸ポナチニブ、プラトレキサート、ブレドニゾン、塩酸プロカルバジン、塩酸プロプラノロール、塩化ラジウム223、塩酸ラロキシフェン、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、ラブリズマブ - cwvz、R - CHOP、R - CVP、組換えHPV二価ワクチン、組換えHPV非価ワクチン、組換えHPV四価ワクチン、組換えインターフェロン - 2 b、レゴラフェニブ、R - EPOCH、リボシクリブ、R - ICE、リツキシマブ、リツキシマブおよびヒアルロニダーゼヒト、塩酸ロラフェニブ、ロミデブシン、ロミプロスチム、ルカパリブカムシレート、リン酸ルキソリチニブ、シルツキシマブ、シプリューセル - t、ソニチニブ、ソラフェニブトシレート、スタンフォードV、リンゴ酸スニチニブ、TAC、tagraxofusp - erz s、タラゾパリブトシレート、タルク、タリモジェンラヘルパレベック、クエン酸タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、チサゲンレクルセル、トシリズマブ、塩酸トポテカン、トレミフェン、TPF、トラベクテジン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トラスツズマブおよびヒアルロニダーゼ - oysk、トリフルリジンおよび塩酸チピラシル、トリ酢酸ウリジン、VAC、バルルビシン、VAMP、バンダチニブ、VeIP、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチンリポソーム、酒石酸ピノレルピン、vip、ビスモデギブ、ポリノスタット、XELIRI、XELOX、Ziv - アフリベルセプト、ゾレドロン酸、および上記のいずれかの組み合わせを含む、1つ以上の化学療法剤と組み合わせて投与することができる。

【0898】

がんを治療するために、本開示によって提供されるまたはIL - 2R リガンドおよび/またはIL - 2R cリガンドを含む選択的IL - 2R cアゴニスト化合物を投与する有効性は、in vitroおよび動物研究を使用して、ならびに臨床試験において

評価され得る。

【0899】

上記に列挙されるがんの治療における、選択的IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに/または前述のいずれかの医薬組成物の適合性は、当該技術分野に記載される方法によって決定され得る。例えば、腫瘍溶解剤の抗腫瘍活性を実証するために開発されたスクリーンは既知である(Miller, et al., J Med Chem, 1977, 20(3), 409-413、Sweeney, et al., Cancer Res, 1978, 38(9), 2886-2891、ならびにWeiss and Von Hoff, Semin Oncol, 1985, 12(3 Suppl 4), 69-74を参照されたい)。したがって、上記の疾患または障害を治療するために化合物および/またはその医薬組成物をアッセイおよび使用することは、当業者の能力と良好に一致する。

10

【0900】

本開示によって提供される化合物は、自己免疫疾患の治療において有用であり得る。自己免疫疾患は、免疫系が自身のタンパク質、細胞、および組織を攻撃するヒト疾患として定義される。自己免疫疾患の包括的なリストとレビューは、The Autoimmune Diseases (Rose and Mackay, 2014, Academic Press)に見出させる。

【0901】

IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R リガンドおよび/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに前述のうちのいずれかの医薬組成物は、炎症性疾患または自己免疫疾患を治療するために患者に投与され得る。

20

【0902】

炎症性疾患の例としては、アレルギー、アルツハイマー病、貧血、強直性脊椎炎、関節炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、自閉症、関節炎、手根管症候群、セリアック病、大腸炎、クローン病、うっ血性心不全、皮膚炎、糖尿病、憩室炎、湿疹、線維筋痛、線維症、胆嚢疾患、胃食道逆流症、橋本甲状腺炎、心臓発作、肝炎、過敏性腸症候群、腎不全、狼炎、多発性硬化症、腎炎、神経障害、膵炎、パーキンソン病、乾癬、多発性筋痛、リウマチ、リウマチ性関節炎、硬化性皮膚炎、脳卒中、外科合併症、および潰瘍性大腸炎が挙げられる。

30

【0903】

自己免疫疾患の例としては、アジソン病、アガマグロブリン血症、脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBN腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫不全症、自己免疫性脳炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索神経障害、バロ病、ベーチェット病、良性粘膜天疱瘡、大疱瘡性天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発性骨髄炎、Churg-Strauss、癩痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心臓ブロック、コカクシー性心筋炎、クレスト症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病、円板状エリテマトーデス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本質的な混合クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺炎、巨大細胞動脈炎、巨大細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャーズ症候群、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレイブス病、グレイン・バレ症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノシュ・ソンレイン紫斑病、ヘルペス妊娠または天疱瘡性妊娠、低アンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化症、免疫血小板減少性紫斑病、包含性体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病、若年性筋炎、川崎病、ランパート・イトン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA疾患、狼瘡、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病、ムーレン潰瘍、ムチャ・ハーバーマン病、多発性硬化症、

40

50

重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎、視神経炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、パリンδροーム性リウマチ、PANDAS、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平上皮炎、パーソナージターナー症候群、ペンフィグス、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多発性腺症候群、リウマチ性筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、純粋な赤血球形成不全、ガングレノサム膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、落ち着きのない脚症候群、腹膜後線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、肉腫症、シュミット症候群、硬化症、硬化性皮膚炎、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感神経性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織疾患、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、ウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

10

【0904】

選択的IL-2R cアゴニスト、IL-2R リガンドおよび/もしくはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、例えば、プレドニゾン、ブデソニド、およびプレドニゾロンなどのコルチコステロイド；トファシチニブなどのヤヌスキナーゼ阻害剤；シクロスポリンおよびタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤；シロリムスおよびエベロリムスなどのmTOR阻害剤；アザチオプリン、レフルノマイド、およびミコフェノール酸塩などのIMDH阻害剤；アバタセプト

20

【0905】

IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに前述のいずれかの医薬組成物を患者に投与して、T細胞の活性化、増殖、代謝、および/または分化に関連する疾患を治療してもよい。

30

【0906】

IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに前述のいずれかの医薬組成物は、臓器移植を治療するために患者に投与され得る。

【0907】

IL-2R cアゴニスト、本開示によって提供されるIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、ならびに前述のいずれかの医薬組成物は、対象の炎症性疾患または自己免疫疾患を治療するための別の化合物と共に患者に投与してもよい。少なくとも1つの他の治療剤は、本開示によって提供されるIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む異なるIL-2R cアゴニストまたは化合物であり得る。IL-2R cアゴニスト、またはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドと、少なくとも1つの他の治療薬とを含む化合物は、付加的または相乗的に作用し得る。少なくとも1つの追加の治療剤は、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物を含む同じ医薬組成物もしくはビヒクルに含まれ得るか、または別個の医薬組成物もしくはビヒクルに含まれ得る。したがって、本開示によって提供される方法は、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物を投与することに加えて、炎症性疾患もしくは自己免疫疾患、または炎症性疾患もしくは自己免疫疾患とは異なる疾患、障害もしくは状態を治療するのに有効な1つ以上の治療剤を投与することをさらに含む。本開示によって提供される方法は、IL-2R および/もしくはIL-2R cリガ

40

50

ドならびに1つ以上の他の治療剤を含むIL-2R cアゴニストまたは化合物の投与を含むが、ただし、併用投与がIL-2R および/もしくはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物の治療有効性を阻害しないか、または有害な併用効果を生じないことを条件とする。

【0908】

IL-2R cアゴニストを含む医薬組成物は、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物と同じ医薬組成物の一部であってもよく、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物とは異なる医薬組成物であってもよい別の治療薬の投与と同時に投与されてもよい。IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物は、別の治療薬の投与の前またはその後投与され得る。併用療法において、併用療法は、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物と、例えば、特定の薬物に関連する有害な薬物効果を最小限に抑えるために、別の治療剤を含む組成物との間で交互に投与することを含み得る。IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物が、例えば、毒性を含む有害な薬物効果を潜在的に生じ得る別の治療剤と同時に投与される場合、他の治療剤は、有害な薬物反応が誘発される閾値を下回る用量で投与され得る。

10

【0909】

IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含むIL-2R cアゴニストまたは化合物を含む医薬組成物は、IL-2R cアゴニストの化合物またはIL-2R および/またはIL-2R cアゴニストの化合物、またはIL-2R cリガンドを含む化合物の放出、バイオアベイラビリティ、治療有効性、治療効力、安定性などを増強、調節および/または制御するために1つ以上の物質と共に投与され得る。例えば、IL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の治療有効性を増強するために、IL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のいずれかの医薬組成物を、1つ以上の活性薬剤と同時に投与して、IL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/もしくはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の、胃腸管から全身循環への吸収または拡散を増大させてもよく、またはIL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の、対象の血液中の分解を阻害してもよい。IL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物を含む医薬組成物は、IL-2R cアゴニストまたはIL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物の治療有効性を増強する薬理学的効果を有する活性剤と同時に投与され得る。

20

30

【0910】

IL-2R cアゴニスト、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、患者の炎症性疾患または自己免疫疾患の治療に既知であるか、または有効であると考えられる薬剤と併せて投与され得る。

40

【0911】

IL-2R cアゴニスト、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、増殖を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。IL-2R cアゴニスト、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、有糸分裂を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与され得る。IL-2R cアゴニスト、IL-2R および/またはIL-2R cリガンドを含む化合物、または前述のうちのいずれかを含む医薬組成物は、DNA複製を妨げることが知られているか、または妨げると考え

50

られる薬剤と併せて投与され得る。IL-2R_cアゴニスト、IL-2R_oおよび/もしくはIL-2R_oおよび/もしくはIL-2R_cリガンドを含む化合物、またはIL-2R_cアゴニストを含む医薬組成物は、DNA修復を妨げることが知られているか、または妨げると考えられる薬剤と併せて投与されてもよい。

【0912】

本開示によって提供される化合物は、IL-2の産生および受容体結合プロセスに影響を及ぼし、影響を受けると考えられる多くの要因の評価を含む、IL-2の生物学的役割を理解するためのツールとして*in vitro*で有用であり得る。本化合物はまた、IL-2Rに結合し、IL-2Rを活性化する他の化合物の開発において有用である。なぜなら、本化合物は、そのような開発を促進すべき構造と活性との関係に関する有用な情報を提供するからである。

10

【0913】

化合物はまた、新しいIL-2受容体アンタゴニストをスクリーニングするためのアッセイにおいて競合結合剤として有用である。そのようなアッセイ実施形態では、本発明の化合物は、修飾なしで使用され得るか、または様々な方法で修飾され得る。例えば、検出可能なシグナルを直接または間接的に提供する部分を共有結合または非共有結合するなどの標識によって行うことができる。これらのアッセイのうちいずれにおいても、それらの材料は、直接的または間接的のいずれかで標識され得る。直接標識の可能性としては、例えば、¹²⁵I等の放射標識、ペルオキシダーゼおよびアルカリホスファターゼ等の酵素、ならびに蛍光強度、波長シフト、または蛍光偏光の変化を監視することができる蛍光標識等の標識基が挙げられる。間接標識の可能性としては、1つの成分のビオチン化、続いて上記標識基の1つに結合したアビジンへの結合が挙げられる。化合物は、化合物が固体支持体に結合する場合、スペーサーまたはリンカーも含んでもよい。

20

【0914】

IL-2受容体に結合するそれらの能力に基づいて、本開示によって提供されるペプチドは、IL-2受容体を検出するための試薬として、例えば、生体細胞、固定細胞、生物学的流体中、組織ホモジネート中、精製された、および天然生物学的材料中で使用することができる。例えば、そのようなペプチドを標識することによって、それらの表面上にIL-2受容体を有する細胞を同定することができる。加えて、IL-2受容体に結合するそれらの能力に基づいて、本発明のペプチドを、例えば、インサイチュ染色、FACS（

30

【0915】

本開示によって提供される化合物は、様々な医学的研究および診断用途のための市販試薬としても利用することができる。そのような使用としては、例えば、(1)様々な機能アッセイにおける候補IL-2アゴニストの活性を定量するための較正標準としての使用、(2)IL-2依存性細胞株の増殖および成長を維持するための使用、(3)共結晶化によるIL-2受容体の構造解析での使用、(4)IL-2シグナル伝達/受容体活性化の機構を調査するための使用、ならびに(5)IL-2受容体が好ましくは活性化されるか、またはそのような活性化が既知量のIL-2Rアゴニストに対して都合よく較正される他の研究および診断用途が挙げられる。

40

【実施例】

【0916】

以下の実施例は、IL-2R_oおよびIL-2R_cサブユニットを有するペプチドの活性を決定するために使用される方法を詳細に説明する。材料と方法の両方に対する多くの修正が、本開示の範囲から逸脱することなく実施され得ることは、当業者には明白であろう。実施例では、IL-2R_cサブユニットは、ヒトIL-2R_c(CD122タンパク質、Fcタグ)(27-239)、アクセッション番号NP_000869.1を指し

50

、ACROBiosystems, Inc. から製品番号 ILB-H5253 で入手した。IL-2R c サブユニット」は、ヒト IL-2R c (CD132 タンパク質、Fc タグ) (23-254)、アクセッション番号 AAH14972 を指し、ACROBiosystems, Inc. から製品番号 ILG-H5256 で入手した。

【0917】

実施例 1

磁気ビーズ (酸溶出) 上の Fc - 受容体融合に対するファージディスプレイ pIII ライブラリパンニング手順

各ライブラリ試料について、50 μ L のプロテイン G Dynabeads (登録商標) (Invitrogen) を使用した。ストックボトルを再懸濁した後、所望の体積のビーズを滅菌微量遠心チューブに移し、磁石に適用した。

10

【0918】

ビーズを磁石上で除去し、ビーズを 1 mL の PT 緩衝液 (1 x PBS、0.05% Tween (登録商標) 20) で洗浄した。

【0919】

上清を除去し、1 mL の PBS + 1% の BSA + 0.05% の Tween (登録商標) 20 を添加し、25 で少なくとも 1 時間混合してビーズをブロッキングした。

【0920】

マグネットにチューブを適用し、ブロッキング溶液を除去した。試験される各ライブラリについて、各ラウンドについて 5 μ g の目的の Fc 融合受容体を各ライブラリ試料に添加して、総体積を少なくとも 400 μ L にした。試料を 25 で少なくとも 1 時間混合した。試料を磁石に適用し、上清を除去した。

20

【0921】

50 μ L のビーズごとに 200 μ L の PT 緩衝液を添加した。試料を完全に混合し、200 μ L のアリコート、スクリーニングする各ライブラリについて事前に標識したチューブに移した。さらに 500 μ L の PT を各チューブに添加し、試料を混合し、次に磁石に適用した。合計 700 μ L / チューブを洗浄に使用した。

【0922】

-20 の冷凍庫から取り出したライブラリの 1 mL アリコート。100 μ L (1000 μ L の 10 x BT 緩衝液 (5% BSA、1 x PBS 中 0.5% Tween (登録商標) 20) を各チューブに添加し、ボルテックスした。ライブラリ試料を、ビーズを含有する予め標識されたチューブに移した。次いで、試料を、少なくとも 2 時間、回転子上で 4 でインキュベートした。追加のスクリーニングラウンドについて、各ライブラリからの前のラウンドからの 1 mL のアリコートの増幅を使用した。ビーズを磁石で回収し、ファージ溶液を除去した。ビーズを 1 mL の PT 緩衝液で 2 回洗浄した。500 μ L の PT 緩衝液を添加し、懸濁液をクリーンチューブに移した。ビーズを磁石上で回収し、最終洗浄を除去した。

30

【0923】

475 μ L のファージ溶出緩衝液を各ウェル (0.2 M グリシン - HCl、pH 2.2、1 mg/mL BSA) に添加した。試料を回転子上で 25 で 10 分間インキュベートした。ビーズを磁石上で回収し、溶出したファージをクリーンチューブに移した。

40

【0924】

25 μ L の中和緩衝液 (2 M Tris 塩基) を 475 μ L の溶出物に加えた。TG1 細胞の増幅の準備ができるまで、中和した試料を 4 で維持した。試料をスクリーニング後、-20 で保管した。50 μ L (全体積の約 10%) を 1.5 mL の微量遠心チューブに移し、ディープシーケンシングに使用するために -20 で保管した。

【0925】

実施例 2

TG1 培養およびライブラリ増幅

ライブラリをビーズに添加した後、新鮮な TG1 (または OmniMax) 培養物を約

50

1 ~ 1.5 時間増殖させた。2 X - Y T 培地 (1 0 m L) を 5 0 m L の F a l c o n (登録商標) チューブに入れた。2 0 0 μ L の T G 1 を F a l c o n チューブに一晩加えた。2 X - Y T 培地 (6 0 0 μ L) を O D 6 0 0 ブランク用キュベットに入れた。培養物を 2 5 0 r p m および 3 7 $^{\circ}$ C で増殖させ、6 0 分後に最初の O D 測定を行った。T G 1 細胞は、使用時に O D 6 0 0 が 0 . 5 ~ 0 . 7 の対数期でなければならない。

【 0 9 2 6 】

溶出ファージ (4 0 0 μ L ~ 4 5 0 μ L) を、5 0 m L の F a l c o n (登録商標) チューブ中の 0 . 5 ~ 0 . 7 の O D 6 0 0 で 1 m L の T G 1 細胞に添加した。ファージおよび T G 1 細胞を振盪せずに 3 7 $^{\circ}$ C で 3 0 分間インキュベートした。滴定および特徴付けのために約 5 0 ~ 1 0 0 μ L を留置した。

10

【 0 9 2 7 】

2 Y T 培地 (1 0 . 5 m L) を 1 2 μ L のカルベニシリン (c a r b) (1 0 0 m g / m L を作製するために 1 0 0 μ g / m L) および 2 4 μ L の 5 0 % ブドウ糖 (0 . 1 % ブドウ糖を作製するために) に添加し、細胞を 3 7 $^{\circ}$ C で 2 5 0 r p m で 1 時間振盪させながらインキュベートした。

【 0 9 2 8 】

次いで、M 1 3 K 0 7 ヘルパーファージ ($5 \times 1 0^{10}$ p f u 、 2 4 μ L のストック、 $2 \times 1 0^{12}$ p f u / m L) を添加し、巡回して混合した。ファージおよび細胞を振盪せずに 3 7 $^{\circ}$ C で 3 0 分間インキュベートした。

【 0 9 2 9 】

カナマイシンを 3 m g / m L に希釈し、2 Y T 培地 / カルベニシリン - 1 0 0 / 0 . 1 % グルコース中のアラビノースを 2 . 4 % に希釈し、1 0 0 μ L を各増幅に添加した。混合物を 3 7 $^{\circ}$ C および 2 5 0 r p m で一晩インキュベートした。

20

【 0 9 3 0 】

培養物を 5 0 m L の高速 V W R 遠心チューブに移し、J S P - F 5 0 C 遠心分離器中で 8 , 0 0 0 g で 4 $^{\circ}$ C で 1 5 分間遠心分離して細胞をペレット化した。

【 0 9 3 1 】

上清を 5 0 m L の高速 V W R 遠心チューブに移し、0 . 2 体積の P E G / N a C l (体積に 0 . 2 5 m L を乗じて、1 2 m L 増幅に対して 3 m L の P e g / N a C l とした) を添加し、混合し、氷上で 3 0 分間インキュベートした。

30

【 0 9 3 2 】

次いで、細胞を、J S P - F 5 0 C 遠心分離器中で 1 0 , 5 0 0 g で 4 $^{\circ}$ C で 1 5 分間遠心分離した。上清を除去し、ファージペレットをピペティングによって合計 1 m L の P B T (1 x P B S 、 0 . 0 5 % T w e e n (登録商標) 2 0 、 0 . 5 % B S A) 中に再懸濁した。

【 0 9 3 3 】

試料を E p p e n d o r f チューブに移し、ボルテックスし、1 2 , 0 0 0 r p m で 3 0 秒間遠心分離した。上清を清潔なエッペンドルフ管に移し、4 $^{\circ}$ C で保管した。この増幅ファージ試料 (2 5 0 ~ 5 0 0 μ L) を、次のラウンドのスクリーニングに使用した。

【 0 9 3 4 】

40

実施例 3

個々のコロニーからの培養物の調製

9 6 ウェルのディープウェルプレートに 1 m L の 2 Y T プロス / アンピシリン - 5 0 / 0 . 1 % グルコースを充填した。9 6 個のコロニーを、P 2 0 チップを使用してウェルに配置した。ポジションをマークするためにチップをウェルに残した。プレート全体が完了した後、マルチチャンネルピペットを使用してチップを除去した。プレートは通気性のあるフィルムで覆われていた。

【 0 9 3 5 】

接種したプレート (複数可) を、培養物が濁るまで、典型的には 2 5 0 r p m で 4 時間以内に、3 7 $^{\circ}$ C でシェーカー内でインキュベートした。

50

【0936】

プレート（複数可）をインキュベーターから取り出し、各ウェルから50 μ Lの培養物を、1mLの2YTブロス/アンピシリン-50/0.1%グルコースを含有する「アーカイブブロック」として指定された別のディープウェルブロックに取り出した。プレート（複数可）を通気性フィルムで覆い、37 $^{\circ}$ Cおよび250rpmで一晩インキュベートした。

【0937】

一晩インキュベートした後、M13K07ヘルパーファージを、2YTブロス/アンピシリン-50/0.1%グルコース中 2×10^{10} pfu/mLに添加した（ブロック当たり6.0mLを作製する）。希釈したM13K07の50 μ Lをディープウェルブロック内の各培養ウェルに添加した。ディープウェルブロックを通気性フィルムで覆い、37 $^{\circ}$ Cおよび250rpmで30分間インキュベートした。

10

【0938】

2YTブロス/アンピシリン-50/0.1%グルコース中で、カナマイシンを0.5mg/mLに希釈し、アラビノースを0.4%に希釈し（ブロック当たり6.0mLを作製する）、50 μ Lを各ウェルに添加した。プレートを通気性フィルムで覆い、37 $^{\circ}$ Cおよび250rpmで一晩インキュベートした。

【0939】

「アーカイブブロック」培養物をインキュベーターから取り出し、50 μ Lを50 μ Lの50%グリセロールを含有する96ウェルプレートに移した。プレートをホイルで密封し、-80 $^{\circ}$ Cで保管した。ブロック内の残りの培養物をホイルシールで覆い、4 $^{\circ}$ Cで保管した。

20

【0940】

ブロックを遠心分離し、M13K07を4000rpmで15分間接種した。細菌ペレットを避けながら、ファージ上清850 μ Lを新鮮なディープウェルプレートに移し、ホイルシールで覆い、4 $^{\circ}$ Cで保管した。

【0941】

実施例4

Fc-受容体融合物のためのELISAプロトコール

アッセイされる各ブロックについて、 1×96 ウェルELISAプレートを50 μ L/ウェルでFc-受容体融合物（PBS中1 μ g/mL）でコーティングした。ウェルを25 $^{\circ}$ Cで少なくとも1時間インキュベートした。

30

【0942】

Fc-受容体融合物を各ウェルから除去した。300 μ Lのブロッキング緩衝液（ $1 \times$ PBS、1% BSA）を受容体コーティングプレートの各ウェルに添加した。プレートをフィルムで覆い、37 $^{\circ}$ Cで1時間、または4 $^{\circ}$ Cで一晩放置した。

【0943】

プレートをPT（ $1 \times$ PBS、0.05% Tween（登録商標）20）緩衝液で4回洗浄した。

【0944】

50 μ LのPBTを各ウェルに添加した。ブロックからの50 μ Lのファージ上清を各ウェルに添加し、4 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。

40

【0945】

プレートを冷PTで4回洗浄した。

【0946】

各ウェルに、冷PBT中に1:5000で希釈した抗M13-HRP抗体100 μ Lを添加した。ウェルを4 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。

【0947】

次いで、プレートを冷PTで4回洗浄した。

【0948】

50

その後、50 μ LのTMBを各ウェルに添加し、ウェルを25 で1~10分間インキュベートした。50 μ Lの「停止」溶液を添加し、プレートを450 nmで読み取った。

【0949】

実施例5

IL-2R cを二量体化し、IL-2応答性細胞を活性化するペプチドヘテロ二量体能力の評価

IL-2R およびIL-2R c結合活性を示すリガンドの同定後、IL-2Rアゴニスト活性を示す化合物を同定した。これは、ペプチドがIL-2R cサブユニットを二量体化し、細胞ベースのアッセイにおいてシグナル伝達する能力を評価することを含んだ。二量体化は、受容体シグナル伝達の活性化において必要であるが十分ではないステップである。細胞ベースのアッセイにおいてアゴニスト活性を評価するために、IL-2応答性細胞株を、IL-2シグナル伝達の指標であるSTAT5のリン酸化について試験した。次いで、これらの細胞株においてIL-2R cアゴニスト活性を示した化合物を、IL-2Rアゴニズム、およびIL-2R cサブユニットを発現するが、IL-2R (CD25)サブユニット発現が少ないかまたは全くない細胞型の活性化を好む所望の選択性について、一次ヒト末梢血単核細胞(PBMC)中で試験した。

【0950】

二量体化の可能性を、-Gal相補系を使用して評価した。-Gal相補系では、各々それぞれのIL-2受容体サブユニットの細胞内ドメインの一部が-Galの機能的に相補的な断片に置き換えられ、十分に近接すると触媒活性を取り戻す。これらのコンストラクトを発現する細胞は、IL-2で処理すると、約26 nMのIC₅₀で-Gal活性を生成する(Discover X製品仕様を参照されたい)。全ての合成、潜在的にアゴニストのペプチドを、このアッセイを使用して試験した。

【0951】

2つの細胞株におけるSTAT5リン酸化の誘導について候補化合物をスコア化した。(1)NK-92細胞、3つ全てのIL-2受容体サブユニットを発現し、IL-2R cバイアスバリエーションならびに野生型IL-2に反応性であったヒト細胞株；および(2)TF-1細胞、ヒト赤白血病株TF-1に由来し、IL-2R cのみを天然で発現し、IL-2R のトランスフェクションによってIL-2反応性であるように操作された。TF-1 を構築し、両方の細胞株におけるIL-2Rサブユニット発現レベルをQPCRおよびFACS分析によって検証した。

【0952】

化合物を両方の細胞株において試験した。用量応答アッセイを実施して、試験化合物のIC₅₀を決定し、試験化合物をIL-2R c受容体バイアスの指標としてIL-2と比較した。

【0953】

トランスフェクションおよびIL-2R サブユニットの発現によるTF-1細胞へのIL-2反応性の付与は、ペプチドアゴニスト活性がIL-2R サブユニットの存在に依存することを実証する。化合物活性がサイトカインによる汚染、またはIL-2もしくはIL-15の産生を誘導するペプチドの間接的な作用によるものではないことを決定するために、IL-2およびIL-15に対する中和抗体(R&D Systems)を活性アッセイに含め、IL-2およびIL-15の活性を阻害するが、試験ペプチドのアゴニスト活性に影響を及ぼさないことが示された。

【0954】

細胞株にIL-2Rアゴニスト活性を示す化合物を、ヒト一次免疫細胞、個々のドナーから収集した(Lonzaから市販されている)PBMC上で試験し、場合によっては精製CD4+細胞(Lonza)上で試験した。正常なドナーからのPBMCの実質的な部分は、IL-2に反応した。試験化合物のIL-2アゴニスト活性を評価するために、細胞を化合物またはIL-2に曝露し、ウエスタンブロット解析によってSTAT5リン酸化についてスコア化した。PBMCのSTAT5活性化を示すそれらの化合物を、IL-

10

20

30

40

50

2と比較して化合物のサブユニットバイアスを評価するように設計されたフォローオンアッセイに供した。このアッセイは、IL-2R活性化の指標としての細胞内pSTAT5と、IL-2Rサブユニットである細胞表面CD25の両方の検出を可能にするFACSベースのプロトコールによってスコア化された、30分間にわたる試験化合物およびIL-2(1~1000IU)の用量応答を決定することを含んだ。3つのIL-2RサブユニットであるIL-2R α を発現する細胞は、非常に高い親和性(約10pM)でIL-2に結合するため、低濃度のIL-2に感受性であるが、IL-2R β のみを発現する細胞(約1nMの親和性)は、活性化のために非常に高いIL-2レベルへの曝露を必要とする。本開示によって提供される化合物は、IL-2RおよびIL-2R β サブユニットに結合するために選択されたが、IL-2Rサブユニットには結合しないため、化合物の効力は、細胞上のIL-2Rの発現のレベルと相関しないことが予想され、本開示によって提供される化合物で処理されるか、またはIL-2で処理される細胞の応答プロファイルの比較は、いずれかのバイアスを明らかにするはずである。

10

【0955】

実施例6

同定されたペプチド

各ライブラリがおよそ 10^{10} 個の独立した組換えを含有し、各クローンが独自のペプチド配列を潜在的に示す4つの確率的ライブラリが、個々のヒトIL-2RおよびIL-2R β サブユニットに対する結合についてスクリーニングされている。Rサブユニット細胞外ドメイン(ECD)に対するこれらの4つの初期ライブラリをスクリーニングする際に、98個の独自のペプチドクローンが同定され、IL-2Rのリガンドとして確認された。これらのIL-2Rリガンドは、ファミリー1およびファミリー2の少なくとも2つの配列ファミリーにグループ化することができる。

20

【0956】

β サブユニットに対する4つの初期ライブラリをスクリーニングする際に、15個の独自のペプチド配列が同定されており、これは、この限られた数のクローンの第1の分析において、これらが1つを超える別個の配列ファミリーを表し得ることを示唆する。現在の分解能レベルでは、これらのペプチド配列はヒトIL-2と配列類似性を有しないように見える。これまでに回収されたペプチドの大部分は、IL-2Rおよび/またはIL-2R β サブユニットに対する結合について試験されており、試験された全てのペプチドは、それらが(10~50 μ Mまでの弱い親和性を検出することができるファージELISAによって)選択されたサブユニットに対してのみ結合することが見出された。

30

【0957】

同定されたペプチドの試料の分析を実施して、ヒトおよびマウスの受容体特異性を決定した。ヒトIL-2受容体上で最初に選択されたが、IL-2RリガンドおよびIL-2R β リガンドのいずれも対応するヒトサブユニットのみには結合しなかった。

【0958】

配列番号377~配列番号399を有するペプチドは、合成され、IL-2RおよびIL-2R β 活性について評価されている。配列番号377~配列番号385を有するペプチドは、IL-2Rリガンドを含み、配列番号386~配列番号399を有するペプチドは、IL-2R β リガンドを含む。

40

【表 18】

配列番号 377	G G F R C W E A P V G E I C E L G G NH ₂	
配列番号 378	G G I E C E R A Q I G E V C Q I G G NH ₂	
配列番号 379	G G M E C F L A A V G Q I C E L G G NH ₂	
配列番号 380	G G Y D C R I A Q V G E L C D L G G NH ₂	
配列番号 381	G G E I C N V G Q V W P D C L L G G NH ₂	
配列番号 382	G G N M C L V G D Y W P S C Q I G G NH ₂	
配列番号 383	G G Q I C D V G Q W W P D C Q V G G NH ₂	10
配列番号 384	C Y E V G D Y C Q S F L G G NH ₂	
配列番号 385	R W G D V G D L L M P L G G NH ₂	
配列番号 386	D L S D L C T F W L S Q G G NH ₂	
配列番号 387	D L S D L S T F W L S Q G G NH ₂	
配列番号 388	D C S M W E G V E L C W G G NH ₂	
配列番号 389	G G L C F S E F L G E W V D C N G G NH ₂	
配列番号 390	G G V C S F D E A W G E W I C E G G NH ₂	
配列番号 391	G G K V C E M W G G V L L C W N G G R NH ₂	20
配列番号 392	G G R T C T E W E N V V L C W V G G NH ₂	
配列番号 393	G G I L C Q D W S G I E I C W S G G R NH ₂	
配列番号 384	G G L I C Y T Y E G V E L C W Q G G R NH ₂	
配列番号 395	G G V M C E R W Q G V E L C W L G G NH ₂	
配列番号 396	G G M C W L E W G E W V G S C L G G R NH ₂	
配列番号 397	G G C Y V V Y N Y Q E F R Y L C G G R NH ₂	
配列番号 398	G G L Y C R D N D G T Q Y C E T G G NH ₂	
配列番号 399	G G V V C Q D W E G V E L C W Q G G R NH ₂	30

【0959】

実施例 7

S T A T 5 活性化試験のためのNK - 92細胞の調製

NK - 92細胞を24ウェルプレートに 4×10^5 細胞で1mLの飢餓培地(SM)に播種し、37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。飢餓培地は、RPMI 1640 + 20%のFBS + 2mMのL-グルタミン + 1mMのNaPyr + 10mMのHEPES + 0.1mMのBME(rhIL-2サプリメントなし)を含有した。

【0960】

処理混合物は、1μg/mLの抗rhIL-2中和抗体(0.2mg/mL原液)またはヤギIgG対照(1mg/mL原液)を調製した。 40

【0961】

処理混合物および抗体混合物を、37℃、5%CO₂で30分間細胞に加えた。次いで、各試料を1.5mLの微量遠心チューブに移し、1,500RPMで5分間スピンドウンした。細胞を1mL PBS中で洗浄し、再度遠心分離した。

【0962】

ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル(Thermo#78442)を1:100希釈でmPER緩衝液に添加した。細胞をベレット化した後、50μLのmPER緩衝液を各試料に添加し、繰り返しピペティングして均質化した。

【0963】

溶解物を室温で5分間14,000RPMで遠心分離した。上清をクリーンチューブに移し、-80で冷凍保存した。

【0964】

ヒトIL-2抗体(ヤギIgG)をR&D SystemsからNo. AF-202-NAで入手し、正常なヤギIgG対照をR&D SystemsからNo. AB-108-Cで入手し、抗STAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling No. 94205S、抗pSTAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling No. 4322S、およびヤギ抗ウサギIgG-HRPをJackson ImmunoResearchからNo. 111-035-144で入手した。

【0965】

試料の各々についての抗体、処理、およびワーキングストック調製物を表1に提供する。化合物AおよびBは、本開示によって提供されるIL-2R cアゴニストである。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 1. NK-92細胞におけるSTAT5活性化試料。

番号	抗体	体積 (μ L)	処理	体積 (μ L)	ワーキングストック調製物
1	抗hIL-2 IgG	5	A 10 μ M	100	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
2	抗hIL-2 IgG	5	A 1 μ M	10	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
3	抗hIL-2 IgG	5	A 0.1 μ M	1	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
4	抗hIL-2 IgG	5	B 10 μ M	100	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
5	抗hIL-2 IgG	5	B 1 μ M	10	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
6	抗hIL-2 IgG	5	B 0.1 μ M	1	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
7	抗hIL-2 IgG	5	rh-IL2 1ng/mL	10	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000)
8	抗hIL-2 IgG	5	rhIL-2 0.1ng/mL	1	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000)
9	抗hIL-2 IgG	5	rhIL-2 0.1ng/mL +1%DMSO	1	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000) +10 μ L DMSO
10	抗hIL-2 IgG	5	飢餓培地 (SM)	N/A	N/A
11	ヤギ IgG 対照	1	A 10 μ M	100	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
12	ヤギ IgG 対照	1	A 1 μ M	10	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
13	ヤギ IgG 対照	1	A 0.1 μ M	1	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
14	ヤギ IgG 対照	1	B 10 μ M	100	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
15	ヤギ IgG 対照	1	B 1 μ M	10	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
16	ヤギ IgG 対照	1	B 0.1 μ M	1	100 μ M (SM中10mMストックの1:100)
17	ヤギ IgG 対照	1	rh-IL2 1ng/mL	10	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000)
18	ヤギ IgG 対照	1	rhIL-2 0.1ng/mL	1	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000)
19	ヤギ IgG 対照	1	rhIL-2 0.1ng/mL +1%DMSO	1	100ng/mL (SM中100 μ g/mLストックの1:1000) +10 μ L DMSO
20	ヤギ IgG 対照	1	飢餓培地 (SM)	N/A	N/A

10

20

30

【0966】

試料をウエスタンブロットに適用し、その結果を図1に示す。図1に示すウエスタンブロットでは、試料番号1~10を抗pSTAT5抗体でプローブし、試料番号1~10を抗STAT5抗体でプローブし、試料番号11~20を抗pSTAT5抗体でプローブし、試料番号11~20を抗STAT5抗体でプローブした。処理試薬には、抗STAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling、No. 94205S、抗pSTAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling、No. 4322S、およびヤギ抗ウサギIgG-HRP、Jackson ImmunoResearch、No. 111-035-144が含まれた。

40

【0967】

化合物AおよびBは、(用量応答性様式で)STAT5リン酸化(pSTAT5)を誘導した。図1に示すように、最初の2セットの3レーンには2つの試験化合物が含まれ、

50

次の3レーンはIL-2陽性対照である。最終レーン(10)は、出発細胞集団におけるpSTAT5のバックグラウンドを示さない「飢餓」細胞である。化合物Aは、配列番号58および配列番号224のヘテロ二量体を指す。化合物Bは、配列番号58および配列番号237のヘテロ二量体を指す。

【0968】

レーンの最上段には、試験試料がIL-2で汚染された可能性を排除するように設計された対照実験の結果がある。汚染を評価するために、IL-2中和抗体を全ての試料に添加したことを除いて、上述のレーンと同じ操作を行った。レーン7~9に示すように、IL-2対照はこの処理によって抑制されたが、試験化合物レーン(1~6)はマイナスAbレーンとほぼ同じ結果を示し、化合物レーンにおける活性がIL-2の汚染に起因しないことを実証した。加えて、レーン9対照は、ペプチド化合物の希釈剤であるDMSO(1%)の高い量を有する。DMSOの添加は、STAT5リン酸化を引き起こさない。

10

【0969】

本開示によって提供されるIL-2R γ cアゴニストAおよびBによるNK-92細胞中のSTAT5、ERK1/2およびAKTの活性化を図3に示す。IL-2R γ cアゴニストAは、配列番号58および配列番号224のヘテロ二量体を指す。IL-2R γ cアゴニストBは、配列番号58および配列番号237のヘテロ二量体を指す。

【0970】

NK-92細胞におけるIL-2R γ cアゴニストAおよびBのpSTAT5用量応答曲線を図4Aおよび図4Bに示す。

20

【0971】

IL-2R γ cアゴニストAおよびB、rhIL-2および他のペプチドC~Gを使用したNK-92細胞増殖アッセイの結果を図5A~5Cに示す。化合物A~Gは、表2のように定義される。

【表20】

表2. ペプチドA~Gの組成物

ペプチド	組成
A	EおよびFのヘテロ二量体
B	EおよびGのヘテロ二量体
C	IL-27R/gp130ヘテロ二量体
D	gp130ホモ二量体
E	IL-2R β リガンド、配列番号58
F	IL-2R γ cリガンド、配列番号224
G	IL-2R γ cリガンド、配列番号237

30

【0972】

アッセイを行うために、NK-92細胞を96ウェルプレート中で20,000細胞/ウェルで飢餓培地に播種した。10 μ Mの最大濃度を有するペプチドおよび6.67nMの最大濃度を有するrhIL-2を用いて3倍連続希釈で各ウェルに処理を加えた。次いで、細胞を37 $^{\circ}$ Cで48時間インキュベートした。CellTiter-Glo(登録商標)試薬を添加し、細胞を25 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートしてから発光読み取りを行った。図5Aは、ペプチド試料についてのRLUを示し、図5BはrhIL-2試料について示し、図5Cは、図5Aおよび5Bのオーバーレイを示す。

40

【0973】

実施例 8

50

STAT5 活性化試験のためのTF-1 およびTF-1細胞の調製

TF-1 およびTF-1親細胞をカウントした。細胞を収集し、 2.5×10^6 個の細胞を $200 \times g$ で5分間ペレット化した。ペレット状細胞を添加物を含まない25 mL RPMIで洗浄した。

【0974】

TF-1 およびTF-1親細胞をT25フラスコ中、5 mL 飢餓培地(SM)中、 5×10^5 細胞で播種し、5% CO₂下、37 °Cでフラスコを直立させて一晩インキュベートした。

【0975】

TF-1 およびTF-1親細胞をカウントし、生存率を決定した。必要に応じて、細胞をSM中 5×10^5 細胞/mLに希釈し、次いで懸濁液1 mLを24ウェルディッシュの6ウェル/細胞株で添加し、5% CO₂下37 °Cでインキュベートした。

【0976】

処理(実施例7を参照されたい)を、5% CO₂下、37 °Cで30分間細胞に加えた。処理した細胞を1.5 mLの微量遠心チューブに移し、1,500 RPMで5分間スピンドウンした。細胞を1 mLのPBS中で洗浄し、再び遠心分離し、上清を吸引した。処理試薬には、抗STAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling、No. 94205S、抗pSTAT5抗体(ウサギ)、Cell Signaling、No. 4322S、およびヤギ抗ウサギIgG-HRP、Jackson ImmunoResearch、No. 111-035-144が含まれた。

【0977】

ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル(Thermo No. 78442)を1:100希釈でmPER緩衝液に添加した。細胞をペレット化した後、50 µLのmPER緩衝液を各試料に添加し、混合物を繰り返しピペティングして均質化させた。

【0978】

溶解物を14,000 RPMで25 °Cで5分間遠心分離した。上清をクリーンチューブに移し、-80 °Cで凍結保存した。

【0979】

試料の各々についての抗体、処理、およびワーキングストック調製物を表3に提供する。化合物AおよびBは、本開示によって提供されるIL-2R α アゴニストである。

10

20

40

50

【表 2 1】

表 3. TF-1 β および TF-1 細胞における STAT5 活性化試料。

番号	細胞株	処理	体積 (μ L)	ワーキングストック調製物
1	TF-1 β	A 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
2	TF-1 β	B 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
3	TF-1 β	C 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
4	TF-1 β	rhIL-2 1ng/mL	10	100ng/mL (SM 中 100 μ g/mL ストックの 1:1000)
5	TF-1 β	飢餓培地 ¹ (SM)	100	N/A
6	TF-1	A 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
7	TF-1	B 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
8	TF-1	C 10 μ M	100	100 μ M (SM 中 10mM ストックの 1:100)
9	TF-1	rhIL-2 1ng/mL	10	100ng/mL (SM 中 100 μ g/mL ストックの 1:1000)
10	TF-1	飢餓培地 ¹ (SM)	100	N/A

10

20

¹飢餓培地: RPMI 1640、2.5 g/L のグルコース (合計 4.5 g/L)、5% の FBS、2 mM の L-グルタミン、1 mM の NaPyr、および 10 mM の HEPES (GM-CSF サプリメントなし)。

【0980】

試料をウエスタンブロットに適用し、その結果を図 2 A に示す。

【0981】

ペプチドシミュレーション pSTAT5 評価に使用した完全長 IL-2R でトランスフェクトしたいくつかの TF-1 細胞集団 (G418 濃度を変化させている) を比較した RT-qPCR 遺伝子発現プロファイリングを表 4 および図 2 B に示す。図 2 B において、相対発現レベルを、GAPDH = 1×10^6 コピー (REL = $1 \times 10^6 \times 2^{(Ct_{\text{graph}} - Ct_{\text{target}})}$) に正規化した。

30

【表 2 2】

表 4. IL-2R β でトランスフェクトした TF-1 および TF-1 β 細胞の RT-qPCR 遺伝子発現プロファイル。

標的	TF-1 (ATCC)	TF-1 対照	TF-1 β 2A	TF-1 β 2B	TF-1 β 3A	TF-1 β 3B
IL-2R α	224	209	202	200	170	139
IL-2R β	1, 329	1, 177	44, 029	39, 122	36, 941	28, 685
IL-2R γ	35, 258	18, 886	28, 492	23, 508	27, 253	24, 511

40

【0982】

実施例 9

pH 選択的スクリーニング

IL-2R サブユニットを 2 つのペプチドライブラリでスクリーニングして、受容体サブユニットに対する pH 依存的親和性を示すペプチドを同定した。スクリーニングアブ

50

ローチは、様々な酸性および中性の pH 条件下での結合および溶出のサイクルを利用した。

【0983】

実施例 10

pH 依存性のためのファージスクリーニング ELISA プロトコール

2つの標的 pH 値におけるファージ ELISA を使用して、ファージの IL-2R - GPI に対する結合を決定し、pH 6.0 における結合に対する pH 7.4 における結合の変化パーセントを計算した。いくつかのペプチドの結果を図 6 に示す。ウェル G03 は、IL-2R に対する pH 依存的結合を示すファージの一例である。

【0984】

図 7 は pH 6.0 と pH 7.4 の両方で同様の結合親和性を示した非 pH 依存性クローン（陰性クローン）と比較して、pH 依存的結合（17E01、17G03、18A08、17H07）を示すファージクローンの例を示す。

【0985】

実施例 11

pH 依存的ファージ力価測定のための ELISA プロトコール

実施例 10 に記載の ELISA スクリーニングプロトコールを、以下の違いと共に使用した：（1）全ての 96 ウェル ELISA プレートは、IL-2R - GPI 標的を含有し、（2）ファージ上清の力価測定を、2つの異なる PBT pH 緩衝液（pH 6.0 および pH 7.4）中で調製した。

【0986】

以下の手順を使用して、96 ウェルポリプロピレンプレート中でファージ力価測定を行った。PBT pH 6 緩衝液および pH 7.4 緩衝液中のファージの 3 倍希釈を調製した。100 μ L の希釈したファージを標的コーティングしたアッセイプレートに移し、4 で 1 時間インキュベートした。

【0987】

pH 6.0 ウェルを冷 PT pH 6.0 で 3 回洗浄し、pH 7.4 ウェルを冷 PT pH 7.4 で 2 回洗浄した。

【0988】

結合したファージを、抗 M13 - HRP で検出した。

【0989】

pH 6.0 および pH 7.4 で同様の結合を示した pH 非依存性ペプチドの結合曲線を図 8A に示し、pH 依存性クローンの結合曲線を図 8B に示す。

【0990】

実施例 12

ビオチン化ペプチド pH 依存的結合（IL-2R / Fc - 受容体結合 / 多価）のための ELISA プロトコール：

アッセイされる各ペプチドについて、16 個の ELISA プレートウェルを 50 μ L / ウェルでニュートラビジン（PBS pH 7.2 中 10 μ g / mL）でコーティングした。コーティングされたウェルを 25 で少なくとも 1 時間インキュベートした。

【0991】

ニュートラビジンを各ウェルから除去した。300 μ L のブロッキング緩衝液（1 \times PBS pH 7.2、1% BSA）をニュートラビジンコーティングプレートの各ウェルに添加した。全てのプレートを覆い、25 で 1 時間、または 4 で一晩維持した。

【0992】

インキュベートしたプレートを PT（1 \times PBS pH 7.2、0.05% Tween n（登録商標）20）緩衝液で 4 回洗浄した。

【0993】

ビオチン化ペプチドを PBT pH 7.2 緩衝液中で 1 μ M に希釈し、50 μ L を適切な 16 ウェル（各結合 pH について 8）に加えた。プレートを 25 で少なくとも 1 時間

10

20

30

40

50

インキュベートした。

【0994】

PBT pH 6.0 および pH 7.4 を使用し、2 μg/mL から開始して3倍希釈して、ポリプロピレンプレート中で、IL-2R - Fc タンパク質の2回の力価測定を調製した。

【0995】

プレートをPT (1 × PBS pH 7.2、0.05% Tween (登録商標) 20) 緩衝液で4回洗浄した。

【0996】

50 μL の IL-2R - Fc タンパク質希釈物を、pH 6.0 または pH 7.4 で緩衝したアッセイプレートに添加し、4 で1時間インキュベートした。 10

【0997】

インキュベートしたプレートを、対応する pH 緩衝液 PT (50 mM の PBS pH 6.0、0.05% の Tween (登録商標) 20 または 50 mM の PBS (pH 7.4、0.05% の Tween (登録商標) 20) で3回洗浄した。

【0998】

50 μL の冷 PBT (pH 6.0) 中で 1 : 2500 に希釈したヤギ抗 hu IgG - HRP を各ウェルに添加した。次いで、プレートを4 で1時間インキュベートした。

【0999】

次いで、プレートを冷 PT pH 6.0 で4回洗浄した。 20
次いで、50 μL の TMB を各ウェルに添加し、ウェルを 25 で 1 ~ 10 分間インキュベートした。50 μL の「停止」溶液を各ウェルに添加し、プレートを 450 nm で読み取った。

【1000】

pH 6.0 および pH 7.4 で pH 非依存性結合を示すペプチドと pH 依存性ペプチドとを比較する IL-2R - Fc 結合曲線をそれぞれ図 9 A および図 9 B に示す。Fc 結合は多価相互作用であり、したがって一価結合の過剰推定である。

【1001】

実施例 13

特異的ヘテロ二量体 IL-2R c アゴニスト 30

配列番号 58 を有する IL-2R c リガンドの C 末端を、配列番号 224 を有する IL-2R リガンドの C 末端と、4 つのアミノ酸を含み、標準的なクリック化学法を使用して約 34 の長さを有するリンカーと連結させることによって、ヘテロ二量体を構築した。

【1002】

ヘテロ二量体を NK92 細胞と共にインキュベートし、実施例 7 および 8 に記載の方法を用いて STAT5 リン酸化を濃度の関数として測定した。結果を図 10 に示す。

【1003】

実施例 14

特異的ヘテロ二量体 40

本開示によって提供される IL-2R リガンドを、標準的なクリック化学法を使用して、3 ~ 6 個のアミノ酸を含むリンカーと本開示によって提供される IL-2R c リガンドに連結させることによって、ヘテロ二量体を構築した。

【1004】

実施例 15

NK92 および TF1 - 細胞における pSTAT5 活性化

NK92 および TF1 - 細胞における IL-2R サブユニットの発現レベルを、RT-qPCR 遺伝子発現プロファイリングを用いて決定した。結果を表 5 に提示する。

【1005】

実施例 14 のヘテロ二量体を、NK92 細胞および TF1 - 細胞と共にインキュベ 50

トし、実施例 7 および 8 に記載の方法を用いて S T A T 5 リン酸化を濃度の関数として測定した。結果を表 5 に提示する。

【表 2 3】

表 5. I L - 2 R α β γ c サブユニット発現レベルおよび S T A T 5 リン酸化

	NK 9 2 細胞	T F - 1 β 細胞
I L - 2 R α ¹	1 1 1, 1 8 1	1 9 4
I L - 2 R β ¹	3 0 3, 4 5 7	2 2 7, 4 8 8
I L - 2 R γ c ¹	6 0 9, 0 7 3	4 3, 1 6 9
E C ₅₀ (M)	< 1 0 ⁻⁸	< 1 0 ⁻⁸

10

¹相対発現レベル: GAPDH = 1×10^6 コピーに対して正規化される、 $REL = 1 E^6 \times 2^{(Ct_{gapdh} - Ct_{target})}$ 。

【1 0 0 6】

実施例 1 5

NK - 9 2 細胞の増殖

20

NK - 9 2 細胞の増殖を、実施例 7 に記載の手順を使用して決定した。

【1 0 0 7】

実施例 1 4 のヘテロ二量体についてのNK - 9 2 細胞増殖の E C₅₀ は、 10^{-8} M 未満であった。

【1 0 0 8】

実施例 1 6

ヒト T 細胞における p S T A T 5 活性化

実施例 1 4 のヘテロ二量体による安静時 C D 8 T 細胞、安静時 C D 4 T 細胞、および安静時 T r e g (C D 2 5 h i C D 1 2 7 l o) 細胞の p S T A T 5 活性化を、実施例 1 7 に記載の方法を使用して決定した。

30

【1 0 0 9】

インキュベーション時間は 3 0 分であり、p S T A T 5 をフローサイトメトリーによって測定した。

【1 0 1 0】

実施例 1 4 のヘテロ二量体は、試験した異なるヒト T 細胞集団において同様の効力を示した。これと比較して、I L - 2 は、T r e g および C D 4 T 細胞に対する効力バイアスを有する。

【1 0 1 1】

実施例 1 7

安静時および活性化ヒト C D - 8 T 細胞における S T A T 5 リン酸化

40

C D 8 T 細胞を、S T E M C E L L (商標) T e c h n o l o g i e s I n c . から市販されている E a s y S e p (商標) ヒト C D 8 + T 細胞単離キットによって P B M C プール全体を使用して単離した。

【1 0 1 2】

T r e g 細胞を、S T E M C E L L (商標) T e c h n o l o g i e s I n c . から市販されている E a s y S e p (商標) ヒト C D 4 + C D 1 2 7 l o w C D 2 5 + 制御性 T 細胞単離キットによって P B M C プール全体を使用して単離した。

【1 0 1 3】

安静群について、p S T A T 5 アッセイを予め実施し、溶解物を E L I S A 測定まで - 1 8 0 で凍結した。

50

【1014】

活性化群について、細胞をCTS Optimizer (商標) 培地中で 10^6 細胞/mLで再懸濁し、CD28/CD3活性化のために調製した。

【1015】

CD8細胞について、 $1\mu\text{g}/\mu\text{L}$ のaCD28抗体の溶液を細胞懸濁液に添加し、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ のaCD3抗体で予めコーティングされた6ウェルプレート中に2~3mL/ウェルで播種した。

【1016】

Treg細胞について、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD28抗体の溶液を細胞懸濁液に添加し、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD3抗体で予めコーティングされた6ウェルプレート中に2~3mL/ウェルで播種した。 10

【1017】

細胞を3日間インキュベートした。

【1018】

インキュベーション後、細胞を新鮮なCTS (商標) Optimizer (商標) 培地 (ThermoFisher Scientific) 中に 5×10^3 細胞/mLで再懸濁し、6ウェルプレート中に2~3mL/ウェルで播種した。再播種した細胞を2日間インキュベートした。

【1019】

対照化合物および試験化合物を種々の濃度で細胞に添加し、37℃で30分間インキュベートした。 20

【1020】

細胞を採取し、カウントし、溶解し、pSTAT5活性化についてアッセイした。

【1021】

安静時CD8⁺T細胞については、STAT5リン酸化のEC₅₀は 10^{-8} M未満であった。

【1022】

活性化CD8⁺T細胞については、STAT5リン酸化のEC₅₀は 10^{-8} M未満であった。

【1023】

実施例18 30

安静時および活性化ヒトTreg細胞におけるSTAT5リン酸化

実施例17に記載の手順と同じ手順を使用して、STAT5リン酸化を測定した。

【1024】

安静時Treg細胞については、STAT5リン酸化のEC₅₀は 10^{-8} M未満であった。

【1025】

活性化Treg細胞については、STAT5リン酸化のEC₅₀は 10^{-8} M未満であった。

【1026】

実施例19 40

IL-2R α およびIL-2R β の結合

TF-1親細胞およびTF-1細胞におけるIL-2Rサブユニットの発現レベルを、RT-qPCR遺伝子発現プロファイリングを用いて決定した。結果を表6に提示する。

【1027】

TF-1親細胞およびTF-1細胞を、実施例14のヘテロ二量体と共にインキュベートし、STAT5活性化を濃度の関数として測定した。結果を表6に提示する。

【表 2 4】

表 6. I L - 2 R α β γ c サブユニット発現レベルおよび S T A T 5 活性化

	T F - 1 親細胞	T F - 1 β 細胞
I L - 2 R α ¹	2 0 9	1 3 9
I L - 2 R β ¹	1, 1 7 7	2 8, 6 8 5
I L - 2 R γ c ¹	1 8, 8 8 6	2 4, 5 1 1
E C ₅₀ (M)	ND ²	< 1 0 ⁻⁸

10

¹相対発現レベル: G A P D H = 1 × 1 0⁶ コピーに対して正規化される、
R E L = 1 E⁶ × 2^(Ct gapdh - Ct target)。

²未決定

【 1 0 2 8 】

T F - 1 親細胞については、S T A T 5 は活性化されなかった。

【 1 0 2 9 】

活性化 T r e g 細胞については、S T A T 5 リン酸化の E C₅₀ は 1 0⁻⁸ M 未満であった。

20

【 1 0 3 0 】

これらの結果は、実施例 1 4 のヘテロ二量体の活性が I L - 2 R サブユニットの存在を必要とすることを実証する。また、別個の実験では、実施例 1 4 のヘテロ二量体の活性は、I L - 2 および I L - 1 5 抗体によって遮断されなかったことが判定された。

【 1 0 3 1 】

実施例 2 0

競合的結合

競合的結合アッセイを行って、特定の I L - 2 R および I L - 2 R c リガンドの I L - 2 R 結合部位を特徴付けた。

30

【 1 0 3 2 】

I L - 2 R リガンドファミリー由来のペプチドを提示する代表的なファージクローンを、マイクロタイターウェルに固定化された I L - 2 R の細胞外ドメイン (E C D) に結合させた。ファージ結合は、合成試験ペプチドの存在下および非存在下で行われ、ファージペプチドおよび試験ペプチドが I L - 2 R 上の同じ部位への結合について競合したかどうかを判定した。合成試験ペプチドを選択して、I L - 2 R リガンドファミリーからのペプチド、ならびに陽性および陰性対照ペプチドを表した。評価される I L - 2 R リガンドファミリー配列および特異的な I L - 2 R リガンドが、表 7 に提供される。

40

50

【表 2 5】

表 7. IL-2R β リガンドファミリーおよびリガンド

IL-2R β リガンド ファミリー	ファミリー 配列番号	特異的 IL-2R β 配列番号	ペプチド配列													
			Y	D	C	R	I	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
1	1~163	58	Y	D	C	R	I	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
2A	164~182	169	N	M	C	L	V	G	D	Y	W	P	S	C	Q	I
2A	164~182	170	Q	I	C	D	V	G	Q	W	W	P	D	C	Q	V
2B	1~163	83	C	C	Y	Q	A	M	V	G	D	L	C	D	F	C
2C	1028~1043	1034 ¹	C	G	M	A	I	G	D	L	C	M	W	T		
2C	1028~1043	1042	R	W	G	D	V	G	D	L	L	M	P	L		
4	1044	1044	R	S	C	Y	Y	K	R	P	R	L	W	C	S	E
IL-2R γ c リガンド	211~233 914~920	224	D	C	S	M	W	E	G	V	E	L	C	W		

10

20

¹アミノ酸-W-T-と配列番号1034を有する修飾ペプチド。

【1033】

IL-2R リガンドは、10 μ M未満のIL-2R サブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)および100 μ M超のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を有した。

【1034】

固定化IL-2R ECDに対するファージ結合を、ファージコートタンパク質に対する抗体(抗ファージAb)で染色し、抗ファージAbに対する標識二次抗体で染色し、マイクロタイタープレート光学リーダー中のODを読み取ることによってスコア化することによって検出した。

30

【1035】

試験ペプチドの存在下および非存在下における各ファージ結合のELISAシグナルを比較して、IL-2R サブユニットへの結合についてどの合成ペプチドと競合したか判定した。競合的結合(すなわち、交差阻害)を示したこれらのペプチド対は、IL-2受容体上の同じ機能部位で結合すると考えられた。結果を表8に提示する。

40

50

【表 26】

表 8. IL-2R β リガンドの IL-2R に対する結合。

		ファージクローン				
ペプチド配列番号		58	170	83	1034	1044
ペプチド配列番号	IL-2 β ファミリー	1	2A	2B	2C	4
58	1	+ ¹	+	+	+	-
169	2A	+	+	+	+	-
1042	2C	+	+	+	+	-
1044	4	- ²	-	-	-	+
224	IL-2R γ c リガンド	-	-	-	-	-

10

¹ペプチドはファージ結合と競合する。

²ペプチドはファージ結合と競合しない。

【1036】

IL-2R リガンドは、IL-2 と IL-2R サブユニットの結合部位に競合的に結合しなかった。

20

【1037】

IL-2R c リガンドの結合を評価するために同様の研究を行った。評価される IL-2R c リガンドファミリー配列および特異的な IL-2R c リガンドが、表 9 に提供される。

30

40

50

【表 27】

表 9. IL-2R γ c リガンドファミリーおよびリガンド

IL-2R γ c リガンド ファミリー	ファミリー 配列番号	特異的 IL-2R γ c 配列番号	ペプチド配列															
			K	V	C	E	M	W	G	G	V	L	L	C	W	N		
1A	194~210 904~913	198	K	V	C	E	M	W	G	G	V	L	L	C	W	N		
1A	194~210 904~913	202	R	T	C	T	E	W	E	N	V	V	L	C	W	V		
1B	211~233 914~920	224	D	C	S	M	W	E	G	V	E	L	C	W				
2	234~245	236	M	C	W	L	E	W	G	E	W	V	G	S	C	L		
3	246~254 921~922	248 ¹	D	L	S	D	L	S	T	F	W	L	S	Q				
4	265~267 932~940	266	C	P	S	M	L	Q	G	P	E	R	T	W	V	C		
5	941~948	948	S	L	L	K	C	Y	N	A	S	T	C	A	S	V	F	
IL-2R β リガンド	1~163	58	Y	D	C	R	I	A	Q	V	G	E	L	C	D	L		

¹アミノ酸配列番号 248 を有する修飾リガンド。

【1038】

IL-2R γ c リガンドは、10 μ M 未満の IL-2R γ c サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) および 100 μ M 超の IL-2R γ c サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を有した。

【1039】

結果を表 10 に提示する。

【表 28】

表 10. IL-2R γ c リガンドの IL-2R に対する結合。

	ペプチド配列番号	ファージクローン					
		198	224	236	248	266	948
ペプチド配列番号	IL-2R γ c ファミリー	1A	1B	2	3	4	5
202	1A	+ ¹	+	+	+	+	-
224	1B	+	+	+	+	+	-
236	2	+	+	+	+	+	-
248	3	+	+	+	+	+	-
948	5	- ²	-	-	-	-	+
58	IL-2R β リガンド	-	-	-	-	-	-

¹ペプチドはファージ結合と競合する。

²ペプチドはファージ結合と競合しない。

10

20

30

40

50

【 1 0 4 0 】

発明の態様

本発明は、以下の態様によってさらに定義される。

【 1 0 4 1 】

態様 1 . I L - 2 R リガンドであって、I L - 2 R リガンドがヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性を示す、I L - 2 R リガンド。

【 1 0 4 2 】

態様 2 . I L - 2 R リガンドが 5 ~ 3 0 アミノ酸を含む、態様 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 4 3 】

態様 3 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 p M ~ 1 0 0 μ M の結合親和性を示す、態様 1 ~ 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 0 4 4 】

態様 4 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 0 . 1 μ M ~ 5 0 μ M の結合親和性を示す、態様 1 ~ 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 4 5 】

態様 5 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性を示す、態様 1 ~ 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

20

【 1 0 4 6 】

態様 6 . I L - 2 R リガンドが、哺乳類 I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性を示す、態様 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 4 7 】

態様 7 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットおよびヒト I L - 2 R c サブユニットのそれぞれに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性を示す、態様 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 4 8 】

態様 8 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R (C D 2 5) サブユニットに対して 1 0 0 μ M 超の結合親和性を示す、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

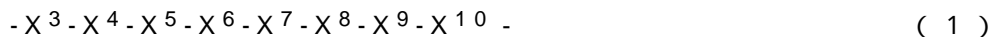
30

【 1 0 4 9 】

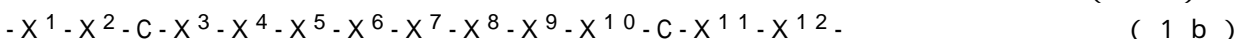
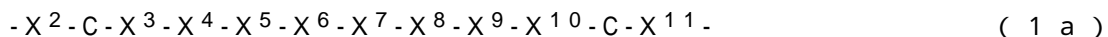
態様 9 . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対する I L - 2 R リガンドの結合親和性よりも少なくとも 1 0 倍高い、ヒト I L - 2 R サブユニットに対する結合親和性を示す、態様 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 5 0 】

態様 1 0 . I L - 2 R リガンドが、式 (1) のアミノ酸配列 (配列番号 1)、式 (1 a) のアミノ酸配列 (配列番号 2)、または式 (1 b) のアミノ酸配列 (配列番号 3) を含み、



40



式中、 X^1 が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、および Y から選択され、 X^2 が、A、C、D、E、F、G、H、K、L、N、P、R、S、T、W、および Y から選択され、 X^3 が、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、および Y から選択され、 X^4 が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、および Y から選択され、 X^5 が、A、G、I、Q、S、T、V、および W から選択され、 X^6 が、A、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、および V から選択され、 X^7 が、F、I、K、L、Q、および V から選択され、 X^8 が、D、F、G、H、M、N、W、および Y から選択され、 X^9 が、A、D、E、M、

50

P、Q、S、T、V、およびWから選択され、 X^{10} が、D、F、I、L、M、S、T、V、およびYから選択され、 X^{11} が、D、E、F、H、I、L、M、Q、S、T、V、W、およびYから選択され、 X^{12} が、F、I、L、M、N、S、V、W、およびYから選択される、態様1～9のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1051】

態様11． X^1 が、F、I、L、M、およびVから選択される、態様10に記載のIL-2R リガンド。

【1052】

態様12． X^2 が、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択される、態様1～11のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

10

【1053】

態様13． X^5 がAである、態様1～12のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1054】

態様14． X^6 が、D、E、およびQから選択される、態様1～13のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1055】

態様15． X^7 が、F、I、L、およびVから選択される、態様1～14のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1056】

態様16． X^8 がGである、態様1～15のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

20

【1057】

態様17． X^9 が、D、E、およびQから選択される、態様1～16のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1058】

態様18． X^{10} が、F、I、L、M、V、およびYから選択される、態様1～17のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1059】

態様19． X^{11} が、DおよびEから選択される、態様1～18のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

30

【1060】

態様20． X^{12} が、F、I、L、M、およびVから選択される、態様1～19のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

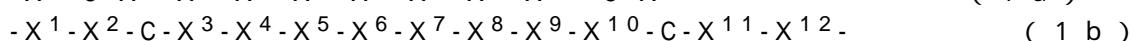
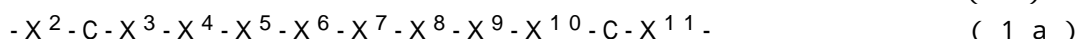
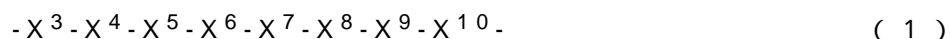
【1061】

態様21． X^1 が、F、I、L、M、およびVから選択され、 X^2 が、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択され、 X^3 が、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、およびYから選択され、 X^4 が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、およびYから選択され、 X^5 が、Aであり、 X^6 が、D、E、およびQから選択され、 X^7 が、F、I、L、およびVから選択され、 X^8 が、Gであり、 X^9 が、D、E、およびQから選択され、 X^{10} が、F、I、L、M、V、およびYから選択され、 X^{11} が、DおよびEから選択され、 X^{12} が、F、I、L、M、およびVから選択される、態様10に記載のIL-2R リガンド。

40

【1062】

態様22．IL-2R リガンドが、式(1)のアミノ酸配列(配列番号1)、式(1a)のアミノ酸配列(配列番号2)、または式(1b)のアミノ酸配列(配列番号3)を含み、



50

式中、 X^1 が、アミノ酸から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^6 が、アミノ酸から選択され、 X^7 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^8 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^9 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{10} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{11} が、アミノ酸から選択され、 X^{12} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【1063】

態様 23 . X^1 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^6 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^7 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^8 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^9 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{10} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{11} が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{12} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 22 に記載の I L - 2 R リガンド。

10

【1064】

態様 24 . X^1 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^6 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^7 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^8 が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^9 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{10} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^{11} が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{12} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択される、態様 22 に記載の I L - 2 R リガンド。

20

【1065】

態様 25 . X^1 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、A であり、 X^6 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^7 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^8 が、G であり、 X^9 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{10} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^{11} が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{12} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択される、態様 22 に記載の I L - 2 R リガンド。

30

【1066】

態様 26 . X^1 が、I、L、M、および V から選択される、態様 25 に記載の I L - 2 R リガンド。

【1067】

態様 27 . X^2 が、D および E から選択される、態様 25 ~ 26 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

40

【1068】

態様 28 . X^6 が、Q、E、および D から選択される、態様 25 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【1069】

態様 29 . X^7 が、V、L、および I から選択される、態様 25 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【1070】

態様 30 . X^9 が、E、D、および Q から選択される、態様 25 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

50

【 1 0 7 1 】

態様 3 1 . X^{10} が、L、V、I、および Y から選択される、態様 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 2 】

態様 3 2 . X^{11} が、D および E から選択される、態様 2 5 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 3 】

態様 3 3 . X^{12} が、L、I、および F から選択される、態様 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 4 】

態様 3 4 . X^1 が、L、I、F、および V から選択され、 X^2 が、D および E から選択され、 X^6 が、Q、E、および D から選択され、 X^7 が、V、L、および I から選択され、 X^9 が、E、D、および Q から選択され、 X^{10} が、L、V、I、および Y から選択され、 X^{11} が、D および E から選択され、 X^{12} が、L、I、および F から選択される、態様 2 5 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 5 】

態様 3 5 . X^1 が、F、I、M、および Y から選択され、 X^2 が、E、D、および R から選択され、 X^3 が、およびアミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、A であり、 X^6 が、A、P、および Q から選択され、 X^7 が、I および V から選択され、 X^8 が、G であり、 X^9 が、E および Q から選択され、 X^{10} が、I、L、および V から選択され、 X^{11} が、E、D、および Q から選択され、 X^{12} が、I および L から選択される、態様 2 5 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 6 】

態様 3 6 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 4 ~ 配列番号 1 6 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 7 】

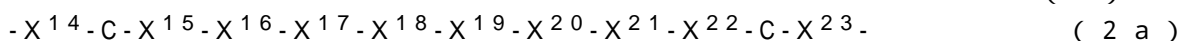
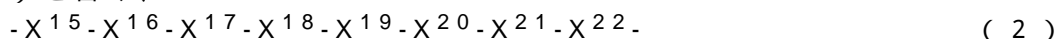
態様 3 7 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 4 ~ 配列番号 1 6 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 3 6 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 8 】

態様 3 8 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 4 ~ 配列番号 1 6 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、およびトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S) またはトレオニン (T) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D) およびグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、およびチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルフェニル (F)、チロシン (Y)、またはチロシン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 3 6 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 7 9 】

態様 3 9 . I L - 2 R リガンドが、式 (2) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 4)、式 (2 a) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 5)、または式 (2 b) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 6) を含み、



10

20

30

40

50

-X¹³-X¹⁴-C-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-X²⁰-X²¹-X²²-C-X²³-X²⁴. (2b)

式中、X¹³が、A、D、E、G、N、Q、R、およびVから選択され、X¹⁴が、E、F、I、L、M、およびQから選択され、X¹⁵が、D、G、L、およびNから選択され、X¹⁶が、L、P、V、およびYから選択され、X¹⁷が、F、G、およびMから選択され、X¹⁸が、A、D、N、およびQから選択され、X¹⁹が、F、I、L、S、V、W、およびYから選択され、X²⁰が、DおよびWから選択され、X²¹が、PおよびYから選択され、X²²が、A、D、Q、およびSから選択され、X²³が、I、L、Q、W、およびYから選択され、X²⁴が、E、F、I、L、T、V、およびWから選択される、態様1~9のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1080】

態様40 . X¹⁶がVである、態様39に記載のIL-2R リガンド。

【1081】

態様41 . X¹⁷がGである、態様39~40のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1082】

態様42 . X²⁰がWである、態様39~41のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1083】

態様43 . X²¹がPである、態様39~42のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1084】

態様44 . X¹³が、E、N、およびQから選択され、X¹⁴が、IおよびMから選択され、X¹⁵が、D、L、およびNから選択され、X¹⁶が、Vであり、X¹⁷が、Gであり、X¹⁸が、DおよびQから選択され、X¹⁹が、V、W、およびYから選択され、X²⁰が、Wであり、X²¹が、Pであり、X²²が、DおよびSから選択され、X²³が、LおよびQから選択され、X²⁴が、I、L、およびVから選択される、態様39に記載のIL-2R リガンド。

【1085】

態様45 . IL-2R リガンドが、配列番号167~配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様1~9のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1086】

態様46 . IL-2R リガンドが、配列番号167~配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-Gで終端する、態様45に記載のIL-2R リガンド。

【1087】

態様47 . IL-2R リガンドが、配列番号167~配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、およびトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)またはトレオニン(T)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルフェニル(F)、チロシン(Y)、またはチロシン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む、態様45~46のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1088】

10

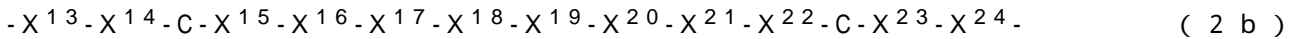
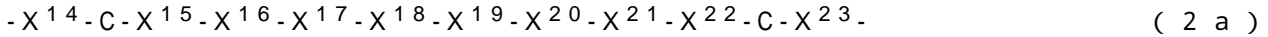
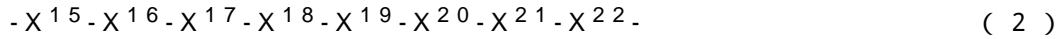
20

30

40

50

態様 48 . I L - 2 R リガンドが、式 (2) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 4)、式 (2 a) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 5)、または式 (2 b) のアミノ酸配列 (配列番号 1 6 6) を含み、



式中、 X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{17} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{18} が、アミノ酸から選択され、 X^{19} が、アミノ酸から選択され、 X^{20} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{21} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 0 8 9 】

態様 49 . X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{17} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{18} が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{19} が、大きな疎水性または中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{20} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{21} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 48 に記載の I L - 2 R リガンド。

20

【 1 0 9 0 】

態様 50 . X^{13} がアミノ酸から選択され、 X^{14} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^{15} が、D、E、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{16} が、I、L、M、N、V、F、Y、および W から選択され、 X^{17} が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^{18} が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{19} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^{20} が、I、L、M、N、V、F、Y、および W から選択され、 X^{21} が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択される、態様 48 に記載の I L - 2 R リガンド。

30

【 1 0 9 1 】

態様 51 . X^{14} が、I および M から選択される、態様 50 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 9 2 】

態様 52 . X^{16} が V である、態様 50 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 9 3 】

態様 53 . X^{17} が G である、態様 50 ~ 52 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 0 9 4 】

態様 54 . X^{18} が D および Q から選択される、態様 50 ~ 53 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 9 5 】

態様 55 . X^{20} が W である、態様 50 ~ 54 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 0 9 6 】

態様 56 . X^{21} が P である、態様 50 ~ 55 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リ

50

ガンド。

【1097】

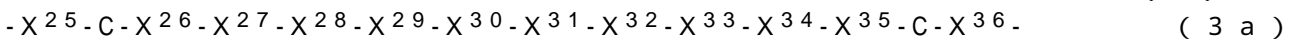
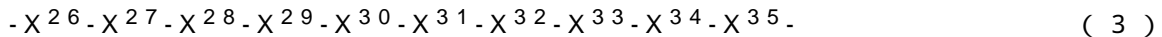
態様57. X^{23} が、F、I、L、およびVから選択される、態様50～56のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1098】

態様58. X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、IおよびMから選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、Vであり、 X^{17} が、Gであり、 X^{18} が、DおよびQから選択され、 X^{19} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択され、 X^{20} が、Wであり、 X^{21} が、Pであり、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、F、I、L、およびVから選択される、態様50に記載のIL-2R リガンド。 10

【1099】

態様59. IL-2R リガンドが、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)、または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み、



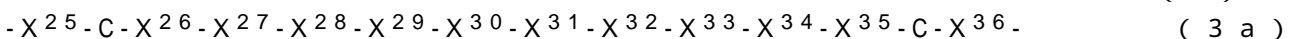
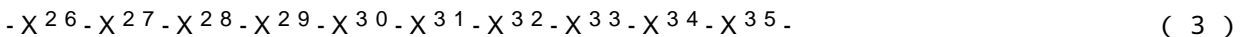
式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、IおよびVから選択され、 X^{28} が、Gから選択され、 X^{29} が、D、E、およびNから選択され、 X^{30} が、F、L、およびYから選択され、 X^{31} が、F、I、およびVから選択され、 X^{32} が、DおよびQから選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様1～9のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。 20

【1100】

態様60. X^{25} が、L、S、T、およびYから選択され、 X^{26} が、HおよびQから選択され、 X^{27} が、IおよびVから選択され、 X^{28} が、Gであり、 X^{29} が、D、E、およびNから選択され、 X^{30} が、F、L、およびYから選択され、 X^{31} が、F、I、およびVから選択され、 X^{32} が、DおよびQから選択され、 X^{33} が、D、L、およびWから選択され、 X^{34} が、G、L、およびTから選択され、 X^{35} が、D、I、およびSから選択され、 X^{36} が、AおよびMから選択される、態様59に記載のIL-2R リガンド。 30

【1101】

態様61. IL-2R リガンドが、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)、または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み、



式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{28} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{29} が、酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{30} が、アミノ酸から選択され、 X^{31} が、アミノ酸から選択され、 X^{32} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様1～9のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。 40

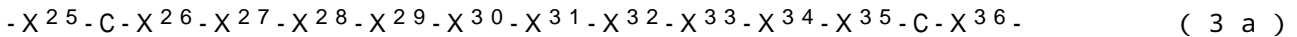
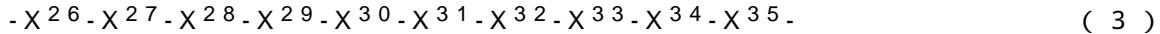
【1102】

態様62. X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{28} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{29} が、酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{30} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{31} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{32} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様61に 50

記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 0 3 】

態様 6 3 . I L - 2 R リガンドが、式 (3) のアミノ酸配列 (配列番号 1 8 3)、または式 (3 a) のアミノ酸配列 (配列番号 1 8 4) を含み、



式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{28} が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^{29} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{30} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{31} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{32} が、D、E、H、N、Q、T、および Y から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 1 0 4 】

態様 6 4 . X^{27} が、V および I から選択される、態様 6 3 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 0 5 】

態様 6 5 . X^{28} が G である、態様 6 3 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

20

【 1 1 0 6 】

態様 6 7 . X^{29} が、D および E から選択される、態様 6 3 ~ 6 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 0 7 】

態様 6 8 . X^{30} が、V、L、F、および Y から選択される、態様 6 3 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 0 8 】

態様 6 9 . X^{31} が、I、V、および F から選択される、態様 6 3 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 0 9 】

態様 6 9 a . X^{32} が、Q および D から選択される、態様 6 3 ~ 6 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

30

【 1 1 1 0 】

態様 7 0 . X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、V および I から選択され、 X^{28} が、G から選択され、 X^{29} が、D および E から選択され、 X^{30} が、V、L、F、および Y から選択され、 X^{31} が、I、V、および F から選択され、 X^{32} が、Q および D から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様 6 3 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 1 1 】

態様 7 1 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 5 ~ 配列番号 1 9 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 1 1 2 】

態様 7 2 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 5 ~ 配列番号 1 9 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 7 1 に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 1 3 】

態様 7 3 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 5 ~ 配列番号 1 9 3 のうちのいずれ

50

か1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン（A）、グリシン（G）、プロリン（P）、セリン（S）、およびトレオニン（T）を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン（S）またはトレオニン（T）を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸（D）およびグルタミン酸（E）を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン（H）、アスパラギン（N）、グルタミン（Q）、セリン（S）、トレオニン（T）、およびチロシン（Y）を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルフェニル（F）、チロシン（Y）、またはチロシン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む、態様71～72のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。 10

【1114】

態様74．IL-2R_cリガンドが、ヒトIL-2R_cサブユニットに対して100 μM未満の結合親和性を示す、IL-2R_cリガンド。

【1115】

態様75．IL-2R_cリガンドが5～30アミノ酸を含む、態様74に記載のIL-2R_cリガンド。

【1116】

態様76．IL-2R_cリガンドが、1 pM～100 μMの範囲のヒトIL-2R_cサブユニットに対する結合親和性を示す、態様74～75のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。 20

【1117】

態様77．IL-2R_cリガンドが、0.1 μM～50 μMの範囲のヒトIL-2R_cサブユニットに対する結合親和性を示す、態様74～75のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。

【1118】

態様78．IL-2R_cリガンドが、ヒトIL-2R_cサブユニットに対して100 μM未満の結合親和性を示す、態様74～75のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。

【1119】

態様79．IL-2R_cリガンドが、ヒトIL-2R_cサブユニットおよびヒトIL-2R_cサブユニットのそれぞれに対して100 μM未満の結合親和性を示す、態様74～78のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。 30

【1120】

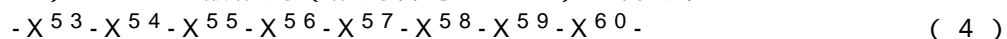
態様80．IL-2R_cリガンドが、ヒトIL-2R_c（CD25）サブユニットに対して結合親和性を示す、態様74～79のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。

【1121】

態様81．IL-2R_cリガンドが、ヒトIL-2R_cサブユニットに対するIL-2R_cリガンドのヒトIL-2R_cサブユニットに対する結合親和性の少なくとも10倍である、態様74～80のいずれか1つに記載のIL-2R_cリガンド。 40

【1122】

態様82．IL-2R_cリガンドが、式(4)のアミノ酸配列（配列番号194）、または式(4a)のアミノ酸配列（配列番号195）を含み、



$-X^{51}-X^{52}-C-X^{53}-X^{54}-X^{55}-X^{56}-X^{57}-X^{58}-X^{59}-X^{60}-C-X^{61}-X^{62}- \quad (4a)$

式中、X⁵¹が、G、I、K、L、Q、R、T、およびVから選択され、X⁵²が、A、E、I、L、R、S、T、V、およびWから選択され、X⁵³が、D、E、F、N、Q、S、およびTから選択され、X⁵⁴が、D、E、I、M、N、Q、R、およびSから選択され、X⁵⁵が、D、E、F、S、T、W、およびYから選択され、X⁵⁶が、D、E 50

、 F、 G、 L、 M、 N、 Q、 および Y から選択され、 X^{57} が、 E、 G、 および N から選択され、 X^{58} が、 I、 P、 T、 および V から選択され、 X^{59} が、 I、 L、 M、 S、 T、 および V から選択され、 X^{60} が、 F、 I、 および L から選択され、 X^{61} が、 F、 T、 および W から選択され、 X^{62} が、 A、 E、 G、 L、 N、 P、 Q、 S、 および W から選択される、 態様 74 ~ 81 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 2 3 】

態様 83 . X^{51} が、 I、 L、 および V から選択される、 態様 82 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 2 4 】

態様 84 . X^{52} が、 S および T から選択される、 態様 82 ~ 83 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。 10

【 1 1 2 5 】

態様 85 . X^{53} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、 態様 82 ~ 84 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 2 6 】

態様 86 . X^{54} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、 態様 82 ~ 85 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 2 7 】

態様 87 . X^{55} が、 F、 W、 および Y から選択される、 態様 82 ~ 86 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。 20

【 1 1 2 8 】

態様 88 . X^{56} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、 態様 82 ~ 87 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 2 9 】

態様 89 . X^{57} が、 G である、 態様 82 ~ 88 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 0 】

態様 90 . X^{58} が、 I および V から選択される、 態様 82 ~ 89 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 1 】

態様 91 . X^{59} が、 I、 L、 M、 および V から選択される、 態様 82 ~ 90 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。 30

【 1 1 3 2 】

態様 92 . X^{60} が、 F、 I、 および L から選択される、 態様 82 ~ 91 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 3 】

態様 93 . X^{61} が、 W である、 態様 82 ~ 92 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 4 】

態様 94 . X^{62} が、 N および Q から選択される、 態様 82 ~ 93 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。 40

【 1 1 3 5 】

態様 95 . X^{51} が、 I、 L、 および V から選択され、 X^{52} が、 S および T から選択され、 X^{53} が、 D、 E、 N、 および Q から選択され、 X^{54} が、 D および N から選択され、 X^{55} が、 F、 W、 および Y から選択され、 X^{56} が、 D、 E、 N、 および Q から選択され、 X^{57} が、 G から選択され、 X^{58} が、 I および V から選択され、 X^{59} が、 I、 L、 M、 および V から選択され、 X^{60} が、 F、 I、 および L から選択され、 X^{61} が、 W であり、 X^{62} が、 N および Q から選択される、 態様 82 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 6 】

態様 96 . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 196 ~ 配列番号 210 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 74 ~ 81 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 7 】

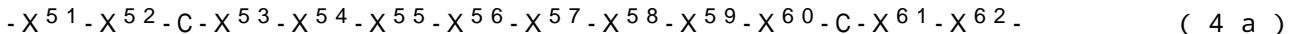
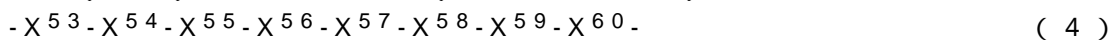
態様 97 . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 196 ~ 配列番号 210 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 96 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 3 8 】

態様 98 . I L - 2 R リガンドが、配列番号 196 ~ 配列番号 210 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、およびトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S) またはトレオニン (T) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D) およびグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、およびチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルフェニル (F)、チロシン (Y)、またはチロシン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 96 ~ 97 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 1 3 9 】

態様 99 . I L - 2 R c リガンドが、式 (4) のアミノ酸配列 (配列番号 194)、または式 (4a) のアミノ酸配列 (配列番号 195) を含み、



式中、 X^{51} が、アミノ酸から選択され、 X^{52} が、アミノ酸から選択され、 X^{53} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{54} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{55} が、アミノ酸から選択され、 X^{56} が、アミノ酸から選択され、 X^{57} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{58} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{59} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{60} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{61} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{62} が、アミノ酸から選択される、態様 74 ~ 81 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 4 0 】

態様 100 . X^{51} が、大きな疎水性側鎖および塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{52} が、ヒドロキシル含有側鎖および大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{53} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{54} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{55} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{56} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{57} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{58} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{59} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{60} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{61} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{62} が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 99 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 4 1 】

態様 101 . X^{51} が、R、K、H、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{52} が、S、T、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{53} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{54} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{55} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され

、 X^{56} が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{57} が、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{58} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{59} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{60} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{61} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{62} が、H、N、Q、S、およびYから選択される、態様99に記載のIL-2R cリガンド。

【1142】

態様102。 X^{51} が、I、L、およびVから選択される、態様101に記載のIL-2R cリガンド。

【1143】

態様103。 X^{52} が、SおよびTから選択される、態様101～102のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1144】

態様104。 X^{53} が、D、E、およびQから選択される、態様101～103のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1145】

態様105。 X^{54} が、D、E、およびNから選択される、態様101～104のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1146】

態様106。 X^{55} が、F、Y、およびWから選択される、態様101～105のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1147】

態様107。 X^{56} が、D、E、N、およびQから選択される、態様101～106のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1148】

態様108。 X^{57} が、Gである、態様101～107のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1149】

態様109。 X^{58} が、IおよびVから選択される、態様101～108のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1150】

態様110。 X^{59} が、I、L、M、およびVから選択される、態様101～109のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1151】

態様111。 X^{60} が、F、I、およびLから選択される、態様101～110のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1152】

態様112。 X^{61} が、Wである、態様101～111のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1153】

態様113。 X^{62} が、NおよびQから選択される、態様101～112のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1154】

態様114。 X^{51} が、I、L、およびVから選択され、 X^{52} が、SおよびTから選択され、 X^{53} が、D、E、およびQから選択され、 X^{54} が、D、E、およびNから選択され、 X^{55} が、F、Y、およびWから選択され、 X^{56} が、D、E、N、およびQから選択され、 X^{57} が、Gから選択され、 X^{58} が、IおよびVから選択され、 X^{59} が、I、L、M、およびVから選択され、 X^{60} が、F、I、およびLから選択され、 X^{61} が、Wであり、 X^{62} が、NおよびQから選択される、態様101に記載のIL-2R cリガンド。

10

20

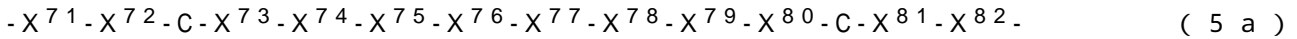
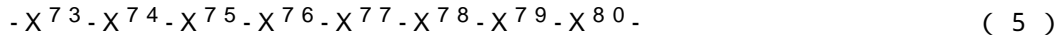
30

40

50

【 1 1 5 5 】

態様 1 1 5 . I L - 2 R c リガンドが、式 (5) (配列番号 2 1 1) または式 (5 a) (配列番号 2 1 2) のアミノ酸配列を含み、



式中、 X^{71} が、I、L、P、Q、R、T、および V から選択され、 X^{72} が、A、D、E、I、M、R、T、および V から選択され、 X^{73} が、E、M、N、Q、S、T、V、W、および Y から選択され、 X^{74} が、D、E、F、G、I、M、R、S、T、および V から選択され、 X^{75} が、F、W、および Y から選択され、 X^{76} が、D、E、L、N、Q、および S から選択され、 X^{77} が、G から選択され、 X^{78} が、I、M、および V から選択され、 X^{79} が、D、E、N、Q、および R から選択され、 X^{80} が、F、I、および L から選択され、 X^{81} が、I、L、R、T、W、および Y から選択され、 X^{82} が、A、F、H、I、L、N、P、Q、S、および W から選択される、態様 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

10

【 1 1 5 6 】

態様 1 1 6 . X^{71} が、I、L、および V から選択される、態様 1 1 5 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 5 7 】

態様 1 1 7 . X^{72} が、A、D、E、I、M、および V から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 1 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

20

【 1 1 5 8 】

態様 1 1 8 . X^{73} が、E、Q、および N から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 1 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 5 9 】

態様 1 1 9 . X^{74} が D および E から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 1 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 0 】

態様 1 2 0 . X^{75} が、F、W、および Y から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 1 】

態様 1 2 1 . X^{76} が、D、E、L、N、および Q から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

30

【 1 1 6 2 】

態様 1 2 2 . X^{77} が、G である、態様 1 1 5 ~ 1 2 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 3 】

態様 1 2 3 . X^{78} が、I、M、および V から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 2 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 4 】

態様 1 2 4 . X^{79} が、D、E、Q、および R から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

40

【 1 1 6 5 】

態様 1 2 5 . X^{80} が、F、I、および L から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 6 】

態様 1 2 6 . X^{81} が、W である、態様 1 1 5 ~ 1 2 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 7 】

態様 1 2 7 . X^{82} が、N および Q から選択される、態様 1 1 5 ~ 1 2 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

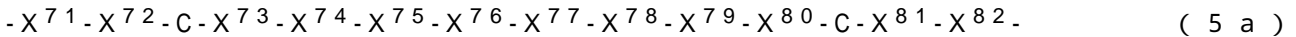
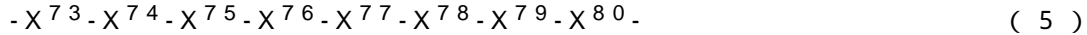
50

【 1 1 6 8 】

態様 1 2 8 . $X^{7 1}$ が、I、L、および V から選択され、 $X^{7 2}$ が、A、D、E、I、M、および V から選択され、 $X^{7 3}$ が、E、Q、および N から選択され、 $X^{7 4}$ が、D および E から選択され、 $X^{7 5}$ が、F、W、および Y から選択され、 $X^{7 6}$ が、D、E、L、N、および Q から選択され、 $X^{7 7}$ が、G であり、 $X^{7 8}$ が、I、M、および V から選択され、 $X^{7 9}$ が、D、E、Q、および R から選択され、 $X^{8 0}$ が、F、I、および L から選択され、 $X^{8 1}$ が、W であり、 $X^{8 2}$ が、N および Q から選択される、態様 1 1 5 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 6 9 】

態様 1 2 9 . I L - 2 R c リガンドが、式 (5) (配列番号 2 1 1) または式 (5 a) (配列番号 2 1 2) のアミノ酸配列を含み、



式中、 $X^{6 1}$ が、アミノ酸から選択され、 $X^{6 2}$ が、アミノ酸から選択され、 $X^{6 3}$ が、アミノ酸から選択され、 $X^{6 4}$ が、アミノ酸から選択され、 $X^{6 5}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{6 6}$ が、アミノ酸から選択され、 $X^{6 7}$ が、小さな疎水性側鎖から選択され、 $X^{6 8}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{6 9}$ が、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 0}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 1}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 2}$ が、アミノ酸から選択される、態様 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 0 】

態様 1 3 0 . $X^{7 1}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 2}$ が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 3}$ が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 4}$ が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 5}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 6}$ が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 7}$ が、小さな疎水性側鎖から選択され、 $X^{7 8}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{7 9}$ が、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{8 0}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{8 1}$ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 $X^{8 2}$ が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 2 9 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 1 】

態様 1 3 1 . $X^{7 1}$ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{7 2}$ が、D、E、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{7 3}$ が、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 $X^{7 4}$ が、D、E、S、T、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{7 5}$ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{7 6}$ が、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 $X^{7 7}$ が、A、G、P、S、および T から選択され、 $X^{7 8}$ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{7 9}$ が、R、K、H、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 $X^{8 0}$ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{8 1}$ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 $X^{8 2}$ が、H、N、Q、S、T、および Y から選択される、態様 1 2 9 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 2 】

態様 1 3 2 . $X^{7 1}$ が、I、L、および V から選択される、態様 1 3 1 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 3 】

態様 1 3 3 . $X^{7 2}$ が、D、E、I、M、および V から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 4 】

態様 1 3 4 . $X^{7 3}$ が、E、N、および Q から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 5 】

態様 1 3 5 . $X^{7 4}$ が D および E から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 6 】

態様 1 3 6 . $X^{7 5}$ が、F、W、および Y から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 7 】

態様 1 3 7 . $X^{7 6}$ が、D、E、および N から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 8 】

態様 1 3 8 . $X^{7 7}$ が G から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 7 9 】

態様 1 3 9 . $X^{7 8}$ が、I、M、および V から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 0 】

態様 1 4 0 . $X^{7 9}$ が、D、E、N、Q、および R から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 3 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 1 】

態様 1 4 1 . $X^{8 0}$ が、F、I、および L から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 4 0 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 2 】

態様 1 4 2 . $X^{8 1}$ が、W である、態様 1 3 1 ~ 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 3 】

態様 1 4 3 . $X^{8 2}$ が、N および Q から選択される、態様 1 3 1 ~ 1 4 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 4 】

態様 1 4 4 . $X^{7 1}$ が、I、L、および V から選択され、 $X^{7 2}$ が、D、E、I、M、および V から選択され、 $X^{7 3}$ が、E、N、および Q から選択され、 $X^{7 4}$ が、D および E から選択され、 $X^{7 5}$ が、F、W、および Y から選択され、 $X^{7 6}$ が、D、E、および N から選択され、 $X^{7 7}$ が、G から選択され、 $X^{7 8}$ が、I、M、および V から選択され、 $X^{7 9}$ が、D、E、N、Q、および R から選択され、 $X^{8 0}$ が、F、I、および L から選択され、 $X^{8 1}$ が、W であり、 $X^{8 2}$ が、N および Q から選択される、態様 1 3 1 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 5 】

態様 1 4 5 . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 6 】

態様 1 4 6 . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 1 4 5 に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 1 8 7 】

態様 1 4 7 . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置

10

20

30

40

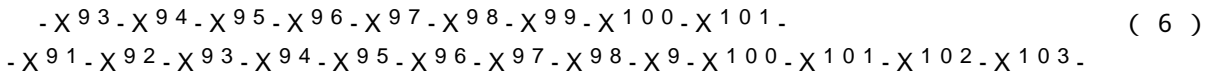
50

換：アラニン（A）、グリシン（G）、プロリン（P）、セリン（S）、およびトレオニン（T）を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン（S）またはトレオニン（T）を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸（D）およびグルタミン酸（E）を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン（H）、アスパラギン（N）、グルタミン（Q）、セリン（S）、トレオニン（T）、およびチロシン（Y）を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルフェニル（F）、チロシン（Y）、またはチロシン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む、態様 1 4 5 ~ 1 4 6 のいずれか一つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【1188】

態様 1 4 8 . I L - 2 R c リガンドが、式 (6) (配列番号 2 3 4) または式 (6 a) (配列番号 2 3 5) のアミノ酸配列を含み、



(6 a)

式中、 X^{91} が、C、D、E、および L から選択され、 X^{92} が、C、L、M、R、S、V、および W から選択され、 X^{93} が、C、D、F、P、および R から選択され、 X^{94} が、A、D、L、Q、S、および W から選択され、 X^{95} が、D、E、F、L、および V から選択され、 X^{96} が、A、D、E、F、G、K、Q、および S から選択され、 X^{97} が、E、L、M、および W から選択され、 X^{98} が、G、I、L、W、および Y から選択され、 X^{99} が、E、I、R、T、および V から選択され、 X^{100} が、W であり、 X^{101} が、C、A、I、L、P、および V から選択され、 X^{102} が、C、D、G、H から選択され、 X^{103} が、C、D、E、H、S、および T から選択される、態様 7 4 ~ 8 1 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

20

【1189】

態様 1 4 9 . X^{91} が、D および E から選択される、態様 1 4 8 の I L - 2 R c リガンド。

【1190】

態様 1 5 0 . X^{92} が、L、M、R、S、V、および W から選択される、態様 1 4 8 ~ 1 4 9 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

30

【1191】

態様 1 5 1 . X^{93} が D および F から選択される、態様 1 4 8 ~ 1 5 0 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1192】

態様 1 5 2 . X^{94} が、S である、態様 1 4 8 ~ 1 5 1 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1193】

態様 1 5 3 . X^{95} が D および E から選択される、態様 1 4 8 ~ 1 5 2 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

40

【1194】

態様 1 5 4 . X^{96} が D および E から選択される、態様 1 4 8 ~ 1 5 3 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1195】

態様 1 5 5 . X^{97} が、L、M、および W から選択される、態様 1 4 8 ~ 1 5 4 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1196】

態様 1 5 6 . X^{98} が、G である、態様 1 4 8 ~ 1 5 5 のいずれか一つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1197】

50

態様 157 . X⁹⁹ が E である、態様 148 ~ 156 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1198 】

態様 158 . X¹⁰⁰ が、W である、態様 148 ~ 157 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1199 】

態様 159 . X¹⁰¹ が、I、L、および V から選択される、態様 148 ~ 158 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1200 】

態様 160 . X¹⁰² が D および G から選択される、態様 148 ~ 159 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1201 】

態様 161 . X¹⁰³ が、S および T から選択される、態様 148 ~ 160 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1202 】

態様 162 . X⁹¹ が、D および E から選択され、X⁹² が、L、M、R、S、V、および W から選択され、X⁹³ が、D および F から選択され、X⁹⁴ が、S であり、X⁹⁵ が、D および E から選択され、X⁹⁶ が、D および E から選択され、X⁹⁷ が、L、M、および W から選択され、X⁹⁸ が、G であり、X⁹⁹ が、E であり、X¹⁰⁰ が、W であり、X¹⁰¹ が、I、L、および V から選択され、X¹⁰² が、D および G から選択され、X¹⁰³ が、S および T から選択される、態様 148 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1203 】

態様 163 . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 74 ~ 81 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1204 】

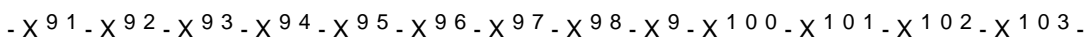
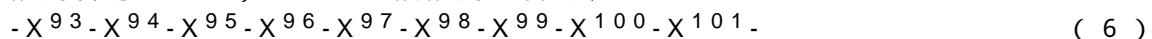
態様 164 . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 163 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1205 】

態様 165 . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、およびトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S) またはトレオニン (T) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D) およびグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、およびチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルフェニル (F)、チロシン (Y)、またはチロシン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 163 ~ 164 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1206 】

態様 166 . IL - 2 R c リガンドが、式 (6) (配列番号 234) または式 (6a) (配列番号 235) のアミノ酸配列を含み、



(6a)

10

20

30

40

50

式中、 X^{91} が、酸性側鎖を含むアミノ酸またはシステインから選択され、 X^{92} が、アミノ酸から選択され、 X^{93} が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{94} が、アミノ酸から選択され、 X^{95} が、アミノ酸から選択され、 X^{96} が、アミノ酸から選択され、 X^{97} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{98} が、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{99} が、アミノ酸から選択され、 X^{100} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{101} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{102} が、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択され、 X^{103} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択される、態様74～81のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

10

【1207】

態様167. X^{91} が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{92} が、アミノ酸から選択され、 X^{93} が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{94} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{95} が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{96} が、アミノ酸から選択され、 X^{97} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{98} が、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{99} が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{100} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{101} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{102} が、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{103} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様166に記載のIL-2R cリガンド。

20

【1208】

態様168. X^{91} が、DおよびEから選択され、 X^{92} が、アミノ酸から選択され、 X^{93} が、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{94} が、D、E、S、およびTから選択され、 X^{95} が、DおよびEから選択され、 X^{96} が、アミノ酸から選択され、 X^{97} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{98} が、A、G、P、S、T、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{99} が、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{100} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{101} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{102} が、D、E、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{103} が、D、E、S、およびTから選択される、態様166に記載のIL-2R cリガンド。

30

【1209】

態様169. X^{91} が、DおよびEから選択される、態様168のIL-2R cリガンド。

【1210】

態様170. X^{92} がアミノ酸から選択される、態様168～169のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1211】

態様171. X^{93} がDおよびFから選択される、態様168～170のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

40

【1212】

態様172. X^{94} が、Sである、態様168～171のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1213】

態様173. X^{95} がDおよびEから選択される、態様168～172のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1214】

態様174. X^{96} がアミノ酸から選択される、態様168～173のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

50

【 1 2 1 5 】

態様 1 7 5 . X^{97} が、L、M、および W から選択される、態様 1 6 8 ~ 1 7 4 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 1 6 】

態様 1 7 6 . X^{98} が、G である、態様 1 6 8 ~ 1 7 5 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 1 7 】

態様 1 7 7 . X^{99} が E である、態様 1 6 8 ~ 1 7 6 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 1 8 】

態様 1 7 8 . X^{100} が、W である、態様 1 6 8 ~ 1 7 7 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 1 9 】

態様 1 7 9 . X^{101} が、I、L、および V から選択される、態様 1 6 8 ~ 1 7 8 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 0 】

態様 1 8 0 . X^{102} が D および G から選択される、態様 1 6 8 ~ 1 7 9 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 1 】

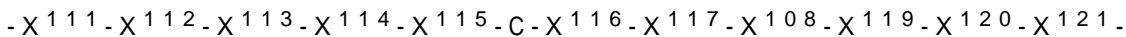
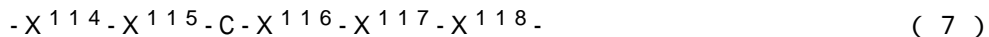
態様 1 8 1 . X^{103} が、S および T から選択される、態様 1 6 8 ~ 1 8 0 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 2 】

態様 1 8 2 . X^{91} が、D および E から選択され、 X^{92} が、アミノ酸から選択され、 X^{93} が、D および F から選択され、 X^{94} が、S であり、 X^{95} が、D および E から選択され、 X^{96} が、アミノ酸から選択され、 X^{97} が、L、M、および W から選択され、 X^{98} が、G であり、 X^{99} が、E であり、 X^{100} が、W であり、 X^{101} が、I、L、および V から選択され、 X^{102} が、D および G から選択され、 X^{103} が、S および T から選択される、態様 1 6 8 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 3 】

態様 1 8 3 . IL - 2 R c リガンドが、式 (7) (配列番号 2 4 6) または式 (7 a) (配列番号 2 4 7) のアミノ酸配列を含み、



(7 a)

式中、 X^{111} が、D、G、I、および Q から選択され、 X^{112} が、D、I、および L から選択され、 X^{113} が、G、L、M、R、S、および Y から選択され、 X^{114} が、D、E、S、T、および Y から選択され、 X^{115} が、E、L、P、および Q から選択され、 X^{116} が、D、E、L、S、および T から選択され、 X^{117} が、F、S、および W から選択され、 X^{118} が、F、N、W、および Y から選択され、 X^{119} が、F、I、L、および R から選択され、 X^{120} が、A、E、L、および S から選択され、 X^{121} が、K、N、Q、および V から選択される、態様 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 4 】

態様 1 8 4 . X^{111} が、D および Q から選択される、態様 1 8 3 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 5 】

態様 1 8 5 . X^{112} が、I および L から選択される、態様 1 8 3 ~ 1 8 4 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1 2 2 6 】

態様 1 8 6 . X^{113} が、G、L、M、R、S、および Y から選択される、態様 1 8 3

10

20

30

40

50

~ 185のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1227】

態様187. X^{114} がLである、態様183~186のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1228】

態様188. X^{15} が、EおよびQから選択される、態様183~187のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1229】

態様189. X^{116} がDおよびEから選択される、態様183~188のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1230】

態様190. X^{117} が、FおよびWから選択される、態様183~189のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1231】

態様191. X^{118} が、F、W、およびYから選択される、態様183~190のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1232】

態様192. X^{119} が、F、I、およびLから選択される、態様183~191のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1233】

態様193. X^{120} が、Sである、態様183~192のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1234】

態様194. X^{121} が、NおよびQから選択される、態様183~193のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1235】

態様195. X^{111} が、DおよびQから選択され、 X^{112} が、IおよびLから選択され、 X^{113} が、G、L、M、R、S、およびYから選択され、 X^{114} が、Lであり、 X^{115} が、EおよびQから選択され、 X^{116} が、DおよびEから選択され、 X^{117} が、FおよびWから選択され、 X^{118} が、F、W、およびYから選択され、 X^{119} が、F、I、およびLから選択され、 X^{120} が、Sであり、 X^{121} が、NおよびQから選択される、態様183に記載のIL-2R cリガンド。

【1236】

態様196. IL-2R cリガンドが、配列番号248~配列番号254のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様74~81のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1237】

態様197. IL-2R cリガンドが、配列番号248~配列番号254のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-Gで終端する、態様196に記載のIL-2R cリガンド。

【1238】

態様198. IL-2R cリガンドが、配列番号248~配列番号254のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、およびトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)またはトレオニン(T)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)

10

20

30

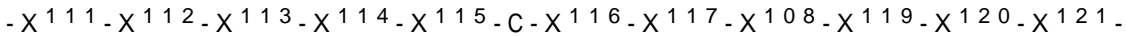
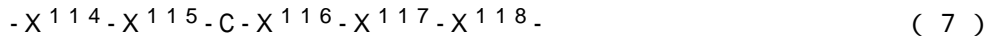
40

50

を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルフェニル（F）、チロシン（Y）、またはチロシン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む、態様 196 ~ 197 のいずれか一つに記載の IL - 2 R リガンド。

【1239】

態様 199 . IL - 2 R c リガンドが、式 (7) (配列番号 246) または式 (7a) (配列番号 247) のアミノ酸配列を含み、



(7a)

式中、 X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{115} が、アミノ酸から選択され、 X^{116} が、アミノ酸から選択され、 X^{117} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{118} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{119} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、アミノ酸から選択される、態様 74 ~ 81 のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【1240】

態様 200 . X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{115} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{116} が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{117} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{118} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{119} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 199 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【1241】

態様 201 . X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、D、E、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、D、E、S、および T から選択され、 X^{115} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{116} が、D および E から選択され、 X^{117} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{118} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{119} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、H、N、Q、S、T、および Y から選択される、態様 199 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【1242】

態様 202 . X^{111} がアミノ酸から選択される、態様 201 に記載の IL - 2 R c リガンド。

【1243】

態様 203 . X^{112} が、I および L から選択される、態様 201 ~ 202 のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【1244】

態様 204 . X^{113} がアミノ酸から選択される、態様 201 ~ 203 のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【1245】

態様 205 . X^{114} が、D、E、および S から選択される、態様 201 ~ 204 のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【1246】

態様 206 . X^{115} が L である、態様 201 ~ 205 のいずれか一つに記載の IL -

10

20

30

40

50

2 R cリガンド。

【1247】

態様207. X^{116} がDおよびEから選択される、態様201~206のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1248】

態様208. X^{117} が、FおよびWから選択される、態様201~207のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1249】

態様209. X^{118} が、F、WおよびYから選択される、態様201~208のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1250】

態様210. X^{119} が、F、I、およびLから選択される、態様201~209のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1251】

態様211. X^{120} がアミノ酸から選択される、態様201~210のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1252】

態様212. X^{121} が、QおよびNから選択される、態様201~211のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1253】

態様213. X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、IおよびLから選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、D、E、およびSから選択され、 X^{115} が、Lから選択され、 X^{116} が、DおよびEから選択され、 X^{117} が、FおよびWから選択され、 X^{118} が、F、W、およびYから選択され、 X^{119} が、F、I、およびLから選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、QおよびNから選択される、態様201に記載のIL-2R cリガンド。

【1254】

態様214. IL-2R cリガンドが、配列番号255~配列番号267のうちいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様74~81のいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1255】

態様215. IL-2R cリガンドが、配列番号255~配列番号267のうちいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-Gで終端する、態様214に記載のIL-2R cリガンド。

【1256】

態様216. IL-2R リガンドが、配列番号255~配列番号267のうちいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、およびトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)またはトレオニン(T)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)およびグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルフェニル(F)、チロシン(Y)、またはチロシン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む、態様214~215のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1257】

態様217. 配列番号400~配列番号577を有するリガンドから選択されるアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む pH 選択的 I L - 2 R リガンド。

【 1 2 5 8 】

態様 2 1 8 . pH 選択的 I L - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 と比較して、pH 7 . 5 における I L - 2 R 受容体への結合において 1 5 % 超の減少を示す、態様 2 1 7 に記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド

【 1 2 5 9 】

態様 2 1 9 . リガンドが、配列番号 4 0 0、4 0 2 ~ 4 0 5、4 0 7、4 0 9、4 1 0、4 1 1、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 8、4 1 9、4 2 0、4 2 1、4 2 3、4 2 5 ~ 4 3 2、4 3 6、4 3 8 ~ 4 4 0、4 4 2 ~ 4 4 6、4 4 8、4 5 0、4 5 2、4 5 3 ~ 4 5 6、4 5 9 ~ 4 6 1、4 6 3 ~ 4 6 8、4 7 0、4 7 1、4 7 3 ~ 4 7 7、4 7 9、4 8 1 ~ 4 8 6、4 8 9、4 9 1、4 9 3 ~ 4 9 6、4 9 8 ~ 5 0 7、5 1 0 ~ 5 1 9、5 2 1 ~ 5 2 4、5 2 6 ~ 5 3 1、5 3 4 ~ 5 3 7、5 4 3、5 4 5 ~ 5 4 8、5 5 0、5 5 1、5 5 8 ~ 5 6 4、5 6 6、5 6 8 ~ 5 7 3、および 5 7 5 を有するリガンドから選択されるアミノ酸配列を含み、pH 選択的結合が、実施例 9 ~ 1 2 に記載されるように決定される、態様 5 1 8 に記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド。

10

【 1 2 6 0 】

態様 2 2 0 . pH 選択的 I L - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 と比較して、pH 7 . 5 における I L - 2 R 受容体への結合において 5 0 % 超の減少を示す、態様 2 1 7 に記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド

【 1 2 6 1 】

態様 2 2 1 . リガンドが、配列番号 4 0 0、4 0 4 ~ 4 0 5、4 0 7、4 0 9、4 1 0、4 1 3、4 1 5、4 2 0、4 2 6、4 3 1、4 3 2、4 3 8 ~ 4 4 0、4 4 2、4 4 4 ~ 4 4 6、4 5 0、4 5 2、4 5 3、4 5 5、4 5 9、4 6 4 ~ 4 6 7、4 7 3 ~ 4 7 5、4 7 9、4 8 0、4 8 2 ~ 4 8 4、4 8 6、4 8 9、4 9 3、4 9 6、4 9 8、5 0 2、5 0 4、5 1 0 ~ 5 1 4、5 1 6 ~ 5 1 9、5 2 1 ~ 5 2 3、5 2 7 ~ 5 3 0、5 3 7、5 4 3、5 4 5 ~ 5 4 7、5 5 0、5 5 8 ~ 5 6 4、5 7 1 ~ 5 7 3、および 5 7 5 を有するリガンドから選択されるアミノ酸配列を含み、pH 選択的結合が、実施例 9 ~ 1 2 に記載されるように決定される、態様 5 2 0 に記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド。

20

【 1 2 6 2 】

態様 2 2 2 . pH 選択的 I L - 2 R リガンドが、配列番号 4 0 0 ~ 配列番号 5 7 7 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G で終端する、態様 2 1 7 ~ 2 2 1 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド

30

【 1 2 6 3 】

態様 2 2 3 . pH 選択的 I L - 2 R リガンドが、配列番号 4 0 0 ~ 配列番号 5 7 7 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列であって、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、およびトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S) またはトレオニン (T) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D) およびグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、およびチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；ならびにイソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルフェニル (F)、チロシン (Y)、またはチロシン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 2 1 7 ~ 2 2 2 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド。

40

【 1 2 6 4 】

態様 2 2 4 . pH 選択的 I L - 2 R リガンドが、5 ~ 3 0 アミノ酸を含む、態様 2 1 7 ~ 2 2 3 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 I L - 2 R リガンド

【 1 2 6 5 】

50

態様 2 2 5 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 で 1 p M ~ 1 0 0 μ M のヒト IL - 2 R サブユニットへの結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 4 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。

【 1 2 6 6 】

態様 2 2 6 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 で 0 . 1 μ M ~ 5 0 μ M のヒト IL - 2 R サブユニットへの結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 4 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。

【 1 2 6 7 】

態様 2 2 7 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 で 1 0 0 μ M 未満のヒト IL - 2 R サブユニットへの結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 4 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。 10

【 1 2 6 8 】

態様 2 2 8 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、pH 6 . 0 で 1 0 0 μ M 未満の哺乳動物 IL - 2 R サブユニットへの結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 4 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。

【 1 2 6 9 】

態様 2 2 9 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、ヒト IL - 2 R サブユニットおよびヒト IL - 2 R c サブユニットのそれぞれに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 8 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。 20

【 1 2 7 0 】

態様 2 3 0 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、1 0 0 μ M 超のヒト IL - 2 R (C D 2 5) サブユニットへの結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 2 9 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。

【 1 2 7 1 】

態様 2 3 1 . pH 選択的 IL - 2 R リガンドが、ヒト IL - 2 R サブユニットに対する IL - 2 R リガンドの結合親和性 (I C ₅₀) よりも少なくとも 1 0 倍高い、ヒト IL - 2 R サブユニットに対する結合親和性 (I C ₅₀) を示す、態様 2 1 7 ~ 2 3 0 のいずれか 1 つに記載の pH 選択的 IL - 2 R リガンド。

【 1 2 7 2 】

態様 2 3 2 . 態様 1 ~ 7 3 および 2 1 7 ~ 2 3 1 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、態様 7 4 ~ 2 1 6 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、または態様 1 ~ 7 3 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、ならびに態様 7 4 ~ 2 1 6 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンドを含む、化合物。 30

【 1 2 7 3 】

態様 2 3 3 . 化合物が、ペプチド、コンジュゲート、融合タンパク質、および一本鎖ペプチドから選択される、態様 2 3 2 に記載の化合物。

【 1 2 7 4 】

態様 2 3 4 . 化合物がペプチドである、態様 2 3 3 に記載の化合物。

【 1 2 7 5 】

態様 2 3 5 . ペプチドが、5 0 0 ダルトン ~ 1 5 , 0 0 0 ダルトンの範囲の分子量を有する、態様 2 3 4 に記載の化合物。 40

【 1 2 7 6 】

態様 2 3 6 . ペプチドが 5 ~ 5 , 0 0 0 個のアミノ酸を含む、態様 2 3 4 ~ 2 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 2 7 7 】

態様 2 3 7 . 化合物がコンジュゲートを含む、態様 2 3 3 に記載の化合物。

【 1 2 7 8 】

態様 2 3 8 . コンジュゲートが、少なくとも 1 つの IL - 2 R リガンドを含む、態様 2 3 7 に記載の化合物。 50

【 1 2 7 9 】

態様 2 3 9 . コンジュゲートが、少なくとも 2 つの I L - 2 R リガンドと、前記少なくとも 2 つの I L - 2 R リガンドのそれぞれに結合した少なくとも 1 つのリンカーと、を含む、態様 2 3 7 に記載の化合物。

【 1 2 8 0 】

態様 2 4 0 . コンジュゲートが、少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む、態様 2 3 7 ~ 2 3 9 のいずれか 1 つの化合物。

【 1 2 8 1 】

態様 2 4 1 . コンジュゲートが、少なくとも 2 つの I L - 2 R c リガンドと、前記少なくとも 2 つの I L - 2 R c リガンドのそれぞれに結合した少なくとも 1 つのリンカーと、を含む、態様 2 3 7 に記載の化合物。

10

【 1 2 8 2 】

態様 2 4 2 . コンジュゲートが、少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンド、少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンド、および少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンドおよび少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンドに結合した少なくとも 1 つのリンカーを含む、態様 2 3 7 に記載の化合物。

【 1 2 8 3 】

態様 2 4 3 . コンジュゲートが、コンジュゲートの特性を修飾するように構成される少なくとも 1 つの部分、アミノ酸、またはポリペプチドを含む、態様 2 3 7 ~ 2 2 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【 1 2 8 4 】

態様 2 4 4 . 特性が、水溶性、極性、親油性、薬物動態プロファイル、標的化、バイオアベイラビリティ、p H 依存的結合、およびケージ（可逆的能力喪失）から選択される、態様 2 4 3 に記載の化合物。

【 1 2 8 5 】

態様 2 4 5 . 少なくとも 1 つの部分が、i n v i v o で切断可能である、態様 2 4 3 ~ 2 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 2 8 6 】

態様 2 4 6 . 少なくとも 1 つの部分が、不可逆的に切断可能なプロ成分を含む、態様 2 4 3 ~ 2 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【 1 2 8 7 】

態様 2 4 7 . プロ成分は標的特異的環境において放出可能であるように構成される、態様 2 4 6 に記載の化合物。

【 1 2 8 8 】

態様 2 4 8 . 標的特異的環境が、酵素、p H、またはそれらの組み合わせを含む、態様 2 4 7 に記載の化合物。

【 1 2 8 9 】

態様 2 4 9 . 部分が、ポリマー、ペプチド、抗体、または前述のいずれかの組み合わせを含む、態様 2 4 8 に記載の化合物。

【 1 2 9 0 】

態様 2 5 0 . 薬物動態部分を含む、態様 2 4 3 に記載の化合物。

40

【 1 2 9 1 】

態様 2 5 1 . 薬物動態部分がポリエチレングリコールを含む、態様 2 5 0 に記載の化合物。

【 1 2 9 2 】

態様 2 5 2 . 腫瘍標的化部分を含む、態様 2 4 3 に記載の化合物。

【 1 2 9 3 】

態様 2 5 3 . 腫瘍標的化部分が、腫瘍特異的抗体、腫瘍特異的抗体断片、腫瘍特異的タンパク質、腫瘍特異的ペプチド、または前述のいずれかの組み合わせを含む、態様 2 5 2 に記載の化合物。

50

【 1 2 9 4 】

態様 2 5 4 . I L - 2 R リガンド、I L - 2 R c リガンド、またはそれらの組み合わせに共有結合したリンカーを含む、態様 2 3 2 に記載の化合物。

【 1 2 9 5 】

態様 2 5 5 . リンカーが、5 ~ 5 0 アミノ酸を有するペプチドである、態様 2 5 4 に記載の化合物。

【 1 2 9 6 】

態様 2 5 6 . リンカーがポリエチレングリコールを含む、態様 2 5 4 に記載の化合物。

【 1 2 9 7 】

態様 2 5 7 . 化合物がヘテロ二量体を含み、ヘテロ二量体が、I L - 2 R リガンド、I L - 2 R c リガンド、およびリンカーを含み、I L - 2 R リガンドおよび I L - 2 R c リガンドのそれぞれが、アミノ末端 (N 末端)、カルボキシ末端 (C 末端)、およびアミノ酸側鎖を含み、I L - 2 R リガンドが、アミノ末端 (N 末端)、カルボキシ末端 (C 末端)、アミノ酸側鎖、または前述のいずれかの組み合わせを介してリンカーに結合し、I L - 2 R c リガンドが、アミノ末端 (N 末端)、カルボキシ末端 (C 末端)、アミノ酸側鎖、または前述のいずれかの組み合わせを介してリンカーに結合する、態様 2 3 2 に記載の化合物。

10

【 1 2 9 8 】

態様 2 5 8 . コンジュゲートがヘテロ二量体を含み、ヘテロ二量体が、I L - 2 R リガンド、I L - 2 R c リガンド、およびリンカーを含み、I L - 2 R リガンドおよび I L - 2 R c リガンドのそれぞれが、アミノ末端 (N 末端) およびカルボキシ末端 (C 末端) を含み、I L - 2 R リガンドおよび I L - 2 R c リガンドのそれぞれが、リンカーに共有結合している、態様 2 3 2 に記載の化合物。

20

【 1 2 9 9 】

態様 2 5 9 . I L - 2 R リガンドおよび I L - 2 R c リガンドのそれぞれが、それぞれの C 末端を介してリンカーに共有結合している、態様 2 5 8 に記載の化合物。

【 1 3 0 0 】

態様 2 6 0 . I L - 2 R リガンドの N 末端がリンカーに共有結合し、I L - 2 R c リガンドの C 末端がリンカーに共有結合している、態様 2 5 8 に記載の化合物。

【 1 3 0 1 】

態様 2 6 1 . I L - 2 R リガンドの C 末端がリンカーに共有結合し、I L - 2 R c リガンドの N 末端がリンカーに共有結合している、態様 2 5 8 に記載の化合物。

30

【 1 3 0 2 】

態様 2 6 2 . I L - 2 R リガンドが、アミノ酸側鎖を介してリンカーに共有結合し、I L - 2 R c リガンドが、アミノ酸側鎖を介してリンカーに共有結合している、態様 2 5 8 に記載の化合物。

【 1 3 0 3 】

態様 2 6 3 . I L - 2 R リガンドが、アミノ酸側鎖を介して、C 末端を介して、または N 末端を介してリンカーに共有結合し、I L - 2 R c リガンドが、アミノ酸側鎖を介して、C 末端を介して、または N 末端を介してリンカーに共有結合している、態様 2 5 8

40

【 1 3 0 4 】

態様 2 6 4 . ヘテロ二量体が I L - 2 受容体を活性化するように構成される、態様 2 5 8 に記載の化合物。

【 1 3 0 5 】

態様 2 6 5 . リンカーが、ヘテロ二量体が I L - 2 受容体を活性化するように構成される、態様 2 5 8 に記載の化合物。

【 1 3 0 6 】

態様 2 6 6 . ヘテロ二量体と共にインキュベートするとき、ヒト I L - 2 R c サブユニットを発現する初代ヒト末梢血単核球 (P B M C) が、転写 5 (S T A T 5) をリン

50

酸化する、請求項 258 ~ 265 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【1307】

態様 267 . ヘテロ二量体と共にインキュベートするとき、ヒト IL - 2 R [C D 2 5] サブユニットを発現する初代ヒト末梢血単核球 (P B M C) が、転写 5 (S T A T 5) をリン酸化しない、請求項 258 ~ 266 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【1308】

態様 268 . ヘテロ二量体が、ヒト IL - 2 R c シグナル伝達経路を活性化するように構成される立体配座を含む、請求項 258 ~ 267 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【1309】

態様 269 . 化合物が一本鎖ペプチドを含む、態様 232 に記載の化合物。

10

【1310】

態様 270 . 一本鎖ペプチドが、少なくとも 1 つの IL - 2 R リガンドを含む、態様 269 に記載の化合物。

【1311】

態様 271 . 一本鎖ペプチドが、少なくとも 2 つの IL - 2 R リガンドと、少なくとも 2 つの IL - 2 R リガンドに結合した少なくとも 1 つのリンカーと、を含む、態様 269 に記載の化合物。

【1312】

態様 272 . 一本鎖ペプチドが少なくとも 1 つの IL - 2 R c リガンドを含む、態様 269 に記載の化合物。

20

【1313】

態様 273 . 一本鎖ペプチドが、少なくとも 2 つの IL - 2 R c リガンドと、少なくとも 2 つの IL - 2 R c リガンドに結合した少なくとも 1 つのリンカーと、を含む、態様 269 に記載の化合物。

【1314】

態様 274 . 一本鎖ペプチドが、少なくとも 1 つの IL - 2 R リガンド、少なくとも 1 つの IL - 2 R c リガンド、ならびに少なくとも 1 つの IL - 2 R リガンドおよび少なくとも 1 つの IL - 2 R c リガンドに結合した少なくとも 1 つのリンカーを含む、態様 269 に記載の化合物。

【1315】

態様 275 . 化合物が融合タンパク質である、態様 232 に記載の化合物。

30

【1316】

態様 276 . 融合タンパク質が、IL - 2 R リガンド、IL - 2 R c リガンド、およびペプチドリンカードメインを含み、ペプチドリンカードメインが、IL - 2 R リガンドおよび IL - 2 R c リガンドに結合している、態様 275 に記載の化合物。

【1317】

態様 277 . 各ドメインが、アミノ末端 (N 末端) およびカルボキシ末端 (C 末端) を有し、融合タンパク質が、C 末端およびヒト IL - 2 バリアントタンパク質ドメインが、ペプチドリンカードメインの N 末端へのペプチド結合を通じて融合され、ペプチドリンカードメインの N 末端が、I g G F c タンパク質ドメインの N 末端が、ペプチドリンカードメインの C 末端へのペプチド結合を通じて融合されるように構成される、態様 275 に記載の化合物。

40

【1318】

態様 278 . 態様 275 の融合タンパク質をコードする核酸。

【1319】

態様 279 . 化合物が標識を含む、態様 232 に記載の化合物。

【1320】

態様 280 . 標識が、放射性同位体、フルオロフォア、またはそれらの組み合わせから選択される、態様 279 に記載の化合物。

【1321】

50

態様 281 . 化合物が、IL - 2 R 活性化の毒性に対して末梢組織を保護するためのケージを含む、態様 232 に記載の化合物。

【1322】

態様 282 . 化合物がプロドラッグを含む、態様 232 に記載の化合物。

【1323】

態様 283 . 化合物が、プロドラッグの循環リザーバを維持するように構成された部分を含む、態様 282 に記載の化合物。

【1324】

態様 284 . 化合物が、腫瘍におけるエフェクター免疫細胞の IL - 2 R 指向性免疫刺激を標的とするように構成される部分を含む、態様 232 に記載の化合物。

10

【1325】

態様 285 . 態様 1 ~ 73 および 217 ~ 231 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド、態様 74 ~ 216 のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド、態様 232 ~ 284 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを含む、医薬組成物。

【1326】

態様 286 . 患者においてがんを治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の態様 270 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【1327】

態様 287 . 患者においてがんを治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の、態様 1 ~ 73 および 217 ~ 231 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、態様 74 ~ 216 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、態様 232 ~ 284 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを投与することを含む、方法。

20

【1328】

態様 288 . がんが固形腫瘍を含む、態様 287 に記載の方法。

【1329】

態様 289 . 患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の態様 285 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

30

【1330】

態様 290 . 患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の、態様 1 ~ 73 および 217 ~ 231 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、態様 74 ~ 216 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、態様 232 ~ 284 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを投与することを含む、方法。

【1331】

態様 291 . IL - 2 受容体活性について化合物をスクリーニングする方法であって、細胞を、態様 1 ~ 73 および 217 ~ 231 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、態様 74 ~ 216 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、態様 232 ~ 284 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせと接触させることであって、細胞が、IL - 2 受容体を発現する接触させることと、細胞を試験化合物と接触させることと、試験化合物の活性を決定することと、を含む、方法。

40

【1332】

態様 292 . ヒト IL - 2 R サブユニット、ヒト IL - 2 R c サブユニット、またはヒト IL - 2 R サブユニットとヒト IL - 2 R c サブユニットの両方を活性化する方法であって、in vivo で IL - 2 受容体を発現する細胞を、態様 1 ~ 73 および 217 ~ 231 のいずれか 1 つの IL - 2 R リガンド、態様 74 ~ 216 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、態様 232 ~ 284 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせと接触させることを含む、方法。

50

【 1 3 3 3 】

態様 2 9 3 . 患者におけるヒト I L - 2 R サブユニットおよびヒト I L - 2 R c サブユニットを活性化する方法であって、有効量の、態様 1 ~ 7 3 および 2 1 7 ~ 2 3 1 のいずれか 1 つの I L - 2 R リガンド、態様 7 4 ~ 2 1 6 のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンド、態様 2 3 2 ~ 2 8 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを患者に投与することを含む、方法。

【 1 3 3 4 】

態様 2 9 4 . 患者における疾患を治療する方法であって、I L - 2 受容体シグナル伝達経路が疾患の病因と関連付けられ、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の、態様 1 ~ 7 3 および 2 1 7 ~ 2 3 1 のいずれか 1 つの I L - 2 R リガンド、態様 7 4 ~ 2 1 6 のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンド、態様 2 3 2 ~ 2 8 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを投与することを含む、方法。

10

【 1 3 3 5 】

態様 2 9 5 . 患者において疾患を治療する方法であって、I L - 2 受容体の活性化が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の、態様 1 ~ 7 3 および 2 1 7 ~ 2 3 1 のいずれか 1 つの I L - 2 R リガンド、態様 7 4 ~ 2 1 6 のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンド、態様 2 3 2 ~ 2 8 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のうちのいずれかの組み合わせを投与することを含む、方法。

【 1 3 3 6 】

態様 1 A . I L - 2 R リガンドであって、1 0 0 μ M 未満のヒト I L - 2 R サブユニットに対する結合親和性 (I C 5 0) を示す、I L - 2 R リガンド。

20

【 1 3 3 7 】

態様 2 A . I L - 2 R リガンドが 5 ~ 3 0 アミノ酸を含む、態様 1 A に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 3 3 8 】

態様 3 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 p M ~ 1 0 0 μ M の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 3 3 9 】

態様 4 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 0 . 1 μ M ~ 5 0 μ M の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

30

【 1 3 4 0 】

態様 5 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 3 4 1 】

態様 6 A . I L - 2 R リガンドが、哺乳動物 I L - 2 R サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 3 4 2 】

態様 7 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットおよびヒト I L - 2 R c サブユニットのそれぞれに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 6 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 3 4 3 】

態様 8 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R (C D 2 5) サブユニットに対して 1 0 0 μ M 超の結合親和性 (I C 5 0) を示す、態様 1 A ~ 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 3 4 4 】

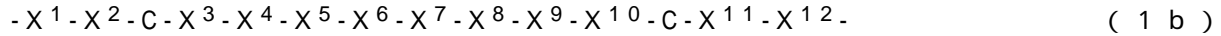
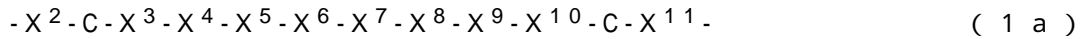
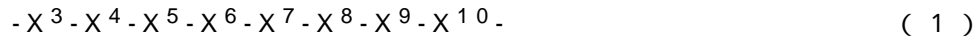
態様 9 A . I L - 2 R リガンドが、ヒト I L - 2 R サブユニットに対する I L - 2

50

R リガンドの結合親和性 (IC₅₀) よりも少なくとも 10 倍高い、ヒト IL - 2 R サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を示す、態様 1 A ~ 7 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 4 5 】

態様 1 0 A . IL - 2 R リガンドが、式 (1) のアミノ酸配列 (配列番号 1)、式 (1 a) のアミノ酸配列 (配列番号 2)、または式 (1 b) のアミノ酸配列 (配列番号 3) を含み、



10

式中、X¹が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、およびYから選択され、X²が、A、C、D、E、F、G、H、K、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択され、X³が、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、およびYから選択され、X⁴が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、およびYから選択され、X⁵が、A、G、I、Q、S、T、V、およびWから選択され、X⁶が、A、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、およびVから選択され、X⁷が、F、I、K、L、Q、およびVから選択され、X⁸が、D、F、G、H、M、N、W、およびYから選択され、X⁹が、A、D、E、M、P、Q、S、T、V、およびWから選択され、X¹⁰が、D、F、I、L、M、S、T、V、およびYから選択され、X¹¹が、D、E、F、H、I、L、M、Q、S、T、V、W、およびYから選択され、X¹²が、F、I、L、M、N、S、V、W、およびYから選択される、態様 1 A ~ 9 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

20

【 1 3 4 6 】

態様 1 1 A . X¹が、F、I、L、M、およびVから選択される、態様 1 0 A に記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 4 7 】

態様 1 2 A . X²が、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、およびYから選択される、態様 1 0 A ~ 1 1 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 4 8 】

態様 1 3 A . X⁵がAである、態様 1 0 A ~ 1 2 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

30

【 1 3 4 9 】

態様 1 4 A . X⁶が、D、E、およびQから選択される、態様 1 0 A ~ 1 3 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 5 0 】

態様 1 5 A . X⁷が、F、I、L、およびVから選択される、態様 1 0 A ~ 1 4 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 5 1 】

態様 1 6 A . X⁸がGである、態様 1 0 A ~ 1 5 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

40

【 1 3 5 2 】

態様 1 7 A . X⁹が、D、E、およびQから選択される、態様 1 0 A ~ 1 6 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 5 3 】

態様 1 8 A . X¹⁰が、F、I、L、M、V、およびYから選択される、態様 1 0 A ~ 1 7 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 5 4 】

態様 1 9 A . X¹¹が、DおよびEから選択される、態様 1 0 A ~ 1 8 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド。

【 1 3 5 5 】

50

態様 20A . X^{12} が、F、I、L、M、および V から選択される、態様 10A ~ 19A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

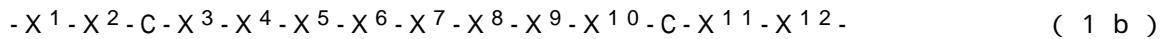
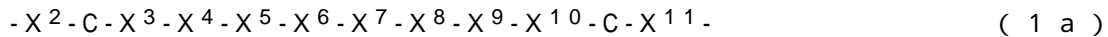
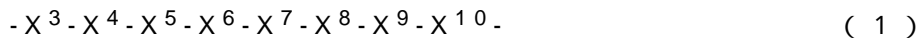
【1356】

態様 21A . X^1 が、F、I、L、M、および V から選択され、 X^2 が、D、E、F、G、H、L、N、P、R、S、T、W、および Y から選択され、 X^3 が、A、D、E、F、G、H、M、N、Q、R、S、T、W、および Y から選択され、 X^4 が、A、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、および Y から選択され、 X^5 が、A であり、 X^6 が、D、E、および Q から選択され、 X^7 が、F、I、L、および V から選択され、 X^8 が、G であり、 X^9 が、D、E、および Q から選択され、 X^{10} が、F、I、L、M、V、および Y から選択され、 X^{11} が、D および E から選択され、 X^{12} が、F、I、L、M、および V から選択される、態様 10A に記載の IL - 2R リガンド。

10

【1357】

態様 22A . IL - 2R リガンドが、式 (1) のアミノ酸配列 (配列番号 1)、式 (1a) のアミノ酸配列 (配列番号 2)、または式 (1b) のアミノ酸配列 (配列番号 3) を含み、



式中、 X^1 が、アミノ酸から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^6 が、アミノ酸から選択され、 X^7 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^8 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^9 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{10} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{11} が、アミノ酸から選択され、 X^{12} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1A ~ 9A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

20

【1358】

態様 23A . X^1 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^6 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^7 が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^8 が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^9 が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{10} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{11} が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{12} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 22A に記載の IL - 2R リガンド。

30

【1359】

態様 24A . X^1 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^6 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^7 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^8 が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^9 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{10} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^{11} が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^{12} が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択される、態様 22A ~ 23A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

40

【1360】

態様 25A . X^1 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^2 が、アミノ酸から選択され、 X^3 が、アミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、A であり、 X^6 が、H、N、Q、S、T、Y、D、および E から選択され、 X^7 が、I、L、M、V、F、W、および Y から選択され、 X^8 が、G であり、 X^9 が、H、N

50

、Q、S、T、Y、D、およびEから選択され、 X^{10} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択され、 X^{11} が、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEから選択され、 X^{12} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択される、態様22A~23Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1361】

態様26A、 X^1 が、I、L、M、およびVから選択される、態様25Aに記載のIL-2R リガンド。

【1362】

態様27A、 X^2 が、DおよびEから選択される、態様25A~26Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1363】

態様28A、 X^6 が、Q、E、およびDから選択される、態様25A~27Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1364】

態様29A、 X^7 が、V、L、およびIから選択される、態様25A~28Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1365】

態様30A、 X^9 が、E、D、およびQから選択される、態様25A~29Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1366】

態様31A、 X^{10} が、L、V、I、およびYから選択される、態様25A~30Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1367】

態様32A、 X^{11} が、DおよびEから選択される、態様25A~31Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1368】

態様33A、 X^{12} が、L、I、およびFから選択される、態様25A~32Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1369】

態様34A、 X^1 が、L、I、F、およびVから選択され、 X^2 が、DおよびEから選択され、 X^6 が、Q、E、およびDから選択され、 X^7 が、V、L、およびIから選択され、 X^9 が、E、D、およびQから選択され、 X^{10} が、L、V、I、およびYから選択され、 X^{11} が、DおよびEから選択され、 X^{12} が、L、I、およびFから選択される、態様25Aに記載のIL-2R リガンド。

【1370】

態様35A、 X^1 が、F、I、M、およびYから選択され、 X^2 が、E、D、およびRから選択され、 X^3 が、およびアミノ酸から選択され、 X^4 が、アミノ酸から選択され、 X^5 が、Aであり、 X^6 が、A、P、およびQから選択され、 X^7 が、IおよびVから選択され、 X^8 が、Gであり、 X^9 が、EおよびQから選択され、 X^{10} が、I、L、およびVから選択され、 X^{11} が、E、D、およびQから選択され、 X^{12} が、IおよびLから選択される、態様25Aに記載のIL-2R リガンド。

【1371】

態様36A、IL-2R リガンドが、配列番号4~配列番号163のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様22Aに記載のIL-2R リガンド。

【1372】

態様37A、IL-2R リガンドが、配列番号4~配列番号163のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様36Aに記載のIL-2R リガンド。

【1373】

10

20

30

40

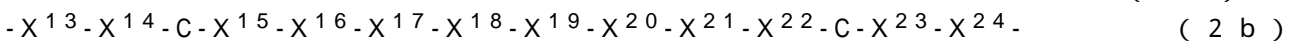
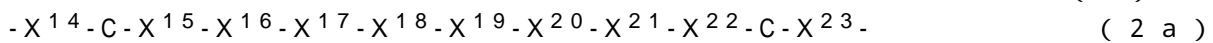
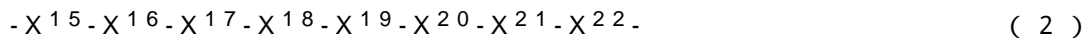
50

態様 38A . IL - 2R リガンドが、配列番号 4 ~ 配列番号 163 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 36A ~ 37A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

10

【1374】

態様 39A . IL - 2R リガンドが、式 (2) のアミノ酸配列 (配列番号 164)、式 (2a) のアミノ酸配列 (配列番号 165)、または式 (2b) のアミノ酸配列 (配列番号 166) を含み、



20

式中、 X^{13} が、A、D、E、G、N、Q、R、および V から選択され、 X^{14} が、E、F、I、L、M、および Q から選択され、 X^{15} が、D、G、L、および N から選択され、 X^{16} が、L、P、V、および Y から選択され、 X^{17} が、F、G、および M から選択され、 X^{18} が、A、D、N、および Q から選択され、 X^{19} が、F、I、L、S、V、W、および Y から選択され、 X^{20} が、D および W から選択され、 X^{21} が、P および Y から選択され、 X^{22} が、A、D、Q、および S から選択され、 X^{23} が、I、L、Q、W、および Y から選択され、 X^{24} が、E、F、I、L、T、V、および W から選択される、態様 1A ~ 9A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1375】

態様 40A . X^{16} が V である、態様 39A に記載の IL - 2R リガンド。

30

【1376】

態様 41A . X^{17} が G である、態様 39A ~ 40A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1377】

態様 42A . X^{20} が W である、態様 39A ~ 41A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1378】

態様 43A . X^{21} が P である、態様 39A ~ 42A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

40

【1379】

態様 44A . X^{13} が、E、N、および Q から選択され、 X^{14} が、I および M から選択され、 X^{15} が、D、L、および N から選択され、 X^{16} が、V であり、 X^{17} が、G であり、 X^{18} が、D および Q から選択され、 X^{19} が、V、W、および Y から選択され、 X^{20} が、W であり、 X^{21} が、P であり、 X^{22} が、D および S から選択され、 X^{23} が、L および Q から選択され、 X^{24} が、I、L、および V から選択される、態様 39A に記載の IL - 2R リガンド。

【1380】

態様 45A . IL - 2R リガンドが、配列番号 167 ~ 配列番号 182 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 39A に記載の IL - 2R リガンド

50

。

【1381】

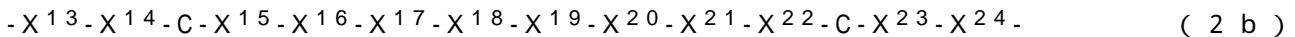
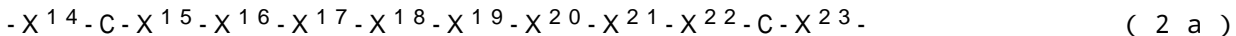
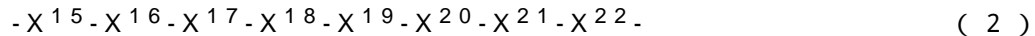
態様46A・IL-2R リガンドが、配列番号167～配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様45Aに記載のIL-2R リガンド。

【1382】

態様47A・IL-2R リガンドが、配列番号167～配列番号182のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む、態様45A～46Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1383】

態様48A・IL-2R リガンドが、式(2)のアミノ酸配列(配列番号164)、式(2a)のアミノ酸配列(配列番号165)、または式(2b)のアミノ酸配列(配列番号166)を含み、



式中、 X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{17} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{18} が、アミノ酸から選択され、 X^{19} が、アミノ酸から選択され、 X^{20} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{21} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様1A～9Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1384】

態様49A・ X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{17} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{18} が、極性中性または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{19} が、大きな疎水性または中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{20} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{21} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様48Aに記載のIL-2R リガンド。

【1385】

態様50A・ X^{13} がアミノ酸から選択され、 X^{14} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択され、 X^{15} が、D、E、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択され、 X^{16} が、I、L、M、N、V、F、Y、およびWから選択され、 X^{17} が、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{18} が、H、N、Q、S、T、Y、D、およびEか

ら選択され、 X^{19} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択され、 X^{20} が、I、L、M、N、V、F、Y、およびWから選択され、 X^{21} が、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択される、態様48A~49Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1386】

態様51A、 X^{14} が、IおよびMから選択される、態様50Aに記載のIL-2R リガンド。

【1387】

態様52A、 X^{16} がVである、態様50A~51Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

10

【1388】

態様53A、 X^{17} がGである、態様50A~52Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1389】

態様54A、 X^{18} がDおよびQから選択される、態様50A~53Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1390】

態様55A、 X^{20} がWである、態様50A~54Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

20

【1391】

態様56A、 X^{21} がPである、態様50A~55Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1392】

態様57A、 X^{23} が、F、I、L、およびVから選択される、態様50A~56Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

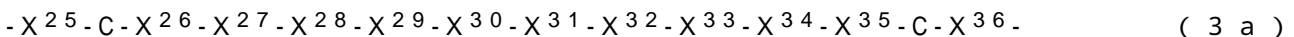
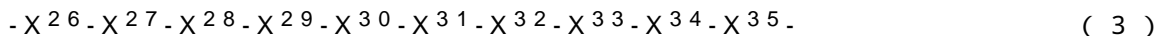
【1393】

態様58A、 X^{13} が、アミノ酸から選択され、 X^{14} が、IおよびMから選択され、 X^{15} が、アミノ酸から選択され、 X^{16} が、Vであり、 X^{17} が、Gであり、 X^{18} が、DおよびQから選択され、 X^{19} が、I、L、M、V、F、W、およびYから選択され、 X^{20} が、Wであり、 X^{21} が、Pであり、 X^{22} が、アミノ酸から選択され、 X^{23} が、アミノ酸から選択され、 X^{24} が、F、I、L、およびVから選択される、態様50Aに記載のIL-2R リガンド。

30

【1394】

態様59A、IL-2R リガンドが、式(3)のアミノ酸配列(配列番号183)、または式(3a)のアミノ酸配列(配列番号184)を含み、



式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、IおよびVから選択され、 X^{28} が、Gから選択され、 X^{29} が、D、E、およびNから選択され、 X^{30} が、F、L、およびYから選択され、 X^{31} が、F、I、およびVから選択され、 X^{32} が、DおよびQから選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様1A~9Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

40

【1395】

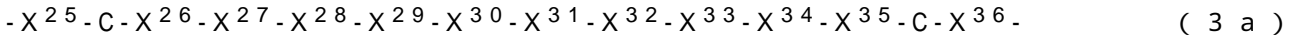
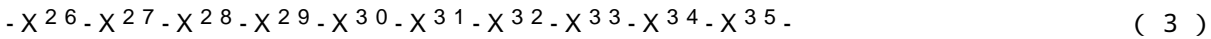
態様60A、 X^{25} が、L、S、T、およびYから選択され、 X^{26} が、HおよびQから選択され、 X^{27} が、IおよびVから選択され、 X^{28} が、Gであり、 X^{29} が、D、E、およびNから選択され、 X^{30} が、F、L、およびYから選択され、 X^{31} が、F、I、およびVから選択され、 X^{32} が、DおよびQから選択され、 X^{33} が、D、L、およびWから選択され、 X^{34} が、G、L、およびTから選択され、 X^{35} が、D、I、お

50

よび S から選択され、 X^{36} が、A および M から選択される、態様 59A に記載の IL - 2R リガンド。

【1396】

態様 61A . IL - 2R リガンドが、式 (3) のアミノ酸配列 (配列番号 183)、または式 (3a) のアミノ酸配列 (配列番号 184) を含み、



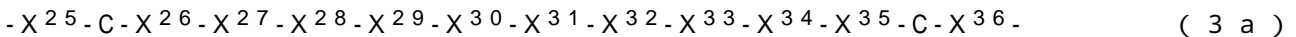
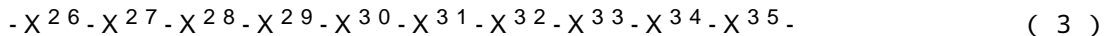
式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{28} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{29} が、酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{30} が、アミノ酸から選択され、 X^{31} が、アミノ酸から選択され、 X^{32} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様 1A ~ 9A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1397】

態様 62A . X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{28} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{29} が、酸性側鎖または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{30} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{31} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{32} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様 61A に記載の IL - 2R リガンド。

【1398】

態様 63A . IL - 2R リガンドが、式 (3) のアミノ酸配列 (配列番号 183)、または式 (3a) のアミノ酸配列 (配列番号 184) を含み、



式中、 X^{25} が、アミノ酸から選択され、 X^{26} が、アミノ酸から選択され、 X^{27} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{28} が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^{29} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{30} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{31} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択され、 X^{32} が、D、E、H、N、Q、T、および Y から選択され、 X^{33} が、アミノ酸から選択され、 X^{34} が、アミノ酸から選択され、 X^{35} が、アミノ酸から選択され、 X^{36} が、アミノ酸から選択される、態様 1A ~ 9A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1399】

態様 64A . X^{27} が、V および I から選択される、態様 63A に記載の IL - 2R リガンド。

【1400】

態様 65A . X^{28} が G である、態様 63A ~ 64A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1401】

態様 66A . X^{29} が、D および E から選択される、態様 63A ~ 65A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1402】

態様 67A . X^{30} が、V、L、F、および Y から選択される、態様 63A ~ 66A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

【1403】

態様 68A . X^{31} が、I、V、および F から選択される、態様 63A ~ 67A のい

10

20

30

40

50

れか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1404】

態様69A、X³²が、QおよびDから選択される、態様63A~68Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1405】

態様70A、X²⁵が、アミノ酸から選択され、X²⁶が、アミノ酸から選択され、X²⁷が、VおよびIから選択され、X²⁸が、Gから選択され、X²⁹が、DおよびEから選択され、X³⁰が、V、L、F、およびYから選択され、X³¹が、I、V、およびFから選択され、X³²が、QおよびDから選択され、X³³が、アミノ酸から選択され、X³⁴が、アミノ酸から選択され、X³⁵が、アミノ酸から選択され、X³⁶が、アミノ酸から選択される、態様63Aに記載のIL-2R リガンド

10

【1406】

態様71A、IL-2R リガンドが、配列番号185~配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様63Aに記載のIL-2R リガンド。

【1407】

態様72A、IL-2R リガンドが、配列番号185~配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様71Aに記載のIL-2R リガンド。

20

【1408】

態様73A、IL-2R リガンドが、配列番号185~配列番号193のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む、態様71A~72Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

30

【1409】

態様74A、IL-2R リガンドが、式(13)のアミノ酸配列(配列番号1028)を含み、

-X²⁰¹-X²⁰²-X²⁰³-X²⁰⁴-X²⁰⁵-X²⁰⁶-X²⁰⁷-X²⁰⁸-X²⁰⁹-X²¹⁰-X²¹¹-X²¹²。

(13)

式中、X²⁰¹が、アミノ酸から選択され、X²⁰²が、アミノ酸から選択され、X²⁰³が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁴が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁵が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁶が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁷が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁸が、アミノ酸から選択され、X²⁰⁹が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²¹⁰が、アミノ酸から選択され、X²¹¹が、アミノ酸から選択され、X²¹²が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様1A~9Aのいずれか1つのIL-2R リガンド。

40

【1410】

態様75A、X²⁰¹が、アミノ酸から選択され、X²⁰²が、アミノ酸から選択され

50

、 X^{203} が、DおよびEから選択され、 X^{204} が、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択され、 X^{205} が、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{206} が、DおよびEから選択され、 X^{207} が、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択され、 X^{208} が、アミノ酸から選択され、 X^{209} が、DおよびEから選択され、 X^{210} が、アミノ酸から選択され、 X^{211} が、アミノ酸から選択され、 X^{212} が、I、L、M、V、F、Y、およびWから選択される、態様74Aに記載のIL-2R リガンド

【1411】

態様76A。 X^{201} が、C、F、L、S、およびWから選択され、 X^{202} が、C、D、F、G、L、M、Q、S、V、W、およびYから選択され、 X^{203} が、A、C、D、E、L、M、N、S、W、およびYから選択され、 X^{204} が、A、D、I、M、V、およびWから選択され、 X^{205} が、D、E、G、およびIから選択され、 X^{206} が、C、D、G、H、L、Q、S、およびTから選択され、 X^{207} が、C、D、I、L、V、W、およびYから選択され、 X^{208} が、C、D、L、V、およびWから選択され、 X^{209} が、C、D、G、I、M、N、P、Q、およびWから選択され、 X^{210} が、C、F、L、M、P、S、T、およびYから選択され、 X^{211} が、C、F、L、V、およびWから選択され、 X^{212} が、L、N、S、T、およびVから選択される、態様74Aに記載のIL-2R リガンド

10

【1412】

態様77A。 X^{201} が、C、F、L、S、およびWから選択される、態様76Aに記載のIL-2R リガンド。

20

【1413】

態様78A。 X^{202} が、C、D、F、G、L、M、Q、S、V、W、およびYから選択される、態様76A~77Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1414】

態様79A。 X^{203} がDおよびEから選択される、態様76A~78Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1415】

態様80A。 X^{204} がVである、態様76A~79Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1416】

態様81A。 X^{205} がGである、態様76A~80Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

30

【1417】

態様82A。 X^{206} がDである、態様76A~81Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1418】

態様83A。 X^{207} がI、W、およびYから選択される、態様76A~82Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド

【1419】

態様84A。 X^{208} が、C、D、L、V、およびWから選択される、態様76A~83Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

40

【1420】

態様85A。 X^{209} がDである、態様76A~84Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1421】

態様86A。 X^{210} が、D、F、L、M、P、S、T、およびYから選択される、態様76A~85Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1422】

態様87A。 X^{211} が、C、F、L、V、およびWから選択される、態様76A~86Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

50

【 1 4 2 3 】

態様 8 8 A . X^{2 1 2} が L および V から選択される、態様 7 6 A ~ 8 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド

【 1 4 2 4 】

態様 8 9 A . X^{2 0 1} が、アミノ酸から選択され、X^{2 0 2} が、アミノ酸から選択され、X^{2 0 3} が、D および E から選択され、X^{2 0 4} が、V であり、X^{2 0 5} が、G であり、X^{2 0 6} が、D であり、X^{2 0 7} が、I、Y、および W から選択され、X^{2 0 8} が、アミノ酸から選択され、X^{2 0 9} が、D であり、X^{2 1 0} が、アミノ酸から選択され、X^{2 1 1} が、アミノ酸から選択され、X^{2 1 2} が、I、L、M、V、F、Y、および W から選択される、態様 7 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 4 2 5 】

態様 9 0 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 2 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 7 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 2 6 】

態様 9 1 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 2 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 9 0 A に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 2 7 】

態様 9 2 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 2 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 9 0 A ~ 9 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

20

30

【 1 4 2 8 】

態様 9 3 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 4 4 ~ 配列番号 1 0 5 0 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 A ~ 9 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 2 9 】

態様 9 4 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 4 4 ~ 配列番号 1 0 5 0 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 9 3 A に記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 4 3 0 】

態様 9 5 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 4 4 ~ 配列番号 1 0 5 0 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H

50

)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸;アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸;イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸;ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの1つ以上を含む、態様93A~94Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1431】

態様96A. IL-2R リガンドが、式(10)のアミノ酸配列(配列番号578) 10
を含み、

- X¹⁹¹ - X¹⁹² - X¹⁹³ - X¹⁹⁴ - X¹⁹⁵ - C - X¹⁹⁶ - X¹⁹⁷ - X¹⁹⁸ -
X¹⁹⁹ - X²⁰⁰ - X²⁰¹ - X²⁰² - X²⁰³ - C - X²⁰⁴ - X²⁰⁵ - X²⁰⁶ - X²⁰⁷ - X²⁰⁸ - (10)

式中、X¹⁹¹が、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹²が、アミノ酸から選択され、X¹⁹³が、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹⁴が、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹⁵が、酸性側鎖または小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹⁶が、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖から選択され、X¹⁹⁷が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹⁸が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁹⁹が、極性/中性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁰が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰¹が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰²が、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰³が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁴が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁵が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁶が、酸性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁷が、アミノ酸を含むアミノ酸から選択され、X²⁰⁸が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様1A~9Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。 20

【1432】

態様97A. X¹⁹¹が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X¹⁹²が、アミノ酸から選択され、X¹⁹³が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X¹⁹⁴が、F、I、L、M、V、W、Y、H、K、およびRから選択され、X¹⁹⁵が、D、E、A、G、P、S、およびTから選択され、X¹⁹⁶が、F、I、L、M、V、W、Y、H、K、およびRから選択され、X¹⁹⁷が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X¹⁹⁸が、A、G、P、S、およびTから選択され、X¹⁹⁹が、H、N、Q、S、T、Y、H、K、およびRから選択され、X²⁰⁰が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X²⁰¹が、A、G、P、S、およびTから選択され、X²⁰²が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、X²⁰³が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X²⁰⁴が、DおよびEから選択され、X²⁰⁵が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X²⁰⁶が、D、E、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され、X²⁰⁷が、アミノ酸から選択され、X²⁰⁸が、DおよびEから選択される、態様96Aに記載のIL-2R リガンド。 40

【1433】

態様98A. X¹⁹¹が、F、H、W、およびYから選択される、態様97Aに記載のIL-2R リガンド。

【1434】

態様99A. X¹⁹¹がWである、態様97A~98Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【 1 4 3 5 】

態様 1 0 0 A . X ^{1 9 2} がアミノ酸から選択される、態様 9 7 A ~ 9 9 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 3 6 】

態様 1 0 1 A . X ^{1 9 3} が、F、H、W、および Y から選択される、態様 9 7 A ~ 1 0 0 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 3 7 】

態様 1 0 2 A . X ^{1 9 3} が、F、W、および Y から選択される、態様 9 7 A ~ 1 0 0 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 3 8 】

態様 1 0 3 A . X ^{1 9 4} が、H、L、および Y から選択される、態様 9 7 A ~ 1 0 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 3 9 】

態様 1 0 4 A . X ^{1 9 4} が L である、態様 9 7 A ~ 1 0 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 0 】

態様 1 0 5 A . X ^{1 9 4} が Y である、態様 9 7 A ~ 1 0 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 1 】

態様 1 0 6 A . X ^{1 9 5} が、D および P から選択される、態様 9 7 A ~ 1 0 5 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 2 】

態様 1 0 7 A . X ^{1 9 5} が D である、態様 9 7 A ~ 1 0 5 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 3 】

態様 1 0 8 A . X ^{1 9 5} が P である、態様 9 7 A ~ 1 0 5 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 4 】

態様 1 0 9 A . X ^{1 9 6} が、H および W から選択される、態様 9 7 A ~ 1 0 8 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 5 】

態様 1 1 0 A . X ^{1 9 6} が H である、態様 9 7 A ~ 1 0 8 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 6 】

態様 1 1 1 A . X ^{1 9 6} が W である、態様 9 7 A ~ 1 0 8 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 7 】

態様 1 1 2 A . X ^{1 9 7} が M である、態様 9 7 A ~ 1 1 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 8 】

態様 1 1 3 A . X ^{1 9 8} が A である、態様 9 7 A ~ 1 1 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 4 9 】

態様 1 1 4 A . X ^{1 9 9} が、H、K、R、および Q から選択される、態様 9 7 A A ~ 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 5 0 】

態様 1 1 5 A . X ^{1 9 9} が Q である、態様 9 7 A ~ 1 1 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 5 1 】

態様 1 1 6 A . X ^{1 9 9} が、H、K、および R から選択される、態様 9 7 A ~ 1 1 3 A

10

20

30

40

50

のいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1452】

態様117A・X²⁰⁰が、LおよびVから選択される、態様97A~116Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド

【1453】

態様118A・X²⁰⁰がLである、態様97A~116Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1454】

態様119A・X²⁰¹がGである、態様97A~118Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1455】

態様120A・X²⁰²が、D、E、およびQから選択される、態様97A~119Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1456】

態様121A・X²⁰²がEである、態様97A~119Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1457】

態様122A・X²⁰³がLである、態様97A~121Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1458】

態様123A・X²⁰⁴がDおよびEから選択される、態様97A~122Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1459】

態様124A・X²⁰⁴がDである、態様97A~122Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1460】

態様125A・X²⁰⁵がLである、態様97A~124Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1461】

態様126A・X²⁰⁶がDおよびEから選択される、態様97A~125Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1462】

態様127A・X²⁰⁷がアミノ酸から選択される、態様97A~126Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1463】

態様128A・X²⁰⁸がDおよびEから選択される、態様97A~127Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1464】

態様129A・X¹⁹¹が、F、H、W、およびYから選択され、X¹⁹²が、アミノ酸から選択され、X¹⁹³が、F、H、W、およびYから選択され、X¹⁹⁴が、H、L、およびYから選択され、X¹⁹⁵が、DおよびPから選択され、X¹⁹⁶が、H、R、およびWから選択され、X¹⁹⁷がMであり、X¹⁹⁸がAであり、X¹⁹⁹が、H、K、R、およびQから選択され、X²⁰⁰が、LおよびVから選択され、X²⁰¹がGであり、X²⁰²が、D、E、およびQから選択され、X²⁰³がLであり、X²⁰⁴が、DおよびEから選択され、X²⁰⁵がLであり、X²⁰⁶が、D、E、H、F、W、およびYから選択され、X²⁰⁷が、アミノ酸から選択され、X²⁰⁸が、DおよびEから選択される、態様97Aに記載のIL-2R リガンド。

【1465】

態様130A・X¹⁹¹が、F、H、W、およびYから選択され、X¹⁹²が、アミノ酸から選択され、X¹⁹³がYであり、X¹⁹⁴が、H、L、およびYから選択され、X

10

20

30

40

50

の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 7 1 】

態様 1 3 6 A . X^{191} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 N、 M、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{192} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{193} が、 A、 C、 D、 F、 G、 H、 I、 L、 M、 N、 P、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{194} が、 F、 H、 I、 K、 L、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{195} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 S、 W、 および Y から選択され、 X^{196} が、 A、 E、 F、 G、 H、 Q、 R、 S、 W、 および Y から選択され、 X^{197} が、 A、 D、 E、 F、 I、 K、 L、 M、 N、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{198} が A であり、 X^{199} が、 A、 D、 H、 K、 L、 N、 P、 Q、 R、 S、 および Y から選択され、 X^{200} が、 I、 L、 M、 P、 および V から選択され、 X^{201} が、 G、 H、 および W から選択され、 X^{202} が、 D、 E、 および Q から選択され、 X^{203} が L であり、 X^{204} が、 A、 D、 E、 H、 I、 L、 T、 V、 および Y から選択され、 X^{205} が、 F、 I、 L、 M、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{206} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{207} が、 A、 C、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{208} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択される、態様 9 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

10

20

【 1 4 7 2 】

態様 1 3 7 A . X^{191} が、 F、 H、 W、 および Y から選択され、 X^{192} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{193} が、 F、 H、 W、 および Y から選択され、 X^{194} が、 F、 H、 I、 L、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{195} が、 D、 E、 および P から選択され、 X^{196} が、 F、 H、 R、 S、 W、 および Y から選択され、 X^{197} が、 F、 I、 L、 M、 および V から選択され、 X^{198} が、 A から選択され、 X^{199} が、 H、 K、 N、 Q、 および R から選択され、 X^{200} が、 I、 L、 および V から選択され、 X^{201} が G であり、 X^{202} が、 D、 E、 および Q から選択され、 X^{203} が、 F、 I、 L、 M、 V、 および Y から選択され、 X^{204} が、 D および E から選択され、 X^{205} が L であり、 X^{206} が、 D、 E、 N、 および Q から選択され、 X^{207} が、 A、 D、 E、 F、 H、 I、 L、 M、 N、 Q、 T、 および W から選択され、 X^{208} が、 D および E から選択される、態様 1 3 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

30

【 1 4 7 3 】

態様 1 3 8 A . X^{191} が W であり、 X^{192} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{193} が、 F、 H、 W、 および Y から選択され、 X^{194} が Y であり、 X^{195} が、 D、 E、 および P から選択され、 X^{196} が、 H、 R、 および W から選択され、 X^{197} が、 I および M から選択され、 X^{198} が A であり、 X^{199} が、 K、 Q、 および R から選択され、 X^{200} が、 I、 L、 および V から選択され、 X^{201} が G であり、 X^{202} が E であり、 X^{203} が L であり、 X^{204} が D であり、 X^{205} が L であり、 X^{206} が、 D および E から選択され、 X^{207} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{208} が、 D および E から選択される、態様 1 3 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 4 7 4 】

態様 1 3 9 A . X^{191} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 N、 M、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{192} が、 A、 D、 E、 F、 G、 H、 I、 K、 L、 M、 N、 P、 Q、 R、 S、 T、 V、 W、 および Y から選択され、 X^{193} が、 F、 H、 W、 および Y から選択され、 X^{194} が、 F、 H、 L、 W、 および Y から選択され、 X^{195} が、 D、 E、 および P から選択され、 X^{196} が、 F、 H、 R、 S、 W、 および Y から選択される、態様 1 3 6 A に記載の I L - 2 R リガンド。

50

よび Y から選択され、 X^{197} が、F、I、L、M、および V から選択され、 X^{198} が A であり、 X^{199} が、H、K、Q、N、および R から選択され、 X^{200} が、I、L、および V から選択され、 X^{201} が G であり、 X^{202} が、D、E、および Q から選択され、 X^{203} は、L であり、 X^{204} が、D および E から選択され、 X^{205} が、F、I、L、M、V、および W から選択され、 X^{206} が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、 X^{207} が、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択され、 X^{208} が、D および E から選択される、態様 136A に記載の IL-2R リガンド。

【1475】

態様 140A . X^{191} が、A、D、E、F、G、H、I、K、L、N、M、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択される、態様 139A に記載の IL-2R リガンド。 10

【1476】

態様 141A . X^{191} が、A、G、P、S、および T から選択される、態様 139A ~ 140A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1477】

態様 142A . X^{191} が、F、H、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 140A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1478】

態様 143A . X^{191} が、F、H、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 140A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。 20

【1479】

態様 144A . X^{192} が、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 143A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1480】

態様 145A . X^{192} が、A、G、P、S、および T から選択される、態様 139A ~ 143A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1481】

態様 146A . X^{192} が、F、H、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 143A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。 30

【1482】

態様 147A . X^{193} が、F、H、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 146A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1483】

態様 148A . X^{193} が W である、態様 139A ~ 146A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1484】

態様 149A . X^{194} が、F、H、L、W、および Y から選択される、態様 139A ~ 148A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。 40

【1485】

態様 150A . X^{194} が、H、L、および Y から選択される、態様 139A ~ 148A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1486】

態様 151A . X^{194} が Y である、態様 139A ~ 148A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1487】

態様 152A . X^{195} が、D、E、および P から選択される、態様 139A ~ 151A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンド。

【1488】

態様 1 5 3 A . X ^{1 9 5} が D である、態様 1 3 9 A ~ 1 5 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 8 9 】

態様 1 5 4 A . X ^{1 9 5} が P である、態様 1 3 9 A ~ 1 5 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 0 】

態様 1 5 5 A . X ^{1 9 6} が、F、H、R、S、W、および Y から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 5 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 1 】

態様 1 5 6 A . X ^{1 9 6} が、H、R、および W から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 5 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。 10

【 1 4 9 2 】

態様 1 5 7 A . X ^{1 9 6} が W である、態様 1 3 9 A ~ 1 5 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 3 】

態様 1 5 8 A . X ^{1 9 7} が、F、I、L、M、および V から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 5 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 4 】

態様 1 5 9 A . X ^{1 9 7} が、I および M から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 5 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。 20

【 1 4 9 5 】

態様 1 6 0 A . X ^{1 9 7} が M である、態様 1 3 9 A ~ 1 5 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 6 】

態様 1 6 1 A . X ^{1 9 8} が A である、態様 1 3 9 A ~ 1 6 0 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 7 】

態様 1 6 2 A . X ^{1 9 9} が、H、K、Q、N、および R から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 6 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 4 9 8 】

態様 1 6 3 A . X ^{1 9 9} が、H、K、および R から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 6 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。 30

【 1 4 9 9 】

態様 1 6 4 A . X ^{1 9 9} が Q である、態様 1 3 9 A ~ 1 6 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 0 0 】

態様 1 6 5 A . X ^{2 0 0} が I、L、および V から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 6 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 0 1 】

態様 1 6 6 A . X ^{2 0 0} が、L および V から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 6 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド 40

【 1 5 0 2 】

態様 1 6 7 A . X ^{2 0 1} が G である、態様 1 3 9 A ~ 1 6 6 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 0 3 】

態様 1 6 8 A . X ^{2 0 2} が、D、E、および Q から選択される、態様 1 3 9 A ~ 1 6 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 0 4 】

態様 1 6 9 A . X ^{2 0 2} が E である、態様 1 3 9 A ~ 1 6 7 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。 50

【1505】

態様170A・ X^{203} がLである、態様139A～169Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1506】

態様171A・ X^{204} がDおよびEから選択される、態様139A～170Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1507】

態様172A・ X^{204} がDである、態様139A～170Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1508】

態様173A・ X^{205} が、F、I、L、M、V、およびWから選択される、態様139A～171Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1509】

態様174A・ X^{205} がLである、態様139A～171Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1510】

態様175A・ X^{206} がDおよびEから選択される、態様139A～174Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1511】

態様176A・ X^{206} がDである、態様139A～174Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1512】

態様177A・ X^{206} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様139A～174Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1513】

態様178A・ X^{207} が、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択される、態様139A～177Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1514】

態様179A・ X^{207} が、A、G、P、S、およびTから選択される、態様139A～177Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1515】

態様180A・ X^{207} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様139A～177Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1516】

態様181A・ X^{208} がDおよびEから選択される、態様139A～180Aのいずれか1つに記載のIL-2R リガンド。

【1517】

態様182A・ X^{191} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{192} が、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、およびYから選択され、 X^{193} が、F、H、W、およびYから選択され、 X^{194} が、H、L、およびYから選択され、 X^{195} が、DおよびPから選択され、 X^{196} が、H、R、およびWから選択され、 X^{197} が、IおよびMから選択され、 X^{198} がAであり、 X^{199} が、H、K、Q、およびRから選択され、 X^{200} が、LおよびVから選択され、 X^{201} がGであり、 X^{202} が、D、E、およびQから選択され、 X^{203} がLであり、 X^{204} が、DおよびEから選択され、 X^{205} がLであり、 X^{206} が、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{207} が、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、W、およびYから選択され、 X^{208} が、DおよびEから選択される、態様139Aに記載のIL-2R リガンド。

【1518】

10

20

30

40

50

態様 183A . X¹⁹¹ が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X¹⁹² が、A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択され、X¹⁹³ が W であり、X¹⁹⁴ が Y であり、X¹⁹⁵ が、D および P から選択され、X¹⁹⁶ が W であり、X¹⁹⁷ が M であり、X¹⁹⁸ が A であり、X¹⁹⁹ が Q であり、X²⁰⁰ が、H、K、および R から選択され、X²⁰¹ が、L および V から選択され、X²⁰² が G であり、X²⁰³ が E であり、X²⁰⁴ が L であり、X²⁰⁵ が、D および E から選択され、X²⁰⁶ が L であり、X²⁰⁷ が、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、P、R、S、T、V、W、および Y から選択され、X²⁰⁸ が、D および E から選択される、態様 139A に記載の IL - 2R リガンド。

10

【1519】

態様 184A . X¹⁹¹ が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X¹⁹³ が、W であり、X¹⁹⁴ が Y であり、X¹⁹⁵ が、D および P から選択され、X¹⁹⁶ が、H、R、および W から選択され、X¹⁹⁷ が M であり、X¹⁹⁸ が A であり、X¹⁹⁹ が、H、K、Q、および R から選択され、X²⁰⁰ が、L および V から選択され、X²⁰¹ が G であり、X²⁰² が E であり、X²⁰³ が L であり、X²⁰⁴ が D であり、X²⁰⁵ が L であり、X²⁰⁶ が D であり、X²⁰⁷ が、A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択され、X²⁰⁸ が、D および E から選択される、態様 139A に記載の IL - 2R リガンド。

20

【1520】

態様 185A . IL - 2R リガンドが、配列番号 579 ~ 配列番号 808 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 97A に記載の IL - 2R リガンド。

【1521】

態様 186A . IL - 2R リガンドが、配列番号 579 ~ 配列番号 808 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 185A に記載の IL - 2R リガンド。

【1522】

態様 187A . IL - 2R リガンドが、配列番号 579 ~ 配列番号 808 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 185A ~ 186A のいずれか 1 つに記載の IL - 2R リガンド。

30

40

【1523】

態様 188A . IL - 2 リガンドが、式 (11) のアミノ酸配列 (配列番号 809) を含み、

- X²¹¹ - X²¹² - X²¹³ - X²¹⁴ - C - X²¹⁵ - X²¹⁶ - X²¹⁷ - X²¹⁸ - X²¹⁹ - X²²⁰ - X²²¹ - X²²² - C - X²²³ - X²²⁴ - X²²⁵ - (11)

式中、X²¹¹ が、アミノ酸から選択され、X²¹² が、芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、X²¹³ が、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択さ

50

れ、 X^{214} がPであり、 X^{215} が、芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{216} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{217} がAであり、 X^{218} が、塩基性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{219} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{220} がGであり、 X^{221} が、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{222} がLであり、 X^{223} がDであり、 X^{224} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{225} が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様1A~9Aのいずれか1つのIL-2リガンド。

【1524】

態様189A. X^{211} がアミノ酸から選択され、 X^{212} が、F、H、W、およびYから選択され、 X^{213} が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{214} がPであり、 X^{215} が、F、H、W、およびYから選択され、 X^{216} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{217} がAであり、 X^{218} が、K、R、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{219} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{220} がGであり、 X^{221} が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{222} がLであり、 X^{223} がDであり、 X^{224} が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され、 X^{225} が、DおよびEから選択される、態様188Aに記載のIL-2Rリガンド。

10

【1525】

態様190A. X^{211} がアミノ酸から選択される、態様189Aに記載のIL-2Rリガンド。

20

【1526】

態様191A. X^{211} が、H、K、およびRから選択される、態様189A~190Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1527】

態様192A. X^{211} が、HおよびRから選択される、態様189A~190Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1528】

態様193A. X^{212} が、F、H、W、およびYから選択される、態様189A~192Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1529】

態様194A. X^{212} がWである、態様189A~192Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

30

【1530】

態様195A. X^{213} が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様189A~194Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1531】

態様196A. X^{213} がLである、態様189A~194Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1532】

態様197A. X^{213} がYである、態様189A~194Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

40

【1533】

態様198A. X^{214} がPである、態様189A~197Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1534】

態様199A. X^{215} が、F、H、W、およびYから選択される、態様189A~198Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

【1535】

態様200A. X^{215} がWである、態様189A~198Aのいずれか1つに記載のIL-2Rリガンド。

50

【 1 5 3 6 】

態様 2 0 1 A . X ^{2 1 6} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 0 0 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 3 7 】

態様 2 0 2 A . X ^{2 1 6} が M である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 0 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 3 8 】

態様 2 0 3 A . X ^{2 1 7} が A である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 3 9 】

態様 2 0 4 A . X ^{2 1 8} が、K、R、H、N、Q、S、T、および Y から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 0 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 5 4 0 】

態様 2 0 5 A . X ^{2 1 8} が K および R から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 0 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 1 】

態様 2 0 6 A . X ^{2 1 8} が Q である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 2 】

態様 2 0 7 A . X ^{2 1 9} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 0 6 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

20

【 1 5 4 3 】

態様 2 0 8 A . X ^{2 1 9} が L である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 6 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 4 】

態様 2 0 9 A . X ^{2 2 0} が G である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 8 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 5 】

態様 2 1 0 A . X ^{2 2 1} は、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 0 9 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

30

【 1 5 4 6 】

態様 2 1 1 A . X ^{2 2 1} が E である、態様 1 8 9 A ~ 2 0 9 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 7 】

態様 2 1 2 A . X ^{2 2 2} が L である、態様 1 8 9 A ~ 2 1 1 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 8 】

態様 2 1 3 A . X ^{2 2 3} が D である、態様 1 8 9 A ~ 2 1 2 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 4 9 】

態様 2 1 4 A . X ^{2 2 4} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 1 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

40

【 1 5 5 0 】

態様 2 1 5 A . X ^{2 2 4} が L である、態様 1 8 9 A ~ 2 1 3 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 5 1 】

態様 2 1 6 A . X ^{2 2 5} が D および E から選択される、態様 1 8 9 A ~ 2 1 5 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 5 2 】

態様 2 1 7 A . X ^{2 1 1} が、H、K、および R から選択され、X ^{2 1 2} が W であり、X

50

X^{213} が Y であり、 X^{214} が P であり、 X^{215} が W であり、 X^{216} が M であり、 X^{217} が A であり、 X^{218} が、N および Q から選択され、 X^{219} が、L および V から選択され、 X^{220} が G であり、 X^{221} が、E、D、および Q から選択され、 X^{222} が L であり、 X^{223} が D であり、 X^{224} が、L および M から選択され、 X^{225} が、D および E から選択される、態様 188A に記載の IL-2R リガンド。

【1553】

態様 218A . X^{211} が、A、D、E、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、および V から選択され、 X^{212} が、C、F、W、および Y から選択され、 X^{213} が、F、H、K、L、N、Q、R、S、W、および Y から選択され、 X^{214} が P であり、 X^{215} が、W および Y から選択され、 X^{216} が、F、I、K、L、M、R、S、T、および V から選択され、 X^{217} が A であり、 X^{218} が、D、E、G、H、K、L、N、Q、R、S、および Y から選択され、 X^{219} が、L、P、および V から選択され、 X^{220} が、G、H、および W から選択され、 X^{221} が、D、E、および Q から選択され、 X^{222} が、L および M から選択され、 X^{223} が D であり、 X^{224} が、L、M、Q、および V から選択され、 X^{225} が、A、D、E、F、G、H、L、N、Q、T、および V から選択される、態様 188A に記載の IL-2R リガンド。

10

【1554】

態様 219A . X^{211} が、H および R から選択され、 X^{212} が、F および W から選択され、 X^{213} が、F、L、W、および Y から選択され、 X^{214} が、P であり、 X^{215} が、W および Y から選択され、 X^{216} が、F、I、L、M、および V から選択され、 X^{217} が A であり、 X^{218} が、D、E、H、K、N、Q、および R から選択され、 X^{219} が、L および V から選択され、 X^{220} が G であり、 X^{221} が、D、E、および Q から選択され、 X^{222} が、L および M から選択され、 X^{223} が D であり、 X^{224} が、L、M、および V から選択され、 X^{225} が、D および E から選択される、態様 218A に記載の IL-2R リガンド。

20

【1555】

態様 220A . X^{211} が、H および R から選択され、 X^{212} が W であり、 X^{213} が Y であり、 X^{214} が P であり、 X^{215} が W であり、 X^{216} が M であり、 X^{217} が A であり、 X^{218} が Q であり、 X^{219} が L であり、 X^{220} が G であり、 X^{221} が Q であり、 X^{222} が L であり、 X^{223} が D であり、 X^{224} が L であり、 X^{225} が、D および E から選択される、態様 218A に記載の IL-2R リガンド。

30

【1556】

態様 221A . X^{211} が、H および R から選択され、 X^{212} が W であり、 X^{213} が L であり、 X^{214} が P であり、 X^{215} が W であり、 X^{216} が M であり、 X^{217} が A であり、 X^{218} が Q であり、 X^{219} が L であり、 X^{220} が G であり、 X^{221} が Q であり、 X^{222} が L であり、 X^{223} が D であり、 X^{224} が L であり、 X^{225} が、D および E から選択される、態様 218A に記載の IL-2R リガンド。

【1557】

態様 222A . X^{211} が、H および R から選択され、 X^{212} が W であり、 X^{213} が Y であり、 X^{214} が P であり、 X^{215} が W であり、 X^{216} が M であり、 X^{217} が A であり、 X^{218} が、K および R から選択され、 X^{219} が L であり、 X^{220} が G であり、 X^{221} が Q であり、 X^{222} が L であり、 X^{223} が D であり、 X^{224} が L であり、 X^{225} が、D および E から選択される、態様 218A に記載の IL-2R リガンド。

40

【1558】

態様 223A . IL-2R リガンドが、配列番号 810 ~ 配列番号 903 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 188A に記載の IL-2R リガンド。

【1559】

態様 224A . IL-2R リガンドが、配列番号 810 ~ 配列番号 903 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、

50

またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 2 2 3 A に記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 6 0 】

態様 2 2 5 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 1 0 ~ 配列番号 9 0 3 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 2 2 3 A ~ 2 2 4 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

10

【 1 5 6 1 】

態様 2 2 6 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 ~ 配列番号 1 9 3、配列番号 5 7 8 ~ 配列番号 9 0 3、および配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 3 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 A に記載の I L - 2 R リガンド。

20

【 1 5 6 2 】

態様 2 2 7 A . I L - 2 R リガンドが、配列番号 2 6 8 および配列番号 3 7 4 のアミノ酸配列を含まない、態様 1 A ~ 2 2 6 A のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R リガンド。

【 1 5 6 3 】

態様 2 2 8 A . 態様 1 A ~ 2 2 7 A のいずれか 1 つの少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンドを含む、化合物。

【 1 5 6 4 】

態様 2 2 9 A . 化合物が、配列番号 1 9 4 ~ 配列番号 2 6 7 および配列番号 9 0 4 ~ 配列番号 1 0 2 7 のいずれか 1 つの少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンドをさらに含む、態様 2 2 8 A に記載の化合物。

30

【 1 5 6 5 】

態様 2 3 0 A . 化合物が、少なくとも 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む、態様 2 2 8 A ~ 2 2 9 A のいずれか 1 つの化合物。

【 1 5 6 6 】

態様 2 3 1 A . 化合物が、I L - 2 R c リガンド、リンカー、および I L - 2 R リガンドを含む、態様 2 2 8 A ~ 2 3 0 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 6 7 】

態様 2 3 2 A . リンカーがペプチドリンカーを含む、態様 2 3 1 A に記載の化合物。

40

【 1 5 6 8 】

態様 2 3 3 A . I L - 2 R c リガンドの C 末端がリンカーに共有結合し、I L - 2 R リガンドの C 末端がリンカーに結合する、態様 2 3 1 A に記載の化合物。

【 1 5 6 9 】

態様 2 3 4 A . I L - 2 R c リガンドの N 末端がリンカーに共有結合し、I L - 2 R リガンドの C 末端がリンカーに結合する、態様 2 3 1 A に記載の化合物。

【 1 5 7 0 】

態様 2 3 5 A . I L - 2 R c リガンドの C 末端がリンカーに共有結合し、I L - 2 R リガンドの N 末端がリンカーに結合する、態様 2 3 1 A に記載の化合物。

【 1 5 7 1 】

50

態様 236A . IL - 2R c リガンドの N 末端がリンカーに共有結合し、IL - 2R リガンドの N 末端がリンカーに結合する、態様 231A に記載の化合物。

【1572】

態様 237A . 化合物が、ペプチド、コンジュゲート、融合タンパク質、および一本鎖ペプチドから選択される、態様 228A ~ 236A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1573】

態様 238A . 化合物が、コンジュゲートの特性を修飾するように構成される少なくとも 1 つの部分を含む、態様 228A ~ 237A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1574】

態様 239A . 特性が、水溶性、極性、親油性、薬物動態プロファイル、標的化、バイオアベイラビリティ、pH 依存的結合、バイオ活性、薬物力学、細胞活性、代謝、有効性、ケージ（可逆的不能）、および前述のいずれかの組み合わせから選択される、態様 238A に記載の化合物。 10

【1575】

態様 240A . 少なくとも 1 つの部分が、小分子、ポリマー、ペプチド、または抗体を含む、態様 238A ~ 239A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1576】

態様 241A . 薬物動態部分を含む、態様 228A ~ 240A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1577】

態様 242A . 薬物動態部分がポリエチレングリコールを含む、態様 241A に記載の化合物。 20

【1578】

態様 243A . 腫瘍標的化部分を含む、態様 228A ~ 242A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1579】

態様 244A . 腫瘍標的化部分が、腫瘍特異的抗体、腫瘍特異的抗体断片、腫瘍特異的タンパク質、または腫瘍特異的ペプチドを含む、態様 243A に記載の化合物。

【1580】

態様 245A . 免疫細胞標的化部分を含む、態様 228A ~ 244A のいずれか 1 つに記載の化合物。 30

【1581】

態様 246A . 化合物が IL - 2R アゴニストである、態様 228A ~ 245A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1582】

態様 247A . 化合物が IL - 2R アンタゴニストである、態様 228A ~ 246A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1583】

態様 248A . 化合物が融合タンパク質を含み、IL - 2R リガンドが融合パートナーに結合する、態様 228A ~ 247A のいずれか 1 つに記載の化合物。 40

【1584】

態様 249A . 融合タンパク質パートナーが IgG 分子、IgG Fab フラグメント、または Fc フラグメントを含む、態様 248A に記載の化合物。

【1585】

態様 250A . タンパク質融合パートナーが、IL - 2、IL - 2 のバリエーション、IL - 2 の変異体、または IL - 2R アゴニストを含む、態様 248A に記載の化合物。

【1586】

態様 251A . 化合物が標識を含む、態様 228A ~ 250A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1587】

態様 2 5 2 A . 標識が、放射性同位体、フルオロフォア、またはそれらの組み合わせから選択される、態様 2 5 1 A に記載の化合物。

【 1 5 8 8 】

態様 2 5 3 A . 化合物が、IL - 2 R 活性化の毒性から末梢組織を保護するためのケージを含む、態様 2 2 8 A ~ 2 5 2 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 8 9 】

態様 2 5 4 A . 化合物が、腫瘍におけるエフェクター免疫細胞の IL - 2 R 指向性免疫刺激を標的とするように構成される部分を含む、態様 2 2 8 A ~ 2 5 3 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 9 0 】

態様 2 5 5 A . 化合物が切断可能な部分を含む、態様 2 2 8 A ~ 2 5 4 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 9 1 】

態様 2 5 6 A . 化合物が、高レベルの IL - 2 R サブユニットを発現する細胞に対して毒性である部分を含む、態様 2 2 8 A ~ 2 4 0 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 9 2 】

態様 2 5 7 A . 高レベルの IL - 2 R サブユニットを発現する細胞が、がん細胞を含む、態様 2 5 6 A に記載の化合物。

【 1 5 9 3 】

態様 2 5 8 A . 化合物が、撮像剤、診断剤、標的化剤、治療剤、または前述のうちのいずれかの組み合わせを含む、態様 2 2 8 A ~ 2 5 7 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 9 4 】

態様 2 5 9 A . 化合物が、腫瘍におけるエフェクター免疫細胞の IL - 2 R 指向性免疫刺激を標的とするように構成される部分を含む、態様 2 2 8 A ~ 2 5 8 A のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 5 9 5 】

態様 2 6 0 A . 態様 1 A ~ 2 2 7 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド、態様 2 2 8 A ~ 2 5 9 A のいずれか 1 つに記載の化合物、またはそれらの組み合わせ、を含む、医薬組成物。

【 1 5 9 6 】

態様 2 6 1 A . 配列番号 1 9 4 ~ 配列番号 2 6 7 および配列番号 9 0 4 ~ 配列番号 1 0 2 7 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンド、配列番号 1 9 4 ~ 配列番号 2 6 7 および配列番号 9 0 4 ~ 配列番号 1 0 2 7 のいずれか 1 つの IL - 2 R c リガンドを含む化合物、またはそれらの組み合わせをさらに含む、態様 2 6 0 A に記載の医薬組成物。

【 1 5 9 7 】

態様 2 6 2 A . 患者においてがんを治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の態様 2 6 0 A に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【 1 5 9 8 】

態様 2 6 3 A . がんが固形腫瘍を含む、態様 2 6 2 A に記載の方法。

【 1 5 9 9 】

態様 2 6 4 A . 患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の態様 2 6 0 A ~ 2 6 1 A のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【 1 6 0 0 】

態様 2 6 5 A . IL - 2 R 活性について化合物をスクリーニングする方法であって、細胞を、態様 1 A ~ 2 2 7 A のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R リガンド、態様 2 2 8 A ~ 2 5 9 A のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のいずれか 1 つの組み合わせと接触させることであって、細胞が IL - 2 R サブユニットを発現する、接触させることと、細胞を試験化合物と接触させることと、試験化合物の活性を決定することと、を含む、方法。

10

20

30

40

50

【1601】

態様266A．ヒトIL-2受容体を活性化する方法であって、ヒトIL-2受容体を *in vivo* で発現する細胞を、態様1A～227Aのいずれか1つのIL-2R リガンド、ならびに配列番号194～配列番号267、および配列番号904～配列番号1027のいずれか1つのIL-2R cリガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物と接触させることを含む、方法。

【1602】

態様267A．患者におけるヒトIL-2受容体を活性化する方法であって、ヒトIL-2受容体を *in vivo* で発現する細胞を、態様1A～227Aのいずれか1つのIL-2R リガンド、ならびに配列番号194～配列番号267、および配列番号904 10
～配列番号1027のいずれか1つのIL-2R cリガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物と接触させることを含む、方法。

【1603】

態様268A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2受容体シグナル伝達経路が疾患の病因と関連付けられ、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのいずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1604】

態様269A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2受容体の活性化が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのい 20
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1605】

態様270A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2受容体の阻害が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのい 30
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1606】

態様271A患者における疾患を治療する方法であって、IL-2R サブユニットを発現する細胞が疾患の病因と関連付けられ、そのような治療を必要とする患者に、態様1 30
A～227Aのいずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1607】

態様272A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2Rの活性化が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのい 40
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1608】

態様273A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2Rの阻害が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのい 40
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1609】

態様274A．患者における疾患を治療する方法であって、IL-2に対するTreg細胞の感受性の低下が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様1A～227Aのい 50
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または態様228A～259Aのいずれか1つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1610】

態様275A．IL-2R サブユニットを発現する細胞を撮像する方法であって、有効量の態様1A～227Aのい 50
ずれか1つのIL-2R リガンドを含む化合物、または

態様 228A ~ 259A のいずれか 1 つの化合物を患者に投与することを含む、前記方法。

【1611】

態様 276A 患者における疾患の診断方法であって、疾患が IL-2R サブユニットを発現する細胞と関連付けられ、有効量の態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドを含む化合物、または態様 228A ~ 259A のいずれか 1 つに記載の化合物を患者に投与することと、態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドを含む化合物、または態様 228A ~ 259A のいずれか 1 つに記載の化合物の生体分布を決定することと、を含む、方法。

【1612】

態様 277A . 患者における疾患を治療する方法であって、患者由来の生体試料を、態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドまたは態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドを含む化合物と接触させることと、IL-2R リガンドの生体試料の細胞への結合に関連する少なくとも 1 つの特性を決定することと、疾患を有する患者に、少なくとも 1 つの決定された特性に基づいて、態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドを含む化合物を投与することと、を含む、方法。

【1613】

態様 278A . 少なくとも 1 つの特性が、生体試料の細胞における IL-2R サブユニットの発現レベル、IL-2R サブユニットを発現する生体試料の細胞の特徴付け、および/または IL-2R サブユニットを発現する生体試料の細胞の結合親和性 (IC₅₀) を含む、態様 277A に記載の方法。

【1614】

態様 279A . IL-2R サブユニットを発現する細胞に化合物を標的化する方法であって、態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドと、標的化部分、を含む、有効量の化合物を患者に投与することを含む、方法。

【1615】

態様 280A . 細胞傷害性化合物を IL-2R c サブユニットを発現する細胞に送達する方法であって、態様 1A ~ 227A のいずれか 1 つに記載の IL-2R リガンドと、細胞傷害性部分と、を含む、有効量の化合物を患者に投与することを含む、方法。

【1616】

態様 281A . IL-2R サブユニットの結合部位であって、配列番号 1 ~ 163、164 ~ 182、578 ~ 808、および 1028 ~ 1043 のアミノ酸配列を有する IL-2R リガンドの群が、その群内の他の IL-2R リガンドの各々と競合的に結合部位に結合し、配列番号 1044 のアミノ酸配列を有する IL-2R リガンドが、IL-2R リガンドの群と結合部位への結合について競合せず、IL-2 が、結合部位への結合について IL-2R リガンドの群と競合しない、IL-2R サブユニットの結合部位。

【1617】

態様 282A . IL-2R リガンド群の各 IL-2R リガンドが、100 μM 未満の IL-2R サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を有する、態様 281A に記載の結合部位。

【1618】

態様 283A . IL-2R リガンドの群の各 IL-2R リガンドが、100 μM 超の IL-2R c サブユニットに対する結合親和性 (IC₅₀) を有する、態様 281A ~ 282A のいずれか 1 つに記載の結合部位。

【1619】

態様 284A . 配列番号 224 のアミノ酸配列を有する IL-2R c リガンドが、結合部位への結合について IL-2R リガンドの群と競合しない、態様 281A ~ 283A のいずれか 1 つに記載の結合部位。

10

20

30

40

50

【1620】

態様285A・IL-2R リガンド群が、配列番号58、83、142、169、170、および1042のアミノ酸配列を有するIL-2R リガンドを含む、態様281A～284Aのいずれか1つに記載の結合部位。

【1621】

態様1B・IL-2R cリガンドであって、100μM未満のヒトIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示す、IL-2R cリガンド。

【1622】

態様2B・IL-2R cリガンドが5～30アミノ酸を含む、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。

10

【1623】

態様3B・IL-2R cリガンドが、1pM～100μMの範囲のヒトIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1624】

態様4B・IL-2R cリガンドが、0.1μM～50μMの範囲のヒトIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1625】

態様5B・IL-2R cリガンドが、ヒトIL-2R cサブユニットに対して100μM未満の結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

20

【1626】

態様6B・IL-2R cリガンドが、ヒトIL-2R サブユニットおよびヒトIL-2R cサブユニットのそれぞれに対して100μM未満の結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1627】

態様7B・IL-2R cリガンドが、ヒトIL-2R サブユニットに対して100μM超の結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

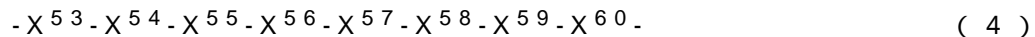
30

【1628】

態様8B・IL-2R cリガンドが、ヒトIL-2R サブユニットに対するIL-2R cリガンドの結合親和性(IC₅₀)よりも少なくとも10倍高い、ヒトIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を示す、態様1B～2Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1629】

態様9B・IL-2R cリガンドが、式(4)のアミノ酸配列(配列番号194)、または式(4a)のアミノ酸配列(配列番号195)を含み、



$-X^{51}-X^{52}-C-X^{53}-X^{54}-X^{55}-X^{56}-X^{57}-X^{58}-X^{59}-X^{60}-C-X^{61}-X^{62}- \quad (4a)$ 40

式中、X⁵¹が、G、I、K、L、Q、R、T、Y、およびVから選択され、X⁵²が、A、D、E、H、I、L、M、R、S、T、V、およびWから選択され、X⁵³が、D、E、F、N、Q、S、およびTから選択され、X⁵⁴が、A、D、E、G、I、M、N、Q、R、S、およびTから選択され、X⁵⁵が、D、E、F、S、T、W、およびYから選択され、X⁵⁶が、D、E、F、G、L、M、N、Q、およびYから選択され、X⁵⁷が、E、G、N、S、およびQから選択され、X⁵⁸が、I、K、M、P、T、およびVから選択され、X⁵⁹が、I、L、M、S、T、およびVから選択され、X⁶⁰が、F、I、およびLから選択され、X⁶¹が、F、T、およびWから選択され、X⁶²が、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、S、V、W、およびYから選択される、態様1B～8Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

50

【 1 6 3 0 】

態様 1 0 B . X ^{5 1} が、 I、 L、 および V から選択される、態様 9 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 1 】

態様 1 1 B . X ^{5 2} が、 S および T から選択される、態様 9 B ~ 1 0 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 2 】

態様 1 2 B . X ^{5 3} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、態様 9 B ~ 1 1 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 3 】

態様 1 3 B . X ^{5 4} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、態様 9 B ~ 1 2 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 4 】

態様 1 4 B . X ^{5 5} が、 F、 W、 および Y から選択される、態様 9 B ~ 1 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 5 】

態様 1 5 B . X ^{5 6} が、 D、 E、 N、 および Q から選択される、態様 9 B ~ 1 4 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 6 】

態様 1 6 B . X ^{5 7} が、 G である、態様 9 B ~ 1 5 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 7 】

態様 1 7 B . X ^{5 8} が、 I および V から選択される、態様 9 B ~ 1 6 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 8 】

態様 1 8 B . X ^{5 9} が、 I、 L、 M、 および V から選択される、態様 9 B ~ 1 7 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 3 9 】

態様 1 9 B . X ^{6 0} が、 F、 I、 および L から選択される、態様 9 B ~ 1 8 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 4 0 】

態様 2 0 B . X ^{6 1} が W である、態様 9 B ~ 1 9 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 4 1 】

態様 2 1 B . X ^{6 2} が、 N および Q から選択される、態様 9 B ~ 2 0 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 4 2 】

態様 2 2 B . X ^{5 1} が、 I、 L、 および V から選択され、 X ^{5 2} が、 S および T から選択され、 X ^{5 3} が、 D、 E、 N、 および Q から選択され、 X ^{5 4} が、 D および N から選択され、 X ^{5 5} が、 F、 W、 および Y から選択され、 X ^{5 6} が、 D、 E、 N、 および Q から選択され、 X ^{5 7} が、 G から選択され、 X ^{5 8} が、 I および V から選択され、 X ^{5 9} が、 I、 L、 M、 および V から選択され、 X ^{6 0} が、 F、 I、 および L から選択され、 X ^{6 1} が、 W であり、 X ^{6 2} が、 N および Q から選択される、態様 9 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 4 3 】

態様 2 3 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 1 9 6 ~ 配列番号 2 1 0 および配列番号 9 0 4 ~ 配列番号 9 1 3 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 9 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 4 4 】

態様 2 4 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 1 9 6 ~ 配列番号 2 1 0 および配列

10

20

30

40

50

番号 904 ~ 配列番号 913 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 23B に記載の IL - 2R c リガンド。

【1645】

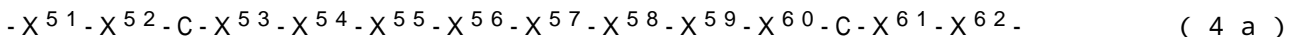
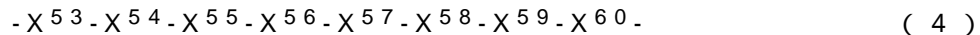
態様 25B . IL - 2R c リガンドが、配列番号 196 ~ 配列番号 210 および配列番号 904 ~ 配列番号 913 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち 1 つ以上を含む、態様 23B に記載の IL - 2R c リガンド。

10

【1646】

態様 26B . IL - 2R c リガンドが、式 (4) のアミノ酸配列 (配列番号 194) 、または式 (4a) のアミノ酸配列 (配列番号 195) を含み、

20



式中、 X^{51} が、アミノ酸から選択され、 X^{52} が、アミノ酸から選択され、 X^{53} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{54} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{55} が、アミノ酸から選択され、 X^{56} が、アミノ酸から選択され、 X^{57} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{58} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{59} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{60} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{61} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{62} が、アミノ酸から選択される、態様 1B ~ 8B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

30

【1647】

態様 27B . X^{51} が、大きな疎水性側鎖および塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{52} が、ヒドロキシル含有側鎖および大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{53} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{54} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{55} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{56} が、極性中性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{57} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{58} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{59} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{60} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{61} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{62} が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 26B に記載の IL - 2R c リガンド。

40

【1648】

態様 28B . X^{51} が、R、K、H、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{52} が、S、T、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{53} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{54} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{55} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{56} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、 X^{57} が、A、G、P、S、および T から選択され、 X^{58} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{59} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{60} が、F、I、

50

L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{61} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{62} が、H、N、Q、S、およびYから選択される、態様26B～27Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1649】

態様29B、 X^{51} が、I、L、およびVから選択される、態様28Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1650】

態様30B、 X^{52} が、SおよびTから選択される、態様28B～29Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1651】

態様31B、 X^{53} が、D、E、およびQから選択される、態様28B～30Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1652】

態様32B、 X^{54} が、D、E、およびNから選択される、態様28B～31Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1653】

態様33B、 X^{55} が、F、Y、およびWから選択される、態様28B～32Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1654】

態様34B、 X^{56} が、D、E、N、およびQから選択される、態様28B～33Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1655】

態様35B、 X^{57} がGである、態様28B～34Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1656】

態様36B、 X^{58} が、IおよびVから選択される、態様28B～35Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1657】

態様37B、 X^{59} が、I、L、M、およびVから選択される、態様28B～36Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1658】

態様38B、 X^{60} が、F、I、およびLから選択される、態様28B～37Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1659】

態様39B、 X^{61} がWである、態様28B～38Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1660】

態様40B、 X^{62} が、NおよびQから選択される、態様28B～39Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1661】

態様41B、 X^{51} が、I、L、およびVから選択され、 X^{52} が、SおよびTから選択され、 X^{53} が、D、E、およびQから選択され、 X^{54} が、D、E、およびNから選択され、 X^{55} が、F、Y、およびWから選択され、 X^{56} が、D、E、N、およびQから選択され、 X^{57} が、Gから選択され、 X^{58} が、IおよびVから選択され、 X^{59} が、I、L、M、およびVから選択され、 X^{60} が、F、I、およびLから選択され、 X^{61} が、Wであり、 X^{62} が、NおよびQから選択される、態様28Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1662】

態様42B、IL-2R cリガンドが、式(5)(配列番号211)または式(5a)(配列番号212)のアミノ酸配列を含み、

10

20

30

40

50

-X⁷³-X⁷⁴-X⁷⁵-X⁷⁶-X⁷⁷-X⁷⁸-X⁷⁹-X⁸⁰- (5)

-X⁷¹-X⁷²-C-X⁷³-X⁷⁴-X⁷⁵-X⁷⁶-X⁷⁷-X⁷⁸-X⁷⁹-X⁸⁰-C-X⁸¹-X⁸²- (5 a)

式中、X⁷¹が、F、G、I、L、P、Q、R、T、およびVから選択され、X⁷²が、A、D、E、I、M、R、S、T、およびVから選択され、X⁷³が、D、E、F、M、N、Q、S、T、V、W、およびYから選択され、X⁷⁴が、D、E、F、G、I、L、M、P、R、S、T、およびVから選択され、X⁷⁵が、F、H、L、W、およびYから選択され、X⁷⁶が、D、E、H、L、N、Q、S、およびTから選択され、X⁷⁷が、G、T、Q、およびEから選択され、X⁷⁸が、I、L、M、Q、およびVから選択され、X⁷⁹が、D、E、N、Q、およびRから選択され、X⁸⁰が、D、F、I、およびLから選択され、X⁸¹が、F、I、L、R、T、W、およびYから選択され、X⁸²が、A、F、G、H、I、L、N、P、Q、S、T、およびWから選択される、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。

10

【1663】

態様43B . X⁷¹が、I、L、およびVから選択される、態様42Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1664】

態様44B . X⁷²が、A、D、E、I、M、およびVから選択される、態様42B~43Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1665】

態様45B . X⁷³が、E、Q、およびNから選択される、態様42B~44Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

20

【1666】

態様46B . X⁷⁴がDおよびEから選択される、態様42B~45Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1667】

態様47B . X⁷⁵が、F、W、およびYから選択される、態様42B~46Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1668】

態様48B . X⁷⁶が、D、E、L、N、およびQから選択される、態様42B~47Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

30

【1669】

態様49B . X⁷⁷がGである、態様42B~48Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1670】

態様50B . X⁷⁸が、I、M、およびVから選択される、態様42B~49Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1671】

態様51B . X⁷⁹が、D、E、Q、およびRから選択される、態様42B~50Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1672】

態様52B . X⁸⁰が、F、I、およびLから選択される、態様42B~51Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

40

【1673】

態様53B . X⁸¹がWである、態様42B~52Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1674】

態様54B . X⁸²が、NおよびQから選択される、態様42B~53Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1675】

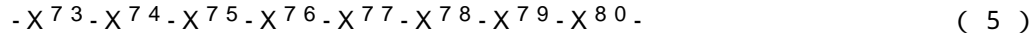
態様55B . X⁷¹が、I、L、およびVから選択され、X⁷²が、A、D、E、I、

50

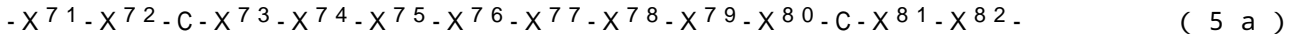
M、およびVから選択され、 X^{73} が、E、Q、およびNから選択され、 X^{74} が、DおよびEから選択され、 X^{75} が、F、W、およびYから選択され、 X^{76} が、D、E、L、N、およびQから選択され、 X^{77} が、Gであり、 X^{78} が、I、M、およびVから選択され、 X^{79} が、D、E、Q、およびRから選択され、 X^{80} が、F、I、およびLから選択され、 X^{81} が、Wであり、 X^{82} が、NおよびQから選択される、態様42Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1676】

態様56B . IL-2R cリガンドが、式(5) (配列番号211)または式(5a) (配列番号212)のアミノ酸配列を含み、



10



式中、 X^{61} が、アミノ酸から選択され、 X^{62} が、アミノ酸から選択され、 X^{63} が、アミノ酸から選択され、 X^{64} が、アミノ酸から選択され、 X^{65} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{66} が、アミノ酸から選択され、 X^{67} が、小さな疎水性側鎖から選択され、 X^{68} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{69} が、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{70} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{71} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{72} が、アミノ酸から選択される、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1677】

20

態様57B . X^{71} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{72} が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{73} が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{74} が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{75} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{76} が、酸性側鎖、ヒドロキシル含有側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{77} が、小さな疎水性側鎖から選択され、 X^{78} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{79} が、塩基性側鎖、酸性側鎖、または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{80} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{81} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{82} が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様56Bに記載のIL-2R cリガンド。

30

【1678】

態様58B . X^{71} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{72} が、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{73} が、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{74} が、D、E、S、T、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{75} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{76} が、D、E、S、T、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{77} が、A、G、P、S、およびTから選択され、 X^{78} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{79} が、R、K、H、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され、 X^{80} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{81} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、 X^{82} が、H、N、Q、S、T、およびYから選択される、態様56B~57Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

40

【1679】

態様59B . X^{71} が、I、L、およびVから選択される、態様58Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1680】

態様60B . X^{72} が、D、E、I、M、およびVから選択される、態様58B~59Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1681】

50

態様 6 1 B . $X^{7 3}$ が、E、N、および Q から選択される、態様 5 8 B ~ 6 0 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 2 】

態様 6 2 B . $X^{7 4}$ が D および E から選択される、態様 5 8 B ~ 6 1 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 3 】

態様 6 3 B . $X^{7 5}$ が、F、W、および Y から選択される、態様 5 8 B ~ 6 2 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 4 】

態様 6 4 B . $X^{7 6}$ が、D、E、および N から選択される、態様 5 8 B ~ 6 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

10

【 1 6 8 5 】

態様 6 5 B . $X^{7 7}$ が G から選択される、態様 5 8 B ~ 6 4 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 6 】

態様 6 6 B . $X^{7 8}$ が、I、M、および V から選択される、態様 5 8 B ~ 6 5 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 7 】

態様 6 7 B . $X^{7 9}$ が、D、E、N、Q、および R から選択される、態様 5 8 B ~ 6 6 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

20

【 1 6 8 8 】

態様 6 8 B . $X^{8 0}$ が、F、I、および L から選択される、態様 5 8 B ~ 6 7 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 8 9 】

態様 6 9 B . $X^{8 1}$ が W である、態様 5 8 B ~ 6 8 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 9 0 】

態様 7 0 B . $X^{8 2}$ が、N および Q から選択される、態様 5 8 B ~ 6 9 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 9 1 】

30

態様 7 1 B . $X^{7 1}$ が、I、L、および V から選択され、 $X^{7 2}$ が、D、E、I、M、および V から選択され、 $X^{7 3}$ が、E、N、および Q から選択され、 $X^{7 4}$ が、D および E から選択され、 $X^{7 5}$ が、F、W、および Y から選択され、 $X^{7 6}$ が、D、E、および N から選択され、 $X^{7 7}$ が、G から選択され、 $X^{7 8}$ が、I、M、および V から選択され、 $X^{7 9}$ が、D、E、N、Q、および R から選択され、 $X^{8 0}$ が、F、I、および L から選択され、 $X^{8 1}$ が、W であり、 $X^{8 2}$ が、N および Q から選択される、態様 5 8 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 9 2 】

態様 7 2 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 および配列番号 9 1 4 ~ 配列番号 9 2 0 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 5 6 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

40

【 1 6 9 3 】

態様 7 3 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 および配列番号 9 1 4 ~ 配列番号 9 2 0 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 7 2 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 6 9 4 】

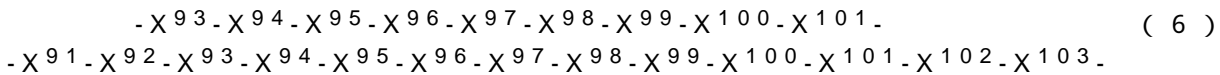
態様 7 4 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 3 ~ 配列番号 2 3 3 および配列番号 9 1 4 ~ 配列番号 9 2 0 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P

50

)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む、態様72Bに記載のIL-2R cリガンド。 10

【1695】

態様75B. IL-2R cリガンドが、式(6)(配列番号234)または式(6a)(配列番号235)のアミノ酸配列を含み、



(6a)

式中、 X^{91} が、C、D、E、およびLから選択され、 X^{92} が、C、L、M、R、S、V、およびWから選択され、 X^{93} が、C、D、F、P、およびRから選択され、 X^{94} が、A、D、L、Q、S、およびWから選択され、 X^{95} が、D、E、F、L、およびVから選択され、 X^{96} が、A、D、E、F、G、K、Q、およびSから選択され、 X^{97} が、E、L、M、およびWから選択され、 X^{98} が、G、I、L、W、およびYから選択され、 X^{99} が、E、I、R、T、およびVから選択され、 X^{100} が、Wであり、 X^{101} が、C、A、I、L、P、およびVから選択され、 X^{102} が、C、D、G、Hから選択され、 X^{103} が、C、D、E、H、S、およびTから選択される、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。 20

【1696】

態様76B. X^{91} が、DおよびEから選択される、態様75Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1697】

態様77B. X^{92} が、L、M、R、S、V、およびWから選択される、態様75B~76Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。 30

【1698】

態様78B. X^{93} がDおよびFから選択される、態様75B~77Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。

【1699】

態様79B. X^{94} がSである、態様75B~78Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。

【1700】

態様80B. X^{95} が、DおよびEから選択される、態様75B~79Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。 40

【1701】

態様81B. X^{96} が、DおよびEから選択される、態様75B~80Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。

【1702】

態様82B. X^{97} が、L、M、およびWから選択される、態様75B~81Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。

【1703】

態様83B. X^{98} がGである、態様75B~82Bのいずれか一つに記載のIL-2R cリガンド。 50

【 1704 】

態様 84B . X^{99} が E である、態様 75B ~ 83B のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1705 】

態様 85B . X^{100} が W である、態様 75B ~ 84B のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1706 】

態様 86B . X^{101} が、I、L、および V から選択される、態様 75B ~ 85B のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1707 】

態様 87B . X^{102} が、D および G から選択される、態様 75B ~ 86B のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1708 】

態様 88B . X^{103} が、S および T から選択される、態様 75B ~ 87B のいずれか 1 つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1709 】

態様 89B . X^{91} が、D および E から選択され、 X^{92} が、L、M、R、S、V、および W から選択され、 X^{93} が、D および F から選択され、 X^{94} が、S であり、 X^{95} が、D および E から選択され、 X^{96} が、D および E から選択され、 X^{97} が、L、M、および W から選択され、 X^{98} が、G であり、 X^{99} が、E であり、 X^{100} が、W であり、 X^{101} が、I、L、および V から選択され、 X^{102} が、D および G から選択され、 X^{103} が、S および T から選択される、態様 75B に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1710 】

態様 90B . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 75B に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1711 】

態様 91B . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 90B に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1712 】

態様 92B . IL - 2 R c リガンドが、配列番号 236 ~ 配列番号 245 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 90B に記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1713 】

態様 93B . IL - 2 R c リガンドが、式 (6) (配列番号 234) または式 (6a) (配列番号 235) のアミノ酸配列を含み、

10

20

30

40

50

-X⁹³-X⁹⁴-X⁹⁵-X⁹⁶-X⁹⁷-X⁹⁸-X⁹⁹-X¹⁰⁰-X¹⁰¹. (6)

-X⁹¹-X⁹²-X⁹³-X⁹⁴-X⁹⁵-X⁹⁶-X⁹⁷-X⁹⁸-X⁹⁹-X¹⁰⁰-X¹⁰¹-X¹⁰²-X¹⁰³. (6a)

式中、X⁹¹が、酸性側鎖を含むアミノ酸またはシステインから選択され、X⁹²が、アミノ酸から選択され、X⁹³が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁴が、アミノ酸から選択され、X⁹⁵が、アミノ酸から選択され、X⁹⁶が、アミノ酸から選択され、X⁹⁷が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁸が、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁹が、アミノ酸から選択され、X¹⁰⁰が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰¹が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰²が、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択され、X¹⁰³が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖またはシステインを含むアミノ酸から選択される、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。

10

【1714】

態様94B . X⁹¹が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹²が、アミノ酸から選択され、X⁹³が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁴が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁵が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁶が、アミノ酸から選択され、X⁹⁷が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁸が、小さな疎水性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X⁹⁹が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰⁰が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰¹が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰²が、小さな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁰³が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様93Bに記載のIL-2R cリガンド。

20

【1715】

態様95B . X⁹¹が、DおよびEから選択され、X⁹²が、アミノ酸から選択され、X⁹³が、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X⁹⁴が、D、E、S、およびTから選択され、X⁹⁵が、DおよびEから選択され、X⁹⁶が、アミノ酸から選択され、X⁹⁷が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X⁹⁸が、A、G、P、S、T、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X⁹⁹が、D、E、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X¹⁰⁰が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X¹⁰¹が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択され、X¹⁰²が、D、E、A、G、P、S、およびTから選択され、X¹⁰³が、D、E、S、およびTから選択される、態様93B~94Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

30

【1716】

態様96B . X⁹¹が、DおよびEから選択される、態様95Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1717】

態様97B . X⁹²がアミノ酸から選択される、態様95B~96Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

40

【1718】

態様98B . X⁹³がDおよびFから選択される、態様95B~97Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1719】

態様99B . X⁹⁴がSである、態様95B~98Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1720】

態様100B . X⁹⁵が、DおよびEから選択される、態様95B~99Bのいずれか

50

1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1721】

態様101B・X⁹⁶がアミノ酸から選択される、態様95B～100Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1722】

態様102B・X⁹⁷が、L、M、およびWから選択される、態様95B～101Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1723】

態様103B・X⁹⁸がGである、態様95B～102Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1724】

態様104B・X⁹⁹がEである、態様95B～103Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1725】

態様105B・X¹⁰⁰がWである、態様95B～104Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1726】

態様106B・X¹⁰¹が、I、L、およびVから選択される、態様95B～105Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1727】

態様107B・X¹⁰²が、DおよびGから選択される、態様95B～106Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1728】

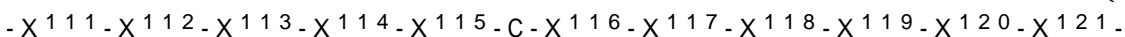
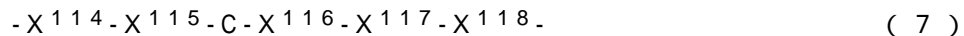
態様108B・X¹⁰³が、SおよびTから選択される、態様95B～107Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1729】

態様109B・X⁹¹が、DおよびEから選択され、X⁹²が、アミノ酸から選択され、X⁹³が、DおよびFから選択され、X⁹⁴が、Sであり、X⁹⁵が、DおよびEから選択され、X⁹⁶が、アミノ酸から選択され、X⁹⁷が、L、M、およびWから選択され、X⁹⁸が、Gであり、X⁹⁹が、Eであり、X¹⁰⁰が、Wであり、X¹⁰¹が、I、L、およびVから選択され、X¹⁰²が、DおよびGから選択され、X¹⁰³が、SおよびTから選択される、態様95Bに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1730】

態様110B・I L - 2 R cリガンドが、式(7)(配列番号246)または式(7a)(配列番号247)のアミノ酸配列を含み、



(7a)

式中、X¹¹¹が、D、G、I、およびQから選択され、X¹¹²が、D、I、およびLから選択され、X¹¹³が、G、L、M、Q、R、S、およびYから選択され、X¹¹⁴が、D、E、G、L、S、T、およびYから選択され、X¹¹⁵が、E、L、P、およびQから選択され、X¹¹⁶が、D、E、K、L、S、およびTから選択され、X¹¹⁷が、D、F、S、およびWから選択され、X¹¹⁸が、F、N、W、およびYから選択され、X¹¹⁹が、F、I、L、R、およびWから選択され、X¹²⁰が、A、E、L、およびSから選択され、X¹²¹が、H、L、K、N、Q、およびVから選択される、態様110Bに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1731】

態様111B・X¹¹¹が、DおよびQから選択される、態様110Bに記載の I L - 2 R cリガンド。

【1732】

10

20

30

40

50

態様 1 1 2 B . X^{1 1 2} が、I および L から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 1 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 3 3 】

態様 1 1 3 B . X^{1 1 3} が、G、L、M、R、S、および Y から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 2 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 3 4 】

態様 1 1 4 B . X^{1 1 4} が L である、態様 1 1 0 B ~ 1 1 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 3 5 】

態様 1 1 5 B . X^{1 1 5} が、E および Q から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 4 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。 10

【 1 7 3 6 】

態様 1 1 6 B . X^{1 1 6} が、D および E から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 5 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 3 7 】

態様 1 1 7 B . X^{1 1 7} が、F および W から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 6 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 3 8 】

態様 1 1 8 B . X^{1 1 8} が、F、W、および Y から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 7 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。 20

【 1 7 3 9 】

態様 1 1 9 B . X^{1 1 9} が、F、I、および L から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 1 8 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 4 0 】

態様 1 2 0 B . X^{1 2 0} が S である、態様 1 1 0 B ~ 1 1 9 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 4 1 】

態様 1 2 1 B . X^{1 2 1} が、N および Q から選択される、態様 1 1 0 B ~ 1 2 0 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 4 2 】

態様 1 2 2 B . X^{1 1 1} が、D および Q から選択され、X^{1 1 2} が、I および L から選択され、X^{1 1 3} が、G、L、M、R、S、および Y から選択され、X^{1 1 4} が、L であり、X^{1 1 5} が、E および Q から選択され、X^{1 1 6} が、D および E から選択され、X^{1 1 7} が、F および W から選択され、X^{1 1 8} が、F、W、および Y から選択され、X^{1 1 9} が、F、I、および L から選択され、X^{1 2 0} が、S であり、X^{1 2 1} が、N および Q から選択される、態様 1 1 0 B に記載の I L - 2 R c リガンド。 30

【 1 7 4 3 】

態様 1 2 3 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 4 8 ~ 配列番号 2 5 4 および配列番号 9 2 1 ~ 配列番号 9 2 2 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1 1 0 B に記載の I L - 2 R c リガンド。 40

【 1 7 4 4 】

態様 1 2 4 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 4 8 ~ 配列番号 2 5 4 および配列番号 9 2 1 ~ 配列番号 9 2 2 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 1 2 3 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 4 5 】

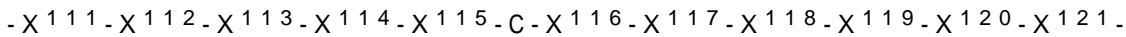
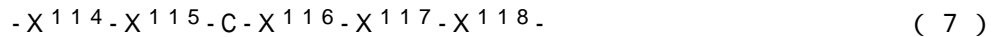
態様 1 2 5 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 4 8 ~ 配列番号 2 5 4 および配列番号 9 2 1 ~ 配列番号 9 2 2 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸 50

；セリン（S）、トレオニン（T）、またはチロシン（Y）を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸（D）、またはグルタミン酸（E）を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン（H）、アスパラギン（N）、グルタミン（Q）、セリン（S）、トレオニン（T）、またはチロシン（Y）を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン（R）、リジン（K）、またはヒスチジン（H）を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、またはトリプトファン（W）を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン（F）、ヒスチジン（H）、トリプトファン（W）、またはチロシン（Y）を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む、態様 1 2 3 B に記載の IL - 2 R c リガンド。

10

【1746】

態様 1 2 6 B . IL - 2 R c リガンドが、式 (7) (配列番号 2 4 6) または式 (7 a) (配列番号 2 4 7) のアミノ酸配列を含み、



(7 a)

式中、 X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{115} が、アミノ酸から選択され、 X^{116} が、アミノ酸から選択され、 X^{117} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{118} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{119} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、アミノ酸から選択される、態様 1 B に記載の IL - 2 R c リガンド。

20

【1747】

態様 1 2 7 B . X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、大きな疎水性側鎖または酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、酸性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{115} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{116} が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{117} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{118} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{119} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 2 5 B に記載の IL - 2 R c リガンド。

30

【1748】

態様 1 2 8 B . X^{111} が、アミノ酸から選択され、 X^{112} が、D、E、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{113} が、アミノ酸から選択され、 X^{114} が、D、E、S、T、および Y から選択され、 X^{115} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{116} が、D および E から選択され、 X^{117} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{118} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{119} が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、 X^{120} が、アミノ酸から選択され、 X^{121} が、H、N、Q、S、T、および Y から選択される、態様 1 2 6 B ~ 1 2 7 B のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

40

【1749】

態様 1 2 9 B . X^{111} がアミノ酸から選択される、態様 1 2 8 B に記載の IL - 2 R c リガンド。

【1750】

態様 1 3 0 B . X^{112} が、I および L から選択される、態様 1 2 8 B ~ 1 2 9 B のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【1751】

態様 1 3 1 B . X^{113} がアミノ酸から選択される、態様 1 2 8 B ~ 1 3 0 B のいずれ

50

か1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1752】

態様132B・X¹¹⁴が、D、E、およびSから選択される、態様128B~131Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1753】

態様133B・X¹¹⁵がLである、態様128B~132Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1754】

態様134B・X¹¹⁶が、DおよびEから選択される、態様128B~133Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1755】

態様135B・X¹¹⁷が、FおよびWから選択される、態様128B~134Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1756】

態様136B・X¹¹⁸が、F、W、およびYから選択される、態様128B~135Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1757】

態様137B・X¹¹⁹が、F、I、およびLから選択される、態様128B~136Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1758】

態様138B・X¹²⁰がアミノ酸から選択される、態様128B~137Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1759】

態様139B・X¹²¹が、QおよびNから選択される、態様128B~138Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1760】

態様140B・X¹¹¹が、アミノ酸から選択され、X¹¹²が、IおよびLから選択され、X¹¹³が、アミノ酸から選択され、X¹¹⁴が、D、E、およびSから選択され、X¹¹⁵が、Lから選択され、X¹¹⁶が、DおよびEから選択され、X¹¹⁷が、FおよびWから選択され、X¹¹⁸が、F、W、およびYから選択され、X¹¹⁹が、F、I、およびLから選択され、X¹²⁰が、アミノ酸から選択され、X¹²¹が、QおよびNから選択される、態様128Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1761】

態様141B・IL-2R cリガンドが、配列番号255~配列番号267および配列番号923~配列番号930のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様126Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1762】

態様142B・IL-2R cリガンドが、配列番号255~配列番号264および配列番号923~配列番号930のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様141Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1763】

態様143B・IL-2R cリガンドが、配列番号255~配列番号264および配列番号923~配列番号930のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；

10

20

30

40

50

アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 1 4 1 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 6 4 】

態様 1 4 4 B . I L - 2 R c リガンドが、式 (8) のアミノ酸配列 (配列番号 9 3 1) を含み、

-C-X¹³¹-X¹³²-X¹³³-X¹³⁴-X¹³⁵-X¹³⁶-X¹³⁷-X¹³⁸-X¹³⁹-X¹⁴⁰-X¹⁴¹-X¹⁴²-C- 10
(8)

式中、X¹³¹ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³² が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³³ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³⁴ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³⁵ が、塩基性側鎖および酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³⁶ が、アミノ酸から選択され、X¹³⁷ が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³⁸ が、酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹³⁹ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁴⁰ が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁴¹ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁴² が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 20
B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 6 5 】

態様 1 4 5 B . X¹³¹ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹³² が、F、I、L、V、Y、および W から選択され、X¹³³ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹³⁴ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹³⁵ が、R、K、H、D、E、N、および Q から選択され、X¹³⁶ が、アミノ酸から選択され、X¹³⁷ が、A、G、P、S、および T から選択され、X¹³⁸ が、D、E、N、および Q から選択され、X¹³⁹ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹⁴⁰ が、A、G、P、S、および T から選択され、X¹⁴¹ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹⁴² が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択される、態様 1 4 4 B に記載の I L - 2 R c リガンド。 30

【 1 7 6 6 】

態様 1 4 6 B . X¹³¹ が、G、G、A、E、F、G、L、および Y から選択され、X¹³² が、I、S、N、L、I、および V から選択され、X¹³³ が、A、M、L、Y、R、M、A、Y、および I から選択され、X¹³⁴ が、Y、L、H、T、Y、F、K から選択され、X¹³⁵ が、R、Q、D、G、P、Y、L、I、K、および E から選択され、X¹³⁶ が、S、G、T、I、F、Q、R、H、N、および L から選択され、X¹³⁷ が、G、P、Q、T、D、G、N、および K から選択され、X¹³⁸ が、E、D、K、F、T から選択され、X¹³⁹ が、F、R、Y、V、L、および A から選択され、X¹⁴⁰ が、T、W、N、E、D、S、T、および L から選択され、X¹⁴¹ が、M、W、Y、F、A、および I から選択され、X¹⁴² が、I、V、Y、L、Y、I、および E から選択される、態様 1 4 4 B ~ 1 4 5 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。 40

【 1 7 6 7 】

態様 1 4 7 B . X¹³¹ が、F および Y から選択される、態様 1 4 6 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 6 8 】

態様 1 4 8 B . X¹³² が、I、V、および L から選択される、態様 1 4 6 B ~ 1 4 7 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 7 6 9 】

態様 1 4 9 B . X¹³² が I である、態様 1 4 6 B ~ 1 4 7 B のいずれか 1 つに記載の 50

IL - 2R cリガンド。

【1770】

態様150B・X¹³³が、M、L、Y、およびIから選択される、態様146B～149Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1771】

態様151B・X¹³⁴が、F、H、およびYから選択される、態様146B～150Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1772】

態様152B・X¹³⁴がYである、態様146B～150Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1773】

態様153B・X¹³⁵がR、K、D、およびEから選択される、態様146B～152Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1774】

態様154B・X¹³⁵がRである、態様146B～152Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1775】

態様155B・X¹³⁶がアミノ酸から選択される、態様146B～154Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1776】

態様156B・X¹³⁷がGである、態様146B～155Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1777】

態様157B・X¹³⁸が、DおよびEから選択される、態様146B～156Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1778】

態様158B・X¹³⁸がEである、態様146B～156Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1779】

態様159B・X¹³⁹が、F、Y、およびWから選択される、態様146B～158Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1780】

態様160B・X¹³⁹がFである、態様146B～158Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1781】

態様161B・X¹⁴⁰が、SおよびTから選択される、態様146B～160Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1782】

態様162B・X¹⁴¹が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択される、態様146B～161Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1783】

態様163B・X¹⁴¹がYである、態様146B～161Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1784】

態様164B・X¹⁴²が、I、L、M、V、およびYから選択される、態様146B～163Bのいずれか1つに記載のIL - 2R cリガンド。

【1785】

態様165B・X¹³¹が、FおよびYから選択され、X¹³²がIであり、X¹³³がM、L、Y、およびIから選択され、X¹³⁴がYであり、X¹³⁵がRであり、X¹³⁶が、アミノ酸から選択され、X¹³⁷がGであり、X¹³⁸がEであり、X¹³⁹がFで

10

20

30

40

50

あり、 X^{140} が、SおよびTから選択され、 X^{141} がYであり、 X^{142} が、F、I、L、M、V、Y、およびWから選択される、態様146Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1786】

態様166B、 X^{131} がFであり、 X^{132} がIであり、 X^{134} がYであり、 X^{125} がRであり、 X^{137} がGであり、 X^{138} がEであり、 X^{139} がFであり、 X^{141} がYである、態様146Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1787】

態様167B、IL-2R cリガンドが、配列番号265～配列番号267および配列番号932～配列番号940のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様144Bに記載のIL-2R cリガンド。

10

【1788】

態様168B、IL-2R cリガンドが、配列番号265～配列番号267および配列番号932～配列番号940のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様167Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1789】

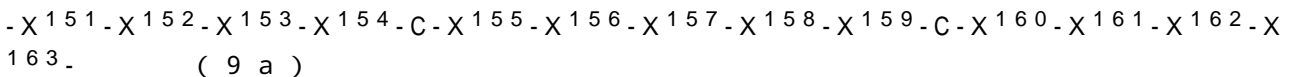
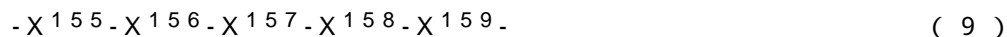
態様169B、IL-2R cリガンドが、配列番号265～配列番号267および配列番号932～配列番号940のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレオニン(T)を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸(D)、またはグルタミン酸(E)を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、セリン(S)、トレオニン(T)、またはチロシン(Y)を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン(R)、リジン(K)、またはヒスチジン(H)を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、またはトリプトファン(W)を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン(F)、ヒスチジン(H)、トリプトファン(W)、またはチロシン(Y)を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうち1つ以上を含む、態様167Bに記載のIL-2R cリガンド。

20

30

【1790】

態様170B、IL-2R cリガンドが、式(9)のアミノ酸配列(配列番号941)、または式(9a)のアミノ酸配列(配列番号942)を含み、



式中、 X^{151} が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{152} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{153} が、酸性または極性中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{154} が、塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{155} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{156} が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{157} が、小さな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{158} が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{159} が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{160} が、小さな疎水性側鎖またはヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{161} が、アミノ酸から選択され、 X^{162} が、大きな疎水性側鎖または塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、 X^{163} が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様1Bに記載のIL-2R cリガンド。

40

【1791】

50

態様 171B . X¹⁵¹ が、A、G、P、S、および T から選択され、X¹⁵² が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹⁵³ が、D、E、N、および Q から選択され、X¹⁵⁴ が、H、K、および R から選択され、X¹⁵⁵ が、F、I、L、M、V、Y、および W から選択され、X¹⁵⁶ が、A、G、P、S、T、および Y から選択され、X¹⁵⁷ が、A、G、P、S、および T から選択され、X¹⁵⁸ が、A、G、P、S、T、および Y から選択され、X¹⁵⁹ が、A、G、P、S、T、および Y から選択され、X¹⁶⁰ が、A、G、P、S、T、および Y から選択され、X¹⁶¹ が、アミノ酸から選択され、X¹⁶² が、F、I、L、M、V、Y、W、R、K、および H から選択され、X¹⁶³ が、F、I、L、M、V、および W から選択される、態様 170B に記載の IL - 2R c リガンド。

10

【1792】

態様 172B . X¹⁵¹ が、K、M、N、および K から選択され、X¹⁵² が、M、L、および Y から選択され、X¹⁵³ が、N、Y、および L から選択され、X¹⁵⁴ が K であり、X¹⁵⁵ が、A、W、R、Y、および N から選択され、X¹⁵⁶ が、T、N、および S から選択され、X¹⁵⁷ が、P および A から選択され、X¹⁵⁸ が、S、R、F、および L から選択され、X¹⁵⁹ が、Q、S、E、および T から選択され、X¹⁶⁰ が、S、Q、および A から選択され、X¹⁶¹ が、V、S、G、L、および N から選択され、X¹⁶² が、I、K、R、および V から選択され、X¹⁶³ が、F および L から選択される、態様 170B ~ 171B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1793】

態様 173B . X¹⁵¹ が、S および T から選択される、態様 172B に記載の IL - 2R c リガンド。

20

【1794】

態様 174B . X¹⁵² が、L および M から選択される、態様 172B ~ 173B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1795】

態様 175B . X¹⁵² が L である、態様 172B ~ 173B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1796】

態様 176B . X¹⁵³ が N である、態様 172B ~ 175B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

30

【1797】

態様 177B . X¹⁵⁴ が K である、態様 172B ~ 176B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1798】

態様 178B . X¹⁵⁵ が、W および Y から選択される、態様 172B ~ 177B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1799】

態様 179B . X¹⁵⁶ が、S および T から選択される、態様 172B ~ 178B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

40

【1800】

態様 180B . X¹⁵⁶ が S である、態様 172B ~ 178B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1801】

態様 181B . X¹⁵⁷ が P である、態様 172B ~ 180B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1802】

態様 182B . X¹⁵⁸ が S である、態様 172B ~ 181B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンド。

【1803】

50

態様 183B・X¹⁵⁹が、SおよびTから選択される、態様 172B～182Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1804】

態様 184B・X¹⁵⁹がSである、態様 172B～182Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1805】

態様 185B・X¹⁶⁰がSである、態様 172B～183Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1806】

態様 186B・X¹⁶¹がアミノ酸から選択される、態様 172B～184Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。 10

【1807】

態様 187B・X¹⁶²が、I、V、R、およびKから選択される、態様 172B～185Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1808】

態様 188B・X¹⁶²が、IおよびVから選択される、態様 172B～185Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1809】

態様 189B・X¹⁶²が、RおよびKから選択される、態様 172B～185Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。 20

【1810】

態様 190B・X¹⁶³が、FおよびLから選択される、態様 172B～186Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1811】

態様 191B・X¹⁶³がLである、態様 172B～186Bのいずれか1つに記載のIL-2R cリガンド。

【1812】

態様 192B・X¹⁵¹が、SおよびTから選択され、X¹⁵²がLであり、X¹⁵³がNであり、X¹⁵⁴がKであり、X¹⁵⁵が、WおよびYから選択され、X¹⁵⁶がSであり、X¹⁵⁷がPであり、X¹⁵⁸がSであり、X¹⁵⁹がSであり、X¹⁶⁰が、S、Tであり、X¹⁶¹が、アミノ酸から選択され、X¹⁶²がIであり、X¹⁶³がFである、態様 172Bに記載のIL-2R cリガンド。 30

【1813】

態様 193B・X¹⁵²がLであり、X¹⁵³がNであり、X¹⁵⁴がKであり、X¹⁵⁶がSであり、X¹⁵⁷がPであり、X¹⁵⁸がSであり、X¹⁵⁹がSであり、X¹⁶⁰がSであり、X¹⁶²がIであり、X¹⁶³がFである、態様 172Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1814】

態様 194B・IL-2R cリガンドが、配列番号943～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 170Bに記載のIL-2R cリガンド。 40

【1815】

態様 195B・IL-2R cリガンドが、配列番号943～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N末端上、C末端上、またはN末端とC末端の両方上のアミノ酸-G-G-で終端する、態様 194Bに記載のIL-2R cリガンド。

【1816】

態様 196B・IL-2R cリガンドが、配列番号943～配列番号948のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン(A)、グリシン(G)、プロリン(P)、セリン(S)、またはトレ 50

オニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸 ; セリン (S) 、トレオニン (T) 、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸 ; アスパラギン酸 (D) 、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸 ; ヒスチジン (H) 、アスパラギン (N) 、グルタミン (Q) 、セリン (S) 、トレオニン (T) 、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸 ; アルギニン (R) 、リジン (K) 、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸 ; イソロイシン (I) 、ロイシン (L) 、メチオニン (M) 、バリン (V) 、フェニルアラニン (F) 、チロシン (Y) 、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸 ; ならびにフェニルアラニン (F) 、ヒスチジン (H) 、トリプトファン (W) 、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの一つ以上を含む、態様 194 B に記載の IL - 2 R c リガンド。 10

【 1817 】

態様 197 B . IL - 2 R c リガンドが、式 (12) のアミノ酸配列 (配列番号 949) を含み、
 - X¹⁷¹ - X¹⁷² - X¹⁷³ - X¹⁷⁴ - X¹⁷⁵ - C - X¹⁷⁶ - X¹⁷⁷ - X¹⁷⁸ - X¹⁷⁹ - X¹⁸⁰ - X¹⁸¹ - X¹⁸² - X¹⁸³ - C - X¹⁸⁴ - X¹⁸⁵ - X¹⁸⁶ - X¹⁸⁷ - X¹⁸⁸ - (12)

式中、X¹⁷¹ が、塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷² が、ヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷³ が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁴ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁵ が、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁶ が、酸性側鎖または極性 / 中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁷ が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁸ が、大きな疎水性側鎖または芳香族側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁷⁹ が、酸性側鎖または極性 / 中性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁸⁰ が G であり、X¹⁸¹ が V であり、X¹⁸² が E であり、X¹⁸³ が L であり、X¹⁸⁴ が W であり、X¹⁸⁵ が、大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され、X¹⁸⁶ が E であり、X¹⁸⁷ が、アミノ酸から選択され、X¹⁸⁸ が、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択される、態様 1 B に記載の IL - 2 R c リガンド。 20

【 1818 】

態様 198 B . X¹⁷¹ が、H、K、および R から選択され、X¹⁷² が、S、T、および Y から選択され、X¹⁷³ が、D、E、F、I、および V から選択され、X¹⁷⁴ が、I および V から選択され、X¹⁷⁵ が、E、I、L、M、および V から選択され、X¹⁷⁶ が、D および E から選択され、X¹⁷⁷ が、D および E から選択され、X¹⁷⁸ が、F および W から選択され、X¹⁷⁹ が、D、E、N、および Q から選択され、X¹⁸⁰ が G であり、X¹⁸¹ が V であり、X¹⁸² が、D および E から選択され、X¹⁸³ が L であり、X¹⁸⁴ が W であり、X¹⁸⁵ が、I、L、Q、および V から選択され、X¹⁸⁶ が、D および E から選択され、X¹⁸⁷ が、A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、および Y から選択され、X¹⁸⁸ が、D、E、N、および Q から選択される、態様 196 B に記載の IL - 2 R c リガンド。 30

【 1819 】

態様 199 B . X¹⁷¹ が、H、K、および R から選択される、態様 198 B に記載の IL - 2 R c リガンド。 40

【 1820 】

態様 200 B . X¹⁷² は、S、T、および Y から選択される、態様 198 B ~ 199 B のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1821 】

態様 201 B . X¹⁷³ が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 198 B ~ 200 B のいずれか一つに記載の IL - 2 R c リガンド。

【 1822 】

態様 202 B . X¹⁷³ が、D および E から選択される、態様 198 B ~ 200 B のい 50

ずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1823】

態様 203B・X¹⁷³が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様 198B～200Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1824】

態様 204B・X¹⁷⁴が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様 198B～203Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1825】

態様 205B・X¹⁷⁴がVである、態様 198B～203Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1826】

態様 206B・X¹⁷⁵が、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様 198B～205Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1827】

態様 207B・X¹⁷⁵が、DおよびEから選択される、態様 198B～205Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1828】

態様 208B・X¹⁷⁵が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様 198B～205Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1829】

態様 209B・X¹⁷⁶が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択される、態様 198B～208Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1830】

態様 210B・X¹⁷⁶が、EおよびQから選択される、態様 198B～208Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1831】

態様 211B・X¹⁷⁷が、DおよびEから選択される、態様 198B～210Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1832】

態様 212B・X¹⁷⁸が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択される、態様 198B～211Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1833】

態様 213B・X¹⁷⁸が、F、H、W、およびYから選択される、態様 198B～211Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1834】

態様 214B・X¹⁷⁸がWである、態様 198B～211Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1835】

態様 215B・X¹⁷⁹が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択される、態様 198B～214Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1836】

態様 216B・X¹⁷⁹が、D、E、およびQから選択される、態様 198B～214Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1837】

態様 217B・X¹⁸⁰がGである、態様 198B～216Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1838】

態様 218B・X¹⁸¹がVである、態様 198B～217Bのいずれか1つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【1839】

10

20

30

40

50

態様 2 1 9 B . X ^{1 8 2} が E である、態様 1 9 8 B ~ 2 1 8 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 0 】

態様 2 2 0 B . X ^{1 8 3} が L である、態様 1 9 8 B ~ 2 1 9 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 1 】

態様 2 2 1 B . X ^{1 8 4} が W である、態様 1 9 8 B ~ 2 2 0 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 2 】

態様 2 2 2 B . X ^{1 8 5} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択される、態様 1 9 8 B ~ 2 2 1 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

10

【 1 8 4 3 】

態様 2 2 3 B . X ^{1 8 5} が L である、態様 1 9 8 B ~ 2 2 1 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 4 】

態様 2 2 4 B . X ^{1 8 6} が E である、態様 1 9 8 B ~ 2 2 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 5 】

態様 2 2 5 B . X ^{1 8 7} がアミノ酸から選択される、態様 1 9 8 B ~ 2 2 4 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

20

【 1 8 4 6 】

態様 2 2 6 B . X ^{1 8 8} が、D および E から選択される、態様 1 9 8 B ~ 2 2 5 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 4 7 】

態様 2 2 7 B . X ^{1 7 1} が、H、K、および R から選択され、X ^{1 7 2} が、S、T、および Y から選択され、X ^{1 7 3} が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 4} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 5} が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 6} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、X ^{1 7 7} が、D および E から選択され、X ^{1 7 8} が、F、H、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 9} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、X ^{1 8 0} が G であり、X ^{1 8 1} が V であり、X ^{1 8 2} が E であり、X ^{1 8 3} が L であり、X ^{1 8 4} が W から選択され、X ^{1 8 5} が、F、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 8 6} が E であり、X ^{1 8 7} が、アミノ酸から選択され、X ^{1 8 8} が、D および E から選択される、態様 1 9 8 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

30

【 1 8 4 8 】

態様 2 2 8 B . X ^{1 7 1} が、H、K、および R から選択され、X ^{1 7 2} が、S、T、および Y から選択され、X ^{1 7 3} が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 4} が V であり、X ^{1 7 5} が、D、E、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 7 6} が、D、E、H、N、Q、S、T、および Y から選択され、X ^{1 7 7} が、E および Q から選択され、X ^{1 7 8} が、D および E から選択され、X ^{1 7 9} が、D、E、および Q から選択され、X ^{1 8 0} が G であり、X ^{1 8 1} が V であり、X ^{1 8 2} が E であり、X ^{1 8 3} が L であり、X ^{1 8 4} が W であり、X ^{1 8 5} が、F、I、L、M、V、W、および Y から選択され、X ^{1 8 6} が E であり、X ^{1 8 7} が、アミノ酸から選択され、X ^{1 8 8} が、D および E から選択される、態様 1 9 8 B の I L - 2 R c リガンド。

40

【 1 8 4 9 】

態様 2 2 9 B . I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 5 0 ~ 配列番号 1 0 2 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、態様 1 9 6 B に記載の I L - 2 R c リガンド。

【 1 8 5 0 】

50

態様 230B . IL - 2R cリガンドが、配列番号 950 ~ 配列番号 1027 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列が、N 末端上、C 末端上、または N 末端と C 末端の両方上のアミノ酸 - G - G - で終端する、態様 229B に記載の IL - 2R cリガンド。

【1851】

態様 231B . IL - 2R cリガンドが、配列番号 950 ~ 配列番号 1027 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、各アミノ酸が、独立して、以下の保存的置換：アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、セリン (S)、またはトレオニン (T) を含む小さな疎水性側鎖を有するアミノ酸；セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含むヒドロキシル含有側鎖を有するアミノ酸；アスパラギン酸 (D)、またはグルタミン酸 (E) を含む酸性側鎖を有するアミノ酸；ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、セリン (S)、トレオニン (T)、またはチロシン (Y) を含む極性中性側鎖を有するアミノ酸；アルギニン (R)、リジン (K)、またはヒスチジン (H) を含む塩基性側鎖を有するアミノ酸；イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、またはトリプトファン (W) を含む大きな疎水性側鎖を有するアミノ酸；ならびにフェニルアラニン (F)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W)、またはチロシン (Y) を含む芳香族側鎖を有するアミノ酸のうちの 1 つ以上を含む、態様 229B に記載の IL - 2R cリガンド。

10

【1852】

態様 232B . IL - 2R cリガンドが、配列番号 194 ~ 配列番号 267 および配列番号 904 ~ 配列番号 1027 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、態様 1B に記載の IL - 2R cリガンド。

20

【1853】

態様 233B . IL - 2R cリガンドが、配列番号 375 および配列番号 376 のアミノ酸配列を含まない、態様 1B ~ 232B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R cリガンド。

【1854】

態様 234B . 態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つの少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンドを含む、化合物。

30

【1855】

態様 235B . 化合物が、配列番号 1 ~ 配列番号 193、配列番号 578 ~ 配列番号 903、および配列番号 1028 ~ 配列番号 1043 のうちのいずれか 1 つから選択される少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンドをさらに含む、態様 234B に記載の化合物。

【1856】

態様 236B . 化合物が、少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンドを含む、態様 234B ~ 235B のいずれか 1 つの化合物。

【1857】

態様 237B . 化合物がリンカーを含み、リンカーが、少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンド、少なくとも 1 つの他の IL - 2R cリガンド、少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンド、および / または少なくとも 1 つの IL - 2R cリガンドを結合する、態様 234B ~ 235B のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1858】

態様 238B . 化合物が、IL - 2R cリガンド、リンカー、および IL - 2R cリガンドを含む、態様 234B ~ 235B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1859】

態様 239B . リンカーがペプチドリンカーを含む、態様 238B に記載の化合物。

【1860】

態様 240B . IL - 2R cリガンドの C 末端がリンカーに共有結合し、IL - 2R cリガンドの C 末端がリンカーに結合する、態様 238B ~ 239B のいずれか 1 つに記載

50

載の化合物。

【1861】

態様241B．IL-2R cリガンドのN末端がリンカーに共有結合し、IL-2R
リガンドのC末端がリンカーに結合する、態様238B～239Bのいずれか1つに記
載の化合物。

【1862】

態様242B．IL-2R cリガンドのC末端がリンカーに共有結合し、IL-2R
リガンドのN末端がリンカーに結合する、態様238B～239Bのいずれか1つに記
載の化合物。

【1863】

態様243B．IL-2R cリガンドのN末端がリンカーに共有結合し、IL-2R
リガンドのN末端がリンカーに結合する、態様238B～239Bのいずれか1つに記
載の化合物。

【1864】

態様244B．化合物が、ペプチド、コンジュゲート、融合タンパク質、および一本鎖
ペプチドから選択される、態様234B～243Bのいずれか1つに記載の化合物。

【1865】

態様245B．化合物が、コンジュゲートの特性を修飾するように構成される少なくと
も1つの部分を含む、態様234B～244Bのいずれか1つに記載の化合物。

【1866】

態様246B．特性が、水溶性、極性、親油性、薬物動態プロファイル、標的化、バイ
オアベイラビリティ、pH依存的結合、バイオ活性、薬物力学、細胞活性、代謝、有効性
、ケージ（可逆的不能）、および前述のいずれかの組み合わせから選択される、態様24
5Bに記載の化合物。

【1867】

態様247B．少なくとも1つの部分が、小分子、ポリマー、ペプチド、または抗体を
含む、態様245B～246Bのいずれか1つに記載の化合物。

【1868】

態様248B．薬物動態部分を含む、態様234B～247Bのいずれか1つに記載の
化合物。

【1869】

態様249B．薬物動態部分がポリエチレングリコールを含む、態様248Bに記載の
化合物。

【1870】

態様250B．腫瘍標的化部分を含む、態様234B～249Bのいずれか1つに記載
の化合物。

【1871】

態様251B．腫瘍標的化部分が、腫瘍特異的抗体、腫瘍特異的抗体断片、腫瘍特異的
タンパク質、または腫瘍特異的ペプチドを含む、態様250Bに記載の化合物。

【1872】

態様252B．免疫細胞標的化部分を含む、態様234B～251Bのいずれか1つに
記載の化合物。

【1873】

態様253B．化合物がIL-2Rアゴニストである、態様234B～252Bのいず
れか1つに記載の化合物。

【1874】

態様254B．化合物がIL-2Rアンタゴニストである、態様234B～253Bの
いずれか1つに記載の化合物。

【1875】

態様255B．化合物が融合タンパク質を含み、IL-2R リガンドが融合パートナ

10

20

30

40

50

ーに結合する、態様 2 3 4 B ~ 2 5 4 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 7 6 】

態様 2 5 6 B . 融合タンパク質パートナーが I g G 分子、I g G F A b フラグメント、または F c フラグメントを含む、態様 2 5 5 B に記載の化合物。

【 1 8 7 7 】

態様 2 5 7 B . タンパク質融合パートナーが、I L - 2、I L - 2 のバリエーション、I L - 2 の変異体、または I L - 2 R アゴニストを含む、態様 2 5 5 B ~ 2 5 6 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 7 8 】

態様 2 5 8 B . 化合物が標識を含む、態様 2 3 4 B ~ 2 5 7 B のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

【 1 8 7 9 】

態様 2 5 9 B . 標識が、放射性同位体、フルオロフォア、またはそれらの組み合わせから選択される、態様 2 5 8 B に記載の化合物。

【 1 8 8 0 】

態様 2 6 0 B . 化合物が、I L - 2 R 活性化の毒性から末梢組織を保護するためのケージを含む、態様 2 3 4 B ~ 2 5 9 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 8 1 】

態様 2 6 1 B . 化合物が、腫瘍におけるエフェクター免疫細胞の I L - 2 R 指向性免疫刺激を標的とするように構成される部分を含む、態様 2 3 4 B ~ 2 6 0 B のいずれか 1 つに記載の化合物。 20

【 1 8 8 2 】

態様 2 6 2 B . 化合物が切断可能な部分を含む、態様 2 3 4 B ~ 2 6 1 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 8 3 】

態様 2 6 3 B . 化合物が、高レベルの I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞に対して毒性である部分を含む、態様 2 3 4 B ~ 2 6 2 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 8 4 】

態様 2 6 4 B . 高レベルの I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞が、がん細胞を含む、態様 2 6 3 B に記載の化合物。 30

【 1 8 8 5 】

態様 2 6 5 B . 化合物が、撮像剤、診断剤、標的化剤、治療剤、または前述のうちのいずれかの組み合わせを含む、態様 2 3 4 B ~ 2 6 4 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 8 6 】

態様 2 6 6 B . 化合物が、腫瘍におけるエフェクター免疫細胞の I L - 2 R 指向性免疫刺激を標的とするように構成される部分を含む、態様 2 3 4 B ~ 2 6 5 B のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 1 8 8 7 】

態様 2 6 7 B . 態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド、態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つに記載の化合物、またはそれらの組み合わせ、を含む、医薬組成物。 40

【 1 8 8 8 】

態様 2 6 8 B . 配列番号 1 ~ 配列番号 1 9 3、配列番号 5 7 8 ~ 配列番号 9 0 3、および配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 3 のうちのいずれか 1 つから選択される I L - 2 R リガンド；配列番号 1 ~ 配列番号 1 9 3、配列番号 5 7 8 ~ 配列番号 9 0 3、および配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 3 のうちのいずれか 1 つから選択される I L - 2 R リガンドを含む化合物；またはそれらの組み合わせをさらに含む、態様 2 6 7 B に記載の医薬組成物。

【 1 8 8 9 】

態様 2 6 9 B . 患者におけるがんを治療する方法であって、そのような治療を必要とす 50

る患者に治療有効量の態様 2 6 7 B ~ 2 6 8 B のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【 1 8 9 0 】

態様 2 7 0 B . がんが固形腫瘍を含む、態様 2 6 9 B に記載の方法。

【 1 8 9 1 】

態様 2 7 1 B . 患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の態様 2 6 7 B ~ 2 6 8 B のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【 1 8 9 2 】

態様 2 7 2 B . I L - 2 R c 活性について化合物をスクリーニングする方法であって、細胞を、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つに記載の I L - 2 R c リガンド、態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つに記載の化合物、または前述のいずれか 1 つの組み合わせと接触させることであって、細胞が I L - 2 R c サブユニットを発現する、接触させることと、細胞を試験化合物と接触させることと、試験化合物の活性を決定することと、を含む、方法。 10

【 1 8 9 3 】

態様 2 7 3 B . ヒト I L - 2 受容体を活性化する方法であって、ヒト I L - 2 受容体を *in vivo* で発現する細胞を、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンド、ならびに配列番号 1 ~ 1 9 3、配列番号 5 7 8 ~ 配列番号 9 0 3、および配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 3 のいずれか 1 つから選択される I L - 2 R リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物と接触させることとを含む、方法。 20

【 1 8 9 4 】

態様 2 7 4 B . 患者におけるヒト I L - 2 受容体を活性化する方法であって、ヒト I L - 2 受容体を *in vivo* で発現する細胞を、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンド、ならびに配列番号 1 ~ 1 9 3、配列番号 5 7 8 ~ 配列番号 9 0 3、および配列番号 1 0 2 8 ~ 配列番号 1 0 4 3 のいずれか 1 つから選択される I L - 2 R リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物と接触させることとを含む、方法。

【 1 8 9 5 】

態様 2 7 5 B . 患者における疾患を治療する方法であって、I L - 2 受容体シグナル伝達経路が疾患の病因と関連付けられ、そのような治療を必要とする患者に、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。 30

【 1 8 9 6 】

態様 2 7 6 B . 患者における疾患を治療する方法であって、I L - 2 受容体の活性化が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【 1 8 9 7 】

態様 2 7 7 B . 患者における疾患を治療する方法であって、I L - 2 受容体の障害が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。 40

【 1 8 9 8 】

態様 2 7 8 B . 患者における疾患を治療する方法であって、I L - 2 R c サブユニットを発現する細胞が疾患の病因と関連付けられ、そのような治療を必要とする患者に、態様 1 B ~ 2 3 3 B のいずれか 1 つの I L - 2 R c リガンドを含む化合物、または態様 2 3 4 B ~ 2 6 6 B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【 1 8 9 9 】

態様 279B . 患者における疾患を治療する方法であって、IL - 2R の活性化が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つの IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1900】

態様 280B . 患者における疾患を治療する方法であって、IL - 2R の阻害が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つの IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1901】

態様 281B . 患者における疾患を治療する方法であって、IL - 2 に対する Treg 細胞の感受性の低下が疾患の治療に有効であり、そのような治療を必要とする患者に、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つの IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つの化合物を治療有効量で投与することを含む、方法。

【1902】

態様 282B . IL - 2R c サブユニットを発現する細胞を撮像する方法であって、有効量の態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つの IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つの化合物を患者に投与することを含む、前記方法。

【1903】

態様 283B . 患者における疾患の診断方法であって、疾患が IL - 2R c サブユニットを発現する細胞と関連付けられ、有効量の態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つに記載の化合物を患者に投与することと、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドを含む化合物、または態様 234B ~ 266B のいずれか 1 つに記載の化合物の生体分布を決定することと、を含む、方法。

【1904】

態様 284B . 患者における疾患を治療する方法であって、患者由来の生体試料を、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドまたは態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドを含む化合物と接触させることと、IL - 2R c リガンドの生体試料の細胞への結合に関連する少なくとも 1 つの特性を決定することと、疾患を有する患者に、少なくとも 1 つの決定された特性に基づいて、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドを含む化合物を投与することと、を含む、方法。

【1905】

態様 285B . 少なくとも 1 つの特性が、生体試料の細胞における IL - 2R c サブユニットの発現レベル、IL - 2R c サブユニットを発現する生体試料の細胞の特徴付け、および / または IL - 2R c サブユニットを発現する生体試料の細胞の結合親和性 (IC₅₀) を含む、態様 284B に記載の方法。

【1906】

態様 286B . IL - 2R c サブユニットを発現する細胞に化合物を標的化する方法であって、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドと、標的化部分、を含む、有効量の化合物を患者に投与することを含む、方法。

【1907】

態様 287B . 細胞傷害性化合物を IL - 2R c サブユニットを発現する細胞に送達する方法であって、態様 1B ~ 233B のいずれか 1 つに記載の IL - 2R c リガンドと、細胞傷害性部分と、を含む、有効量の化合物を患者に投与することを含む、方法。

【1908】

態様 288B . IL - 2R c サブユニットの結合部位であって、配列番号 194 ~ 210、904 ~ 913、211 ~ 233、914 ~ 920、234 ~ 245、246 ~ 2

10

20

30

40

50

54、921～922、265～267、および932～940のアミノ酸配列を有するIL-2R cリガンドの群が、その群内の他のIL-2R cリガンドのそれぞれと競合的に結合部位に結合し、配列番号948のアミノ酸配列を有するIL-2R cリガンドが、IL-2R cリガンドの群と結合部位への結合について競合せず、IL-2が、IL-2R cリガンドの群と結合部位への結合について競合しない、IL-2R cサブユニットの結合部位。

【1909】

態様289B．IL-2R cリガンド群の各IL-2R cリガンドが、100 μM未満のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を有する、態様288Bに記載の結合部位。

10

【1910】

態様290B．IL-2R cリガンドの群の各IL-2R cリガンドが、100 μM超のIL-2R cサブユニットに対する結合親和性(IC₅₀)を有する、態様288B～289Bのいずれか1つに記載の結合部位。

【1911】

態様291B．配列番号58のアミノ酸配列を有するIL-2R cリガンドが、結合部位への結合についてIL-2R cリガンドの群と競合しない、態様288B～290Bのいずれか1つに記載の結合部位。

【1912】

態様292B．IL-2R cリガンド群が、配列番号198、202、224、236、および248のアミノ酸配列を有するペプチドからなる、態様288B～291Bのいずれか1つに記載の結合部位。

20

【1913】

最後に、本明細書に開示される実施形態を実装する代替の方法が存在することに留意すべきである。したがって、本実施形態は例示的なものであり、限定的なものではなく、特許請求の範囲は、本明細書に与えられる詳細に限定されるものではなく、その範囲および均等物内で修正され得る。

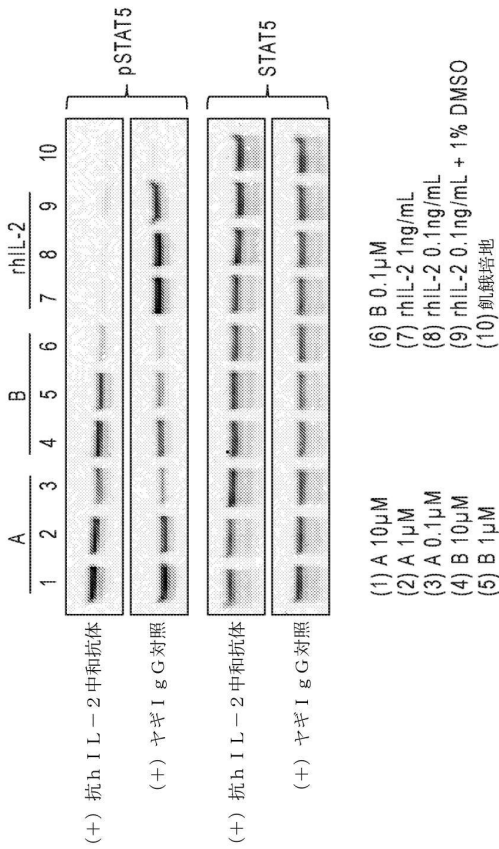
30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 A 】

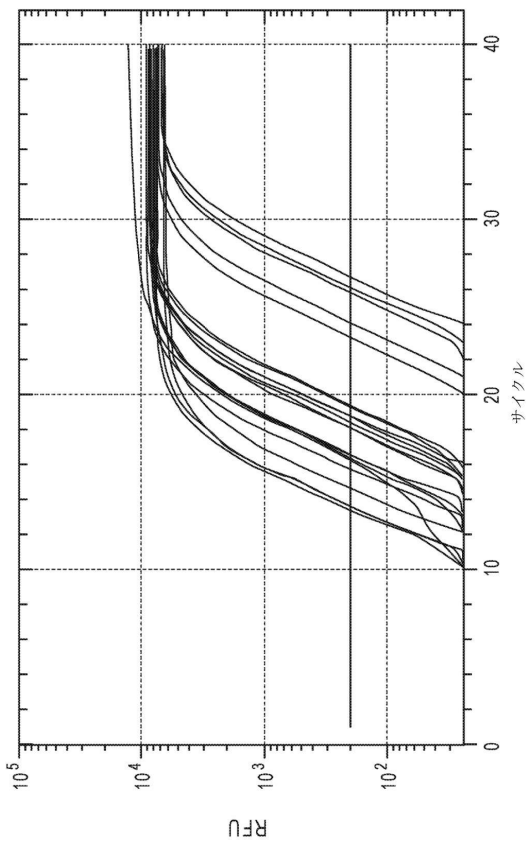


#	細胞株	処理
1	TF-1β	A 10μM
2	TF-1β	B 10μM
3	TF-1β	C 10μM
4	TF-1β	rhIL-2 1ng/mL
5	TF-1β	飢餓培地 (SM)
6	TF-1	A 10μM
7	TF-1	B 10μM
8	TF-1	C 10μM
9	TF-1	rhIL-2 1ng/mL
10	TF-1	飢餓培地 (SM)

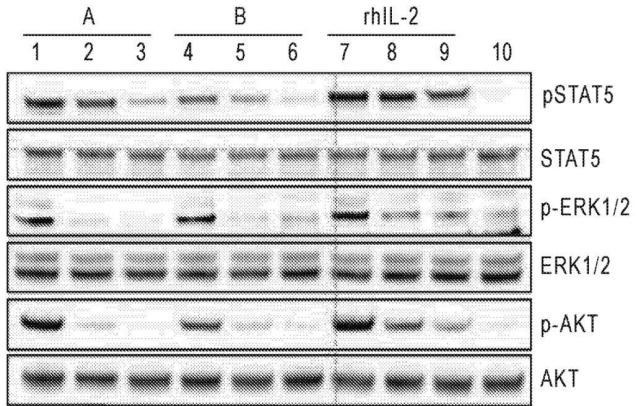
10

20

【 図 2 B 】



【 図 3 】



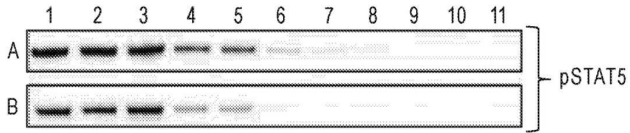
- (1) A 10μM
(2) A 1μM
(3) A 0.1μM
(4) B 10μM
(5) B 1μM
(6) B 0.1μM
(7) rhIL-2 1ng/mL
(8) rhIL-2 0.1ng/mL
(9) rhIL-2 0.1ng/mL + 1% DMSO
(10) 飢餓培地

30

40

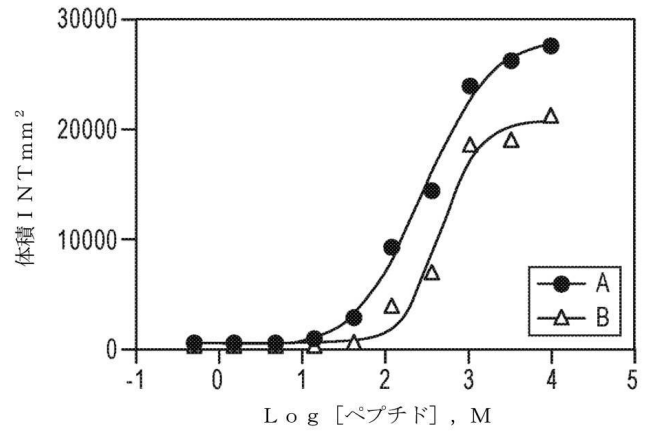
50

【 図 4 A 】



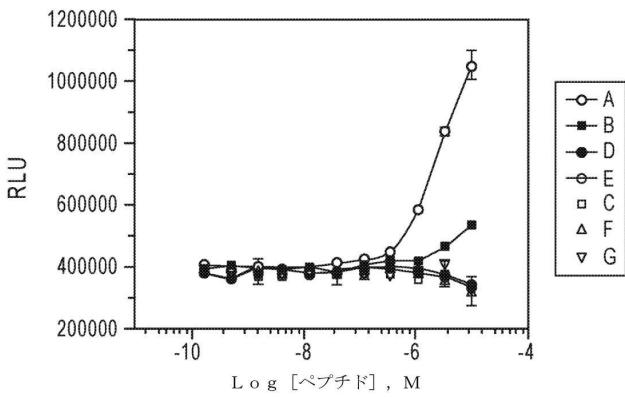
#	ペプチド濃度 (nM)
1	10,000
2	3333.3
3	1111.1
4	370.4
5	123.5
6	41.15
7	13.72
8	4.572
9	1.524
10	0.508
11	0

【 図 4 B 】

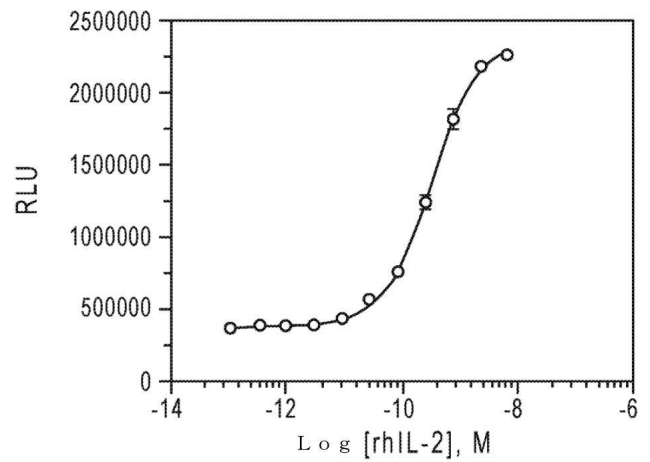


10

【 図 5 A 】



【 図 5 B 】



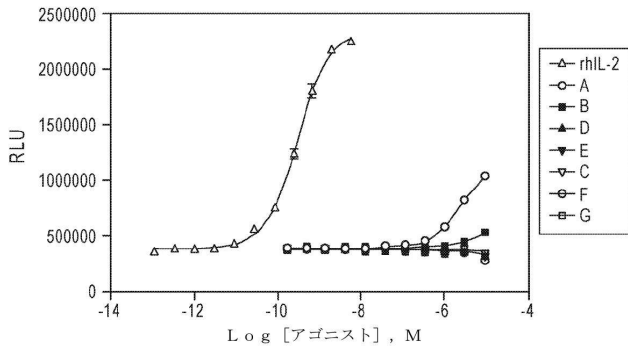
20

30

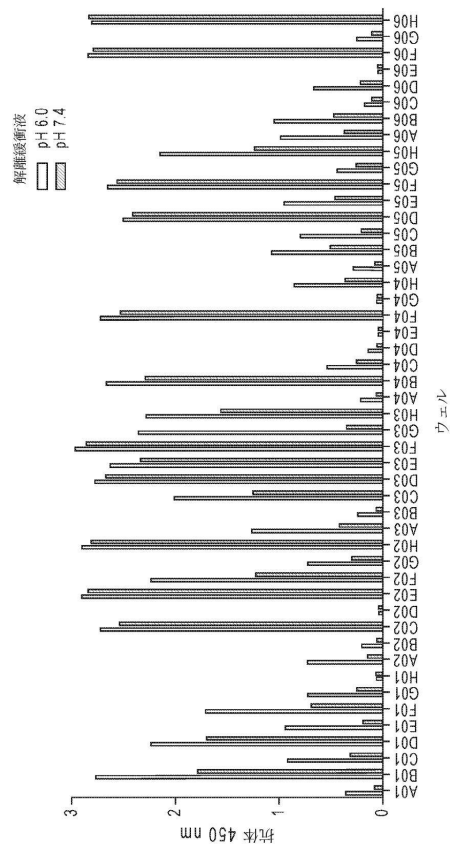
40

50

【 5 C 】



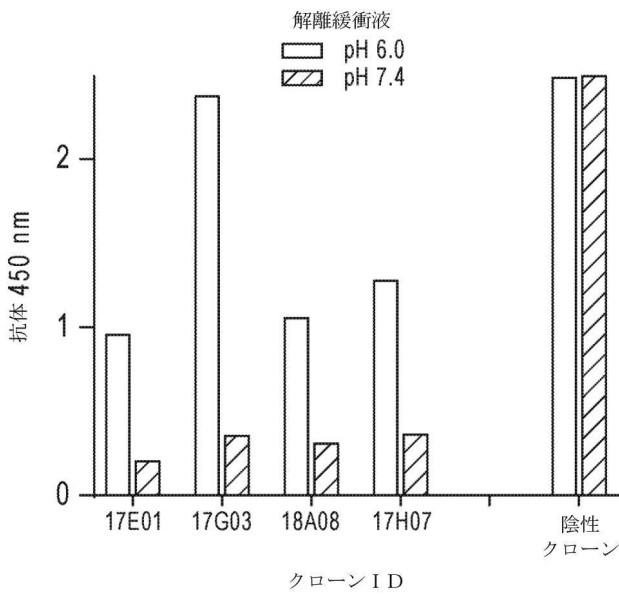
【 6 】



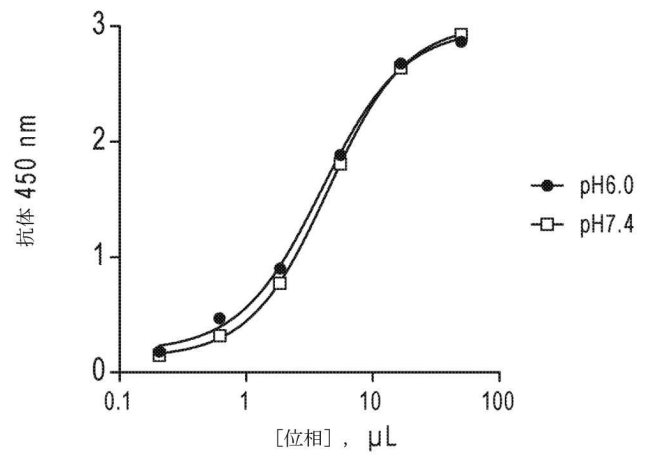
10

20

【 7 】



【 8 A 】

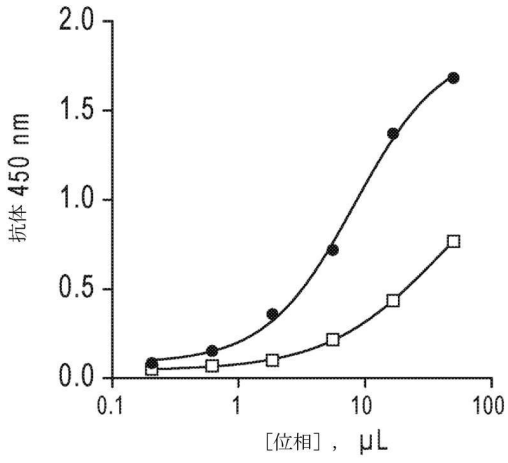


30

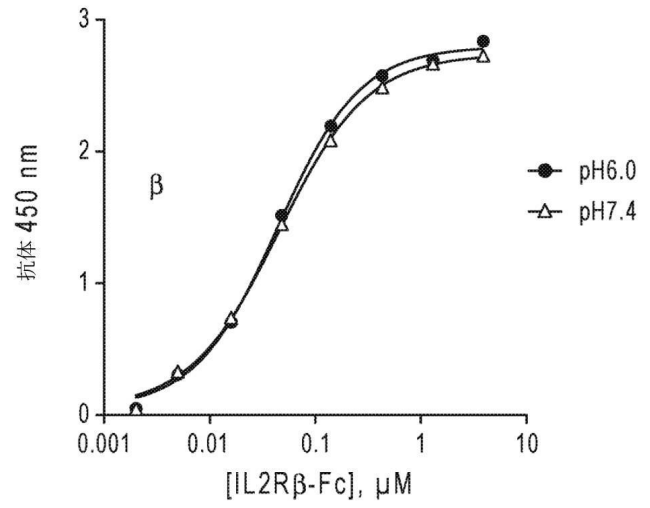
40

50

【 8 B 】

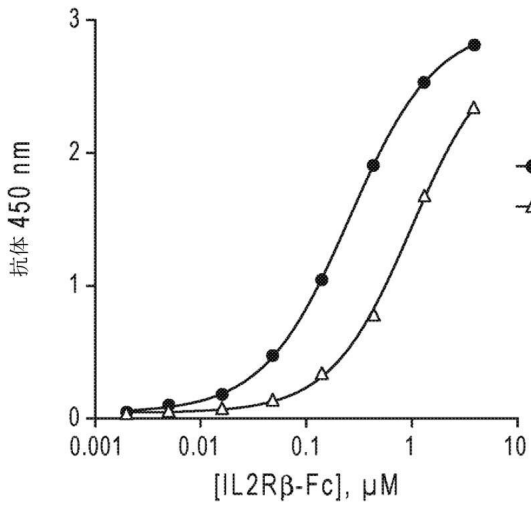


【 9 A 】

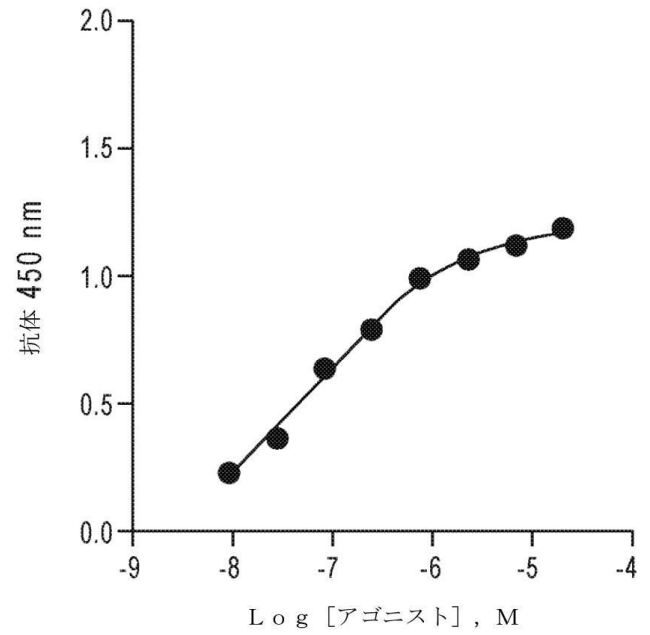


10

【 9 B 】



【 10 】



20

30

40

50

【配列表】

2023093492000001.app

10

20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和5年4月24日(2023.4.24)

【 手続補正1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項1 】

以下の IL - 2 R リガンド、 IL - 2 R cリガンド、化合物、および医薬組成物： 10

[1] ヒト IL - 2 R サブユニットに対して 100 μM 未満の結合親和性 (IC₅₀)
を示し、

配列番号 8、16、33、59、67、169、170、171、181、182、1
89 ~ 193、1033 ~ 1037、589、621、693、781、808、814
、844、894、897、および 902 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸
配列を含む、 IL - 2 R リガンド；

20

30

40

50

【表 1】

配列番号 8	D T C A I A Q L Y D L C D L	
配列番号 16	G D C Y F S Q I G E L C M L	
配列番号 33	L P C D M A D L F T L C D Y	
配列番号 59	Y E C F Q A Q V G Q L C D V	
配列番号 67	L E C W Q A Q K G D L C D L	
配列番号 169	N M C L V G D Y W P S C Q I	
配列番号 170	Q I C D V G Q W W P D C Q V	10
配列番号 171	V L C D Y M N S D Y Q C I T	
配列番号 181	D L F A I W P D	
配列番号 182	L V G D L W P S	
配列番号 189	L C H V G D Y I Q D G I C M	
配列番号 190	S C Q I G E L V D L T D C A	
配列番号 191	T C Q V G D F F D W L S C A	
配列番号 192	Y A C A E N V I D W L C T	
配列番号 193	C V L L E H S S V G D I I C	20
配列番号 1033	C Y E V G D Y C Q S	
配列番号 1034	C G M A I G D L C M	
配列番号 1035	C L E V G C I W D M F V	
配列番号 1036	F C D M G T V W P D L S	
配列番号 1037	D C M L Y E L C D I D V L	
配列番号 589	L V G W N H Y D C S V A R V G E L C D L	
配列番号 621	E S M G L G Y P C W R A Q L G E L C D L	
配列番号 693	Y A C W L A K V G E L C D M D E D F T I	30
配列番号 781	W A F Y D C F T A Q V G E L C D L S I G	
配列番号 808	W Y P C W M A Q L G E L C D L D	
配列番号 814	W Q R E W R W F P C W M A K L G D M C D L D	
配列番号 844	W G R N R S W Y P C W M A Q L G E L C D L E	
配列番号 894	R V T W Y P C W M A Q L G E L C D L E E S V	
配列番号 897	W Y P C W M A Q L G E L C D L D D H W P A M	
配列番号 902	W Y P C W I A R L G E L C D L E T S G G F P	

- [2] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド； 40
- [3] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [4] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [5] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 59 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [6] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [7] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 169 のアミノ酸配列を含む、[1] に記 50

- 載の I L - 2 R リガンド；
- [8] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [9] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 0] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 1] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 2] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 8 9 ~ 1 9 3 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド； 10
- [1 3] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 1 0 3 3 ~ 1 0 3 7 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 4] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 5] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 6 2 1 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 6] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 6 9 3 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 7] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 7 8 1 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド； 20
- [1 8] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 0 8 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [1 9] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 1 4 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [2 0] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 4 4 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [2 1] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 9 4 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [2 2] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 8 9 7 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド； 30
- [2 3] 前記 I L - 2 R リガンドが、配列番号 9 0 2 のアミノ酸配列を含む、[1] に記載の I L - 2 R リガンド；
- [2 4] [1] に記載の少なくとも 1 つの I L - 2 R リガンドを含む、化合物；
- [2 5] 前記化合物が、ペプチド、コンジュゲート、および融合タンパク質から選択される、[2 4] に記載の化合物；
- [2 6] [1] に記載の I L - 2 R リガンドおよび/または [2 4] に記載の化合物を含む、医薬組成物；
- [2 7] [2 6] に記載の化合物を含む、医薬組成物；
- [2 8] ヒト I L - 2 R c サブユニットに対して 1 0 0 μ M 未満の結合親和性 (I C ₅₀) を示し、 40
- 配列番号 2 0 0、2 0 6、9 0 4 ~ 9 0 6、2 1 4、2 2 7、2 3 3、9 1 7、9 2 0、2 3 6 ~ 2 4 0、2 5 2 ~ 2 5 4、9 2 1 ~ 9 2 2、2 6 5 ~ 2 6 6、9 3 4、9 3 7、9 3 9、9 4 3 ~ 9 4 8、9 5 4、9 6 5、9 9 1、1 0 0 7、および 1 0 2 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、I L - 2 R c リガンド；

【表 2】

配列番号 200	R I C Q D F Q G V I L C W L	
配列番号 206	G T C Q E Y N G V M I C W G	
配列番号 904	I H C N S Q M G I L I C W Y	
配列番号 905	I M C D S S S G V S I C W T	
配列番号 906	I T C Q T F N G V P L C W K	
配列番号 214	Q I C Q E W S G V N L C W H	
配列番号 227	P A C Q D W N G V E L C I L	
配列番号 233	F T C W D Y N G V D L C Q I	10
配列番号 917	V M C E L F D E V E L C W F	
配列番号 920	V E C D V Y H G V E I C W A	
配列番号 236	M C W L E W G E W V G S C L	
配列番号 237	L C F S E F L G E W V D C N	
配列番号 238	V C S F D E A W G E W I C E	
配列番号 239	D C P Q V S W Y E W L D C Y	
配列番号 240	Y C L F D E Q M G E W L C H	
配列番号 252	W C L S Q E E F N F L V	
配列番号 253	Y S E E L S W I C K Q L	20
配列番号 254	I D M Y P Q E W W F C N	
配列番号 921	L S L G Q K D W W L I L	
配列番号 922	Q L Q G L C D F F W A H	
配列番号 265	C G I A Y R S G E F T M I C	
配列番号 266	C P S M L Q G P E R T W V C	
配列番号 934	C F I R F Y Q D K Y D Y V C	
配列番号 937	C F V M Y K N N E F S L I C	
配列番号 939	C L I Y K E Q K F A L I E C	
配列番号 943	K M N K C A T P S Q C S V I F	
配列番号 944	N L N K C W N P R S C S S K F	30
配列番号 945	T Y N K C R S P F E C S G I F	
配列番号 946	Y L N K C Y S P S S C Q L R L	
配列番号 947	S L Y K C N S P L S C S N I F	
配列番号 948	S L L K C Y N A S T C A S V F	
配列番号 954	L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I	
配列番号 965	V V C Q D W E G V E L C W Q	
配列番号 991	R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E	
配列番号 1007	T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q	
配列番号 1024	R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E	40

[2 9] 前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド；

[3 0] 前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 0 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド；

[3 1] 前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 9 0 4 ~ 9 0 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド；

[3 2] 前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 1 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の I L - 2 R c リガンド；

[3 3] 前記 I L - 2 R c リガンドが、配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 50

- 28に記載のIL-2R cリガンド；
- [34]前記IL-2R cリガンドが、配列番号233のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [35]前記IL-2R cリガンドが、配列番号917のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [36]前記IL-2R cリガンドが、配列番号920のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [37]前記IL-2R cリガンドが、配列番号236～240のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [38]前記IL-2R cリガンドが、配列番号252～254のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [39]前記IL-2R cリガンドが、配列番号921～922のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [40]前記IL-2R cリガンドが、配列番号265のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [41]前記IL-2R cリガンドが、配列番号266のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [42]前記IL-2R cリガンドが、配列番号934のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [43]前記IL-2R cリガンドが、配列番号937のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [44]前記IL-2R cリガンドが、配列番号939のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [45]前記IL-2R cリガンドが、配列番号943～948のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [46]前記IL-2R cリガンドが、配列番号954のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [47]前記IL-2R cリガンドが、配列番号965のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [48]前記IL-2R cリガンドが、配列番号991のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [49]前記IL-2R cリガンドが、配列番号1007のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [50]前記IL-2R cリガンドが、配列番号1024のアミノ酸配列を含む、請求項28に記載のIL-2R cリガンド；
- [51]請求項28に記載の少なくとも1つのIL-2R cリガンドを含む、化合物；
- [52]前記化合物が、ペプチド、コンジュゲート、および融合タンパク質から選択される、請求項51に記載の化合物；
- [53][1]に記載のIL-2R cリガンドおよび/または請求項51に記載の化合物を含む、医薬組成物；および
- [54]請求項53に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【**手続補正2**】【**補正対象書類名**】明細書【**補正対象項目名**】配列表【**補正方法**】追加【**補正の内容**】【**配列表**】202309349200001.xml

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月8日(2023.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(12)に示されるアミノ酸配列を含む、IL-2R cリガンド：

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}-(12)$$

式中、

X¹⁷¹は、塩基性側鎖を含むアミノ酸から選択され；X¹⁷²は、ヒドロキシル含有側鎖を含むアミノ酸から選択され；X¹⁷³は、酸性側鎖または大きな疎水性側鎖を含むアミノ酸から選択され；X¹⁷⁴は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され；X¹⁷⁵は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され；X¹⁷⁶は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され；X¹⁷⁷は、DおよびEから選択され；X¹⁷⁸は、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択され；X¹⁷⁹は、酸性側鎖または極性/中性側鎖を含むアミノ酸から選択され；X¹⁸⁰は、Gであり；X¹⁸¹は、Vであり；X¹⁸²は、Eであり；X¹⁸³は、Lであり；X¹⁸⁴は、Wであり；X¹⁸⁵は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され；X¹⁸⁶は、Eであり；X¹⁸⁷は、アミノ酸から選択され；X¹⁸⁸は、酸性側鎖を含むアミノ酸から選択される。

【請求項2】

X¹⁷⁴が、Vである、請求項1に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項3】

X¹⁷⁵が、DおよびEから選択される、請求項1または2に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項4】

X¹⁷⁵が、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される、請求項1または2に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項5】

X¹⁷⁶が、EおよびQから選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項6】

X¹⁷⁸が、F、H、I、L、M、V、W、およびYから選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項7】

X¹⁷⁸が、F、H、W、およびYから選択される、請求項6に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項8】

10

20

30

40

50

X¹⁷⁸が、Wである、請求項7に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項9】

X¹⁷⁹が、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項10】

X¹⁷⁹が、D、E、およびQから選択される、請求項9に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項11】

X¹⁸⁵が、Lである、請求項1～10のいずれか1項に記載のIL-2R cリガンド。

10

【請求項12】

X¹⁷⁴は、IおよびVから選択され；

X¹⁷⁵は、E、I、L、M、およびVから選択され；

X¹⁷⁶は、D、E、およびQから選択され；

X¹⁷⁷は、DおよびEから選択され；

X¹⁷⁸は、FおよびWから選択され；

X¹⁷⁹は、D、E、およびQから選択され；

X¹⁸⁰は、Gであり；

X¹⁸¹は、Vであり；

X¹⁸²は、Eであり；

20

X¹⁸³は、Lであり；

X¹⁸⁴は、Wであり；

X¹⁸⁵は、I、L、およびVから選択される；

請求項1に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項13】

X¹⁷⁴は、Vであり；

X¹⁷⁵は、D、E、F、I、L、M、V、W、およびYから選択され；

X¹⁷⁶は、D、E、H、N、Q、S、T、およびYから選択され；

X¹⁷⁷は、DおよびEから選択され；

X¹⁷⁸は、Wであり；

30

X¹⁷⁹は、D、E、およびQから選択され；

X¹⁸⁰は、Gであり；

X¹⁸¹は、Vであり；

X¹⁸²は、Eであり；

X¹⁸³は、Lであり；

X¹⁸⁴は、Wであり；

X¹⁸⁵は、F、I、L、M、V、W、およびYから選択される；

請求項1に記載のIL-2R cリガンド。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか1項に記載のIL-2R cリガンドを含む、化合物。

40

【請求項15】

ポリマー、抗体、コンジュゲート、および融合タンパク質から選択される、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

前記融合タンパク質が、IgG分子、IgG Fabフラグメント、またはFcフラグメントを含む、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

IL-2R リガンド、IL-2R リガンド、またはIL-2R リガンドおよびIL-2R リガンドの両方を含む、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】

50

腫瘍特異的抗体、腫瘍特異的抗体断片、腫瘍特異的タンパク質、腫瘍特異的ペプチド、非ペプチド性腫瘍細胞リガンド、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される腫瘍標的化部分を含む、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 9】

免疫細胞特異的抗体、免疫細胞特異的抗体断片、免疫細胞特異的タンパク質、免疫細胞特異的ペプチド、非ペプチド性免疫細胞リガンド、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される免疫細胞標的化部分を含む、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 R c リガンドを含む、医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

がん、自己免疫疾患、または炎症性疾患を治療するための、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物。

【外国語明細書】

[2023093492000071.pdf](#)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/10 (2006.01) A 6 1 K 38/10
A 6 1 K 38/16 (2006.01) A 6 1 K 38/16

(72)発明者 バレット、ローランド、ダブリュー、

アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア、メンロ パーク、アダムズ ドライブ 1 4 5 5、ス
ウィート 1 1 8 0

(72)発明者 バッカー、アリス、ブイ、

アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア、メンロ パーク、アダムズ ドライブ 1 4 5 5、ス
ウィート 1 1 8 0

(72)発明者 クウィルラ、スティーブン、イー、

アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア、メンロ パーク、アダムズ ドライブ 1 4 5 5、ス
ウィート 1 1 8 0