



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202241938 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110149054

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/725 (2006.01)**C12N5/0783 (2010.01)**C12N15/86 (2006.01)**A61K35/17 (2015.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/12/31 美國

63/132,824

2021/01/04 德國

102021100038.6

2021/09/23 美國

63/247,775

(71)申請人：美商英麥提克斯股份有限公司 (美國) IMMATICS US, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴杰瓦 加岡 BAJWA, GAGAN (US)；卡爾拉 曼塔 KALRA, MAMTA (US)；瑪

塔 梅林達 MATA, MELINDA (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：65 共 557 頁

(54)名稱

C D 8 多肽、組合物及其使用方法

(57)摘要

本公開涉及能夠與 CD8 多肽一起共表現 T 細胞受體（「TCR」）的 T 細胞及其在過繼細胞療法中的用途。本公開進一步提供經修飾之 CD8 序列、載體及其相關方法。

The present disclosure relates to T cells capable of co-expressing T cell receptors (“TCR”) together with CD8 polypeptides and the use thereof in adoptive cellular therapy. The present disclosure further provides for modified CD8 sequences, vectors, and associated methods thereof.

指定代表圖：

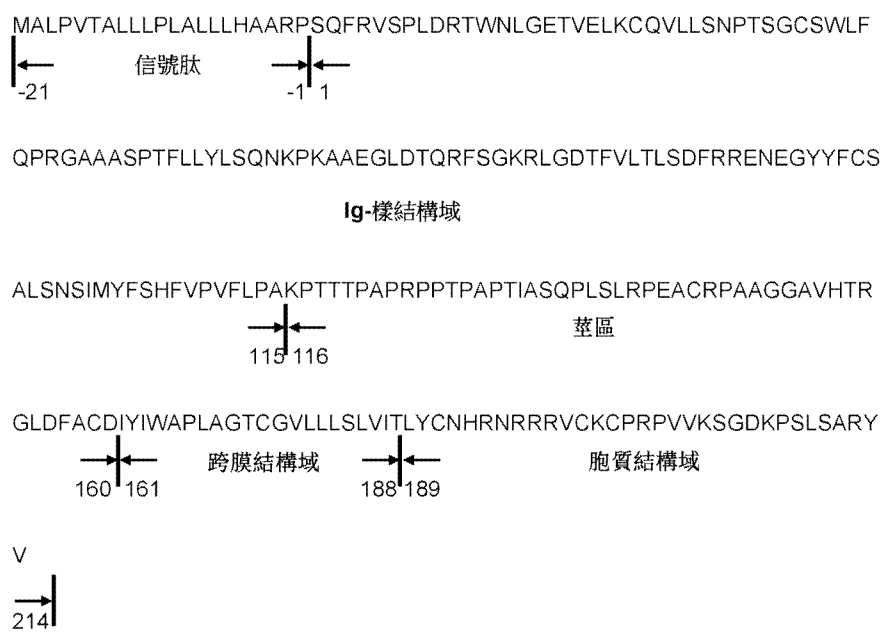


圖 1



【發明摘要】

【中文發明名稱】CD8 多肽、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】CD8 POLYPEPTIDES, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THEREOF

【中文】

本公開涉及能夠與 CD8 多肽一起共表現 T 細胞受體（「TCR」）的 T 細胞及其在過繼細胞療法中的用途。本公開進一步提供經修飾之 CD8 序列、載體及其相關方法。

【英文】

The present disclosure relates to T cells capable of co-expressing T cell receptors (“TCR”) together with CD8 polypeptides and the use thereof in adoptive cellular therapy. The present disclosure further provides for modified CD8 sequences, vectors, and associated methods thereof.

【指定代表圖】第（1）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】CD8 多肽、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】CD8 POLYPEPTIDES, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THEREOF

【技術領域】

【0001】 本公開涉及能夠與 CD8 多肽一起共表現 T 細胞受體（「TCR」）的 T 細胞及其在過繼細胞療法中的用途。本公開進一步提供經修飾之 CD8 序列、載體、組合物、轉化之 T 細胞及其相關方法。

【先前技術】

【0002】 CD8 與 CD4 是不同 T 淋巴細胞群之特徵性跨膜糖蛋白，其抗原反應性分別受 I 類與 II 類 MHC 分子限制。它們在胸腺發育過程中 T 細胞之分化與選擇以及響應於抗原呈現細胞之成熟 T 淋巴細胞活化中起主要作用。CD8 與 CD4 均為免疫球蛋白超家族蛋白。它們透過在與抗原性肽呈現區域不同之介面與 MHC 分子結合來決定抗原限制，但它們相似功能之結構基礎似乎大不相同。它們的序列相似性低，而 CD4 在細胞表面表現為單體，CD8 表現為 $\alpha\alpha$ 同型二聚體（例如，圖 55C）或 $\alpha\beta$ 異型二聚體（例如，圖 55A）。在人類中，該 CD8 $\alpha\alpha$ 同型二聚體可在功能上替代 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體。CD8 與 I 類 MHC

之 $\alpha 3$ 結構域中酸性環接觸，從而增加 T 細胞對其標靶之總結合力。CD8 亦透過其 α 鏈胞質尾與酪氨酸激酶 p56^{lck} 結合參與了導致 CTL 活化的磷酸化事件。

【0003】 需要開發出製造具有增強的特異性細胞毒活性之 T 細胞用於免疫治療之方法。

【發明內容】

【0004】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可包含 CD8 α 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域、CD8 β 區、CD8 α 跨膜結構域與 CD8 α 胞質結構域。在另一實施例中，CD8 β 區為 CD8 β 莖區或結構域。

【0005】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可包含 (a) 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域，其與 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性之序列，(b) CD8 β 區，其與 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性，(c) 跨膜結構域，其與 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性，以及 (d) 胞質結構域，其與 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性。

【0006】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性。

【0007】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性。

【0008】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可包含與 SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 293 或 SEQ ID NO: 294 中任一者之胺基酸序列（與本文所述 CD8 多肽之 N 末端或 C 末端融合）具有至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性之信號肽。

【0009】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可包含 (a) SEQ ID NO: 1，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換；(b) SEQ ID NO: 2，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換；(c) SEQ ID NO: 3，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換，以及 (d) SEQ ID NO: 4，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換。

【0010】 在一實施例中，本文所述之 C D 8 多肽可以為 C D 8 α 或經修飾之 C D 8 α 多肽。

【0011】 在一實施例中，本公開提供編碼本文所述多肽之核酸。

【0012】 在一實施例中，載體可包含編碼本文所述 C D 8 多肽之核酸。

【0013】 在一實施例中，該載體可包含編碼 T 細胞受體 (T C R) 之核酸，所述 T 細胞受體包含一條 α 鏈與一條 β 鏈。在另一實施例中，該載體可包含編碼 C A R - T 之核酸。

【0014】 在一實施例中，T C R α 鏈與 T C R β 鏈可選自 S E Q I D N O: 15 與 16 ; 17 與 18 ; 19 與 20 ; 21 與 22 ; 23 與 24 ; 25 與 26 ; 27 與 28 ; 29 與 30 ; 31 與 32 ; 33 與 34 ; 35 與 36 ; 37 與 38 ; 39 與 40 ; 41 與 42 ; 43 與 44 ; 45 與 46 ; 47 與 48 ; 49 與 50 ; 51 與 52 ; 53 與 54 ; 55 與 56 ; 57 與 58 ; 59 與 60 ; 61 與 62 ; 63 與 64 ; 65 與 66 ; 67 與 68 ; 69 與 70 ; 71 與 303 ; 304 與 74 ; 75 與 76 ; 77 與 78 ; 79 與 80 ; 81 與 82 ; 83 與 84 ; 85 與 86 ; 87 與 88 ; 89 與 90 ; 以及 91 與 92 。

【0015】 在一實施例中，該載體可包含編碼 C D 8 β 多肽之核酸。

【0016】 在一實施例中，C D 8 β 多肽可包含 S E Q I D N O: 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 或 14 中任一者之胺基酸序列。

【0017】 在一實施例中，該載體可包含編碼 2A 肽之核酸或位於編碼經修飾之 CD8 α 多肽之核酸與編碼 CD8 β 多肽之核酸之間的內部核糖體進入位點 (IRES)。

【0018】 在一實施例中，該載體可包含編碼 2A 肽之核酸，所述核酸位於編碼 TCR α 鏈之核酸與編碼 TCR β 鏈之核酸之間。

【0019】 在一實施例中，2A 肽可以選自 P2A (SEQ ID NO: 93)、T2A (SEQ ID NO: 94)、E2A (SEQ ID NO: 95) 或 F2A (SEQ ID NO: 96)。

【0020】 在一實施例中，IRES 可選自由以下組成之群組：來自小核糖核酸病毒之 IRES、來自黃病毒之 IRES、來自瘟病毒之 IRES、來自逆轉錄病毒之 IRES、來自慢病毒之 IRES、來自昆蟲 RNA 病毒之 IRES 與來自細胞 mRNA 之 IRES。

【0021】 在一實施例中，該載體可進一步包含選自土撥鼠 PRE (WPRE) 及其變體、乙型肝炎病毒 (HBV) PRE (HPRE) 或其組合的轉錄後調控元件 (PRE) 序列。

【0022】 在一實施例中，該載體可進一步包含啟動子，所述啟動子選自巨細胞病毒 (CMV) 啟動子、磷酸甘油酸酯激酶 (PGK) 啟動子、髓鞘鹼性蛋白 (MBP) 啟動子、神經膠質細胞原纖維酸性蛋白 (GFAP) 啟動子、包含骨髓增生性肉瘤病毒強化子 (MNDU3) 之修飾之 MoMuLV LTR、泛素 C 啟動子、EF-1 α 啟動子、鼠幹細胞病毒 (MSCV) 啟動子或其組合。

【0023】 在一實施例中，該載體可以為病毒載體或非病毒載體。

【0024】 在一實施例中，該載體可選自腺病毒、痘病毒、 α 病毒、沙粒病毒、黃病毒、彈狀病毒、逆轉錄病毒、慢病毒、疱疹病毒、副粘病毒、微小核糖核酸病毒或其組合。

【0025】 在一實施例中，該載體可用病毒之包膜蛋白假型化，所述病毒選自天然貓內源性病毒 (RD114)、RD114 之嵌合版本 (RD114TR)、長臂猿白血病毒 (GALV)、GALV 之嵌合版本 (GALV-TR)、兼向性鼠白血病毒 (MLV 4070A)、桿狀病毒 (GP64)、水泡性口炎病毒 (VSV-G)、貓瘟病毒 (FPV)、埃博拉病毒 (Eb oV)、狒狒逆轉錄病毒包膜糖蛋白 (BaEV)、淋巴細胞性脈絡膜叢膜炎病毒 (LCMV) 或其組合。

【0026】 在一實施例中，該載體可進一步包含編碼 T 細胞受體 (TCR) 之核酸。

【0027】 在另一實施例中，該載體可進一步包含編碼嵌合抗原受體 (CAR) 之核酸。

【0028】 在一實施例中，分離之核酸可包含核酸序列，所述核酸序列編碼包含 α 鏈與 β 鏈之 T 細胞受體及包含 α 鏈與 β 鏈之 CD8 多肽。分離之核酸可包含與 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、295、297、299 或 301 之核酸序列具有至少 80% 同一性之核酸。分離之核酸可以與 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、

281、283、285、287、289、291、295、297、299 或 301 之核酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 之同一性。

【0029】 在一實施例中，該分離之核酸包含 SEQ ID NO: 267 之核酸序列。

【0030】 在一實施例中，該分離之核酸包含 SEQ ID NO: 279 之核酸序列。

【0031】 在一實施例中，該分離之多肽可由本文所述之核酸編碼。

【0032】 在一實施例中，該分離之多肽可包含與 SEQ ID NO: 268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、296、298、300 或 302 之胺基酸序列具有至少 80% 同一性之胺基酸。該胺基酸序列可以與 SEQ ID NO: 268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、296、298、300 或 302 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 之同一性。

【0033】 在一實施例中，該分離之多肽可包含 SEQ ID NO: 268 之胺基酸序列。

【0034】 在一實施例中，該分離之多肽可包含 SEQ ID NO: 280 之胺基酸序列。在一實施例中，可用該載體轉導細胞。

【0035】 在一實施例中，該細胞可包括 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、自然殺手細胞、CD4+ / CD8+ 細胞或其組合。

【0036】 在一實施例中， $\alpha\beta$ T 細胞可包含 CD4+ T 細胞與 CD8+ T 細胞。

【0037】 在一實施例中，一種製備用於免疫治療之 T 細胞之方法可包括從人類受試者之血液樣本中分離 T 細胞、活化分離之 T 細胞、用載體轉導活化的 T 細胞、並且擴充轉導的 T 細胞。

【0038】 在一實施例中，該 T 細胞可以為 CD4+ T 細胞。

【0039】 在一實施例中，該 T 細胞可以為 CD8+ T 細胞。

【0040】 在一實施例中，該 T 細胞可以為 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0041】 在一實施例中，T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞並且表現本文所述之 CD8 多肽。

【0042】 在一實施例中，T 細胞可以為 $\gamma\delta$ T 細胞並且表現本文所述之經修飾之 CD8 多肽，例如，經修飾之 CD8 α 多肽或具有 CD8 β 莖區的經修飾之 CD8 α 多肽，例如，構築體 #11 與 #12 中的 m1CD8 α （圖 4）以及 CD8 α^* （圖 55B）。

【0043】 在一實施例中，一種治療患有癌症之患者之方法可包括向該患者投予包含擴充之 T 細胞群體之組合物，其中 T 細胞殺傷在表面呈現與 MHC 分子複合的肽之癌細胞，其中所述肽選自 SEQ ID NO: 98-255，其中所述癌症選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、肝癌、乳腺癌、子宮癌、默克爾細胞癌、胰腺癌、膽囊癌、膽管

癌、結直腸癌、膀胱癌、腎癌、白血病、卵巢癌、食道癌、腦癌、胃癌、攝護腺癌或其組合。

【0044】 在一實施例中，該組合物可進一步包含佐劑。

【0045】 在一實施例中，該佐劑可選自抗 CD40 抗體、咪喹莫特、雷西喹莫特、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、阿特珠單抗 (atezolizumab)、干擾素- α 、干擾素- β 、CpG 寡核苷酸與衍生物、聚(I:C) 與衍生物、RNA、西地那非、含聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLG) 之顆粒製劑、病毒體、白介素 (IL)-1、IL-2、IL-4、IL-7、IL-12、IL-13、IL-15、IL-21、IL-23 或其組合。

【0046】 在一實施例中，一種在患有癌症之患者中激發免疫應答之方法可包括向該患者投予包含擴充之 T 細胞群體之組合物，其中 T 細胞殺傷在表面呈現與 MHC 分子複合的肽之癌細胞，其中所述肽選自 SEQ ID NO: 98-255，其中所述癌症選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、肝癌、乳腺癌、子宮癌、默克爾細胞癌、胰腺癌、膽囊癌、膽管癌、結直腸癌、膀胱癌、腎癌、白血病、卵巢癌、食道癌、腦癌、胃癌、攝護腺癌或其組合。

【0047】 本公開進一步提供呈現外源 CD8 輔助受體與 T 細胞受體的經修飾之 T 細胞之群體，所述輔助受體包含本文所述之多肽，例如，與 SEQ ID NO: 5、7、258、259、8、9、10、11、12、13 或 14 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99% 或 100% 同一性之胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【0048】 圖 1 顯示了代表性 CD8 α 亞基，例如，SEQ ID NO: 258 (CD8 α 1)。在該實施例中，CD8 α 1 包括五個結構域：(1) 信號肽，(2) Ig 樣結構域-1，(3) 莖區，(4) 跨膜 (TM) 結構域，與 (5) 包含 *lck* 結合基序之胞質尾 (Cyt o)。

【0049】 圖 2 顯示了 CD8 α 1 (SEQ ID NO: 258) 與 m1CD8 α (SEQ ID NO: 7) 之間的序列比對。

【0050】 圖 3 顯示了 CD8 α 2 (SEQ ID NO: 259) 與 m2CD8 α (SEQ ID NO: 262) 之間的序列比對，其中位置 112 處之半胱氨酸置換以箭頭指示。

【0051】 圖 4 顯示了根據本公開一個態樣之載體。

【0052】 圖 5A 顯示了圖 4 中所示病毒載體之滴度。

【0053】 圖 5B 顯示了根據本公開之實施例所述之其他病毒載體之滴度。構築體 #13；構築體 #14；構築體 #15；構築體 #16；構築體 #17；構築體 #18；構築體 #19；構築體 #21；構築體 #10n；構築體 #11n；與 TCR: R11KEA (SEQ ID NO: 15 與 SEQ ID NO: 16) (構築體 #8)，其結合 PRAME-004 (SL LQH LIGL) (SEQ ID NO: 147)。注意，構築體 #10 與 #10n 是不同批次之相同構築體 (SEQ ID NO: 291 與 292)，構築體 #11 與 #11n 是不同批次之相同構築體 (SEQ ID NO: 285 與 286)。

【0054】 圖 6 顯示了 T 細胞製造。

【0055】 圖 7 A 顯示了 $CD3 + CD8 +$ 細胞中活化前後活化標誌物之表現。

【0056】 圖 7 B 顯示了 $CD3 + CD4 +$ 細胞活化前後活化標誌物之表現。

【0057】 圖 8 A 顯示了用來自供體 #1 之各種構築體轉導之細胞的擴充倍數。所述構築體如下：構築體 #9 b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2； $TCR = R11KEA \cdot WPRE^{wt}$ （含野生型 $WPRE$ 之 TCR ）； NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。請注意，構築體 #9 與 #9 b 是不同批次之相同構築體（ $SEQ ID NO: 287$ 與 288 ）。

【0058】 圖 8 B 顯示了用來自供體 #2 之各種構築體轉導之細胞的擴充倍數。所述構築體如下：構築體 #9 b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2； $TCR = R11KEA \cdot WPRE^{wt}$ （含野生型 $WPRE$ 之 TCR ）（構築體 #8）； NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。

【0059】 圖 9 A 顯示了用構築體 #9 轉導之細胞的流程圖。

【0060】 圖 9 B 顯示了根據本公開之實施例用構築體 #10 轉導之細胞的流程圖。

【0061】 圖 9 C 顯示了用構築體 #11 轉導之細胞的流程圖。

【0062】 圖 9 D 顯示了用構築體 #12 轉導之細胞的流程圖。

【0063】 圖 10 顯示了用供體 #1 與供體 #2 之各種構築體轉導之細胞的 $CD8+CD4+\%$ 。所述構築體如下：構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；TCR = R11KEA。WPRE^{w.t}（含野生型 WPRE 之 TCR）；NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。

【0064】 圖 11 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 $CD8+CD4+$ 之 Tet%。所述構築體如下：構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；TCR = R11KEA。WPRE^{w.t}（含野生型 WPRE 之 TCR）；NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。

【0065】 圖 12 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 Tet MFI ($CD8+CD4+Tet+$)。所述構築體如下：構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；TCR = R11KEA。WPRE^{w.t}（含野生型 WPRE 之 TCR）；NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。

【0066】 圖 13 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 $CD8\alpha$ MFI ($CD8+CD4+Tet+$)。所述構築體如下：構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；TCR = R11KEA。WPRE^{w.t}（含野生型 WPRE 之 TCR）；NT = 未轉導之 T 細胞（作為陰性對照）。

【0067】 圖 14 顯示了用各種構築體轉導之細胞（之 $CD3+$ ）的 $CD8+CD4\%$ 。所述構築體如下：構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構

築體 #2 ; TCR = R11KEA . WPRE^{w^t} (含野生型 WPRE 之 TCR) ; NT = 未轉導之 T 細胞 (作為陰性對照) 。

【0068】 圖 15 顯示了用各種構築體轉導之細胞 (之 CD3+) 的 CD8+Tet+ % 。所述構築體如下：構築體 #9b ; 構築體 #10 ; 構築體 #11 ; 構築體 #12 ; 構築體 #1 ; 構築體 #2 ; TCR = R11KEA . WPRE^{w^t} (含野生型 WPRE 之 TCR) ; NT = 未轉導之 T 細胞 (作為陰性對照) 。

【0069】 圖 16 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 Tet MFI (CD8+Tet+) 。所述構築體如下：構築體 #9b ; 構築體 #10 ; 構築體 #11 ; 構築體 #12 ; 構築體 #1 ; 構築體 #2 ; TCR = R11KEA . WPRE^{w^t} (含野生型 WPRE 之 TCR) ; NT = 未轉導之 T 細胞 (作為陰性對照) 。

【0070】 圖 17 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 CD8 α MFI (CD8+Tet+) 。所述構築體如下：構築體 #9b ; 構築體 #10 ; 構築體 #11 ; 構築體 #12 ; 構築體 #1 ; 構築體 #2 ; TCR = R11KEA . WPRE^{w^t} (含野生型 WPRE 之 TCR) ; NT = 未轉導之 T 細胞 (作為陰性對照) 。

【0071】 圖 18 顯示了用各種構築體轉導之細胞 (之 CD3+) 的 Tet+ % 。所述構築體如下：構築體 #9b ; 構築體 #10 ; 構築體 #11 ; 構築體 #12 ; 構築體 #1 ; 構築體 #2 ; TCR = R11KEA . WPRE^{w^t} (含野生型 WPRE 之 TCR) ; NT = 未轉導之 T 細胞 (作為陰性對照) 。

【0072】 圖 19 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 VCN (上圖) 與 CD3+Tet+ / VCN (下圖) 。所述構築體如下：

構築體 #9b；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；
 構築體 #1；構築體 #2；TCR = R11KEA。WPRE^{wt}
 （含野生型 WPRE 之 TCR）；NT = 未轉導之 T 細胞
 （作為陰性對照）。

【0073】 圖 20A-20C 描繪之資料顯示構築體（#10、#11
 與 #12）在介導針對以不同水準（UACC257 為每個細胞
 1081 個拷貝，A375 為每個細胞 50 個拷貝）表現抗原
 之標靶陽性細胞系的細胞毒性方面與單獨 TCR 相當。

【0074】 圖 21A-21B 描繪之資料顯示響應於 UACC257
 之 IFN γ 分泌在各構築體之間相當，但是對於 A375，#10
 在所有構築體之間表現最高 IFN γ 分泌。但是，比較分別
 表現野生型與經修飾之 CD8 輔助受體序列之 #9 與 #11
 時，用 #11 轉導之 T 細胞誘導更強作為 IFN γ 計量之細
 胞激素反應，所述 IFN γ 在來自 Incucyte 板之上清液
 中量化。構築體 #9；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；
 構築體 #1；構築體 #2；構築體 #8 = R11KEA 單獨 TCR。

【0075】 圖 22 描繪了示例性實驗設計，用於評估 PBMC
 衍生產物響應於 UACC257 與 A375 標靶之 DC 成熟
 及與細胞激素分泌。N=2。

【0076】 圖 23A-23B 描繪之資料顯示存在 iDC 之情況
 下響應於 A375 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方
 共培養物中，與其他構築體相比，構築體 #10 中的 IFN γ
 分泌更高。但是，比較分別表現野生型與經修飾之 CD8 輔
 助受體序列之構築體 #9 與構築體 #11 時，用 #11 轉導

之 T 細胞誘導更強作為 IFN γ 計量之細胞激素反應，所述 IFN γ 用供體 D600115、E:T:iDC::1:1/10:1/4 在三方共培養物之培養上清液中量化。構築體 #9；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；構築體 #8 = R11KEA 單獨 TCR。

【0077】 圖 24A-24B 描繪之資料顯示存在 iDC 之情況下響應於 A375 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方共培養中，與其他構築體相比，構築體 #10 中的 IFN γ 分泌更高。使用供體 D150081、E:T:iDC::1:1/10:1/4 時三方共培養物之培養上清液中量化之 IFN γ 。構築體 #9；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；構築體 #8 = R11KEA 單獨 TCR。

【0078】 圖 25A-25B 描繪之資料顯示存在 iDC 之情況下響應於 UACC257 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方共培養物中，與其他構築體相比，構築體 #10 中的 IFN γ 分泌更高。但是，比較分別表現野生型與經修飾之 CD8 輔助受體序列之構築體 #9 與構築體 #11 時，用 #11 轉導之 T 細胞誘導更強作為 IFN γ 計量之細胞激素反應，所述 IFN γ 用供體 D600115、E:T:iDC::1:1/10:1/4 在三方共培養物之培養上清液中量化。構築體 #9；構築體 #10；構築體 #11；構築體 #12；構築體 #1；構築體 #2；構築體 #8 = R11KEA 單獨 TCR。

【0079】 圖 26 顯示了根據本公開一實施例所述之 T 細胞製造。

【0080】 圖 27A 顯示了 $CD3+CD8+$ 細胞中活化前後活化標誌物之表現。

【0081】 圖 27B 顯示了根據本發明一實施例 $CD3+CD4+$ 細胞中活化前後活化標誌物之表現。

【0082】 圖 28 顯示了用各種構築體轉導之細胞的擴充倍數。

【0083】 圖 29A 與圖 29B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞的 $CD8+CD4+\%$ 。

【0084】 圖 30A 與圖 30B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞之 $CD8+CD4+$ 的 $Tet\%$ 。

【0085】 圖 31A 與圖 31B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞之 $Tet\ MFI$ ($CD8+CD4+Tet+$)。

【0086】 圖 32A 與圖 32B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞 (之 $CD3+$) 的 $CD8+CD4-\%$ 。

【0087】 圖 33A 與圖 33B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞 (之 $CD3+$) 的 $CD8+Tet+\%$ 。

【0088】 圖 34A 與圖 34B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞的 $Tet\ MFI$ ($CD8+Tet+$)。

【0089】 圖 35A 與圖 35B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞 (之 $CD3+$) 的 $Tet+\%$ 。

【0090】 圖 36A 與圖 36B 顯示了根據本公開一實施例用各種構築體轉導之細胞的 VCN 。

【0091】 圖 37 顯示了根據本公開一實施例所述之 T 細胞製造。

【0092】 圖 38 顯示了用各種構築體轉導之細胞的 CD8+CD4+ 之 Tet %。

【0093】 圖 39 顯示了用各種構築體轉導之細胞之 CD8+CD4+Tet+ 的 Tet MFI。

【0094】 圖 40 顯示了用各種構築體轉導之細胞之 CD8+Tet+ 的 Tet MFI。

【0095】 圖 41 顯示了用各種構築體轉導之 CD3+ 細胞的 Tet %。

【0096】 圖 42 顯示了用各種構築體轉導之細胞的載體拷貝數 (VCN)。

【0097】 圖 43 顯示了用各種構築體轉導之細胞中的 T 細胞亞群 %。將 FACS 分析對 CD3+TCR+ 設門。

【0098】 圖 43 顯示了用各種構築體轉導之細胞中的 T 細胞亞群 %。將 FACS 分析對 CD3+TCR+ 設門。圖 44A 與圖 44B 顯示了用各種構築體轉導之細胞中的 T 細胞亞群 %。將 FACS 分析對 CD4+CD8+ 設門 (圖 44A)，并且對 CD4-CD8+TCR+ 設門 (圖 44B)。

【0099】 圖 45A 與圖 45B 描繪之資料顯示構築體 #13 與構築體 #10 在介導針對表現高水準抗原 (每個細胞 1081 個拷貝) 之 UACC257 標靶陽性細胞系的細胞毒性方面與單獨 TCR 相當。與構築體 #13 及 #10 相比，構築體

#15 也有效，但殺傷較慢。用於產生這些結果之效應子：標靶比率為 4:1。

【0100】 圖 46 顯示與構築體 #10 相比，採用構築體 #13 時響應於 UACC257 細胞系的 IFN γ 分泌更高。在來自 Incucyte 板的上清液中量化 IFN γ 。用於產生這些結果之效應子：標靶比率為 4:1。

【0101】 圖 47 顯示了 ICI 標誌物頻率（2B4、41BB、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3、CD39+CD69+ 與 CD39-CD69-）。

【0102】 圖 48A-48G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10（WT 信號肽，CD8 β 1）轉導之 CD4+CD8+ 細胞的 IFN γ 、IL-2 與 TNF α 表現增加。將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+CD4+CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門。

【0103】 圖 49A-49G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10（WT 信號肽，CD8 β 1）轉導之 CD4-CD8+ 細胞的 IFN γ 、IL-2、MIP-1 β 與 TNF α 表現增加。將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+CD4-CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門。

【0104】 圖 50A-50G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10（WT 信號肽，CD8 β 1）轉導之 CD3+TCR+ 細胞的 IL-2 與 TNF α 表現增加。將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+TCR+ 細胞以 4:1 E:T 設門。

【0105】 圖 51A-51C 顯示了對針對 A375 的 CD4+CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。

【0106】 圖 52A-52C 顯示了對針對 A375 的 CD4-CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。

【0107】 圖 53A-53C 顯示了對針對 A375 的 CD4-CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。

【0108】 圖 54 顯示了根據本公開一實施例所述之 T 細胞製造。

【0109】 圖 55A-55C 透過結合 TCR 與 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體之複合體（例如，圖 55A，透過用構築體 #2、#3、#4、#10、#13、#14、#15、#16、#17、#18 或 #21 轉導 T 細胞來產生）、TCR 與其莖區被 CD8 β 莖區置換的同型二聚體 CD8 α (CD8 $\alpha\alpha^*$) 之複合體（例如，圖 55B，透過用構築體 #11、#12 或 #19 轉導 T 細胞來產生）以及 TCR 與 CD8 α 同型二聚體之複合體（例如，圖 55C，透過用構築體 #1、#5、#6、#7 或 #9 轉導 T 細胞來產生）顯示了抗原呈現細胞（APC）的肽/MHC 複合體與 T 細胞之間的相互作用。

【0110】 圖 56 顯示了根據本公開一實施例在用構築體 #10 或 #11 轉導的 CD4+ T 細胞與未成熟樹突細胞（iDC）存在之情況下樹突細胞（DC）的 IL-12 分泌水準。

【0111】 圖 57 顯示了根據本公開一實施例在用構築體 #10 或 #11 轉導的 CD4+ T 細胞與未成熟樹突細胞

(iDC) 存在之情況下樹突細胞 (DC) 的 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌水準。

【0112】 圖 58 顯示了根據本公開一實施例在用構築體 #10 或 #11 轉導的 CD4^+ T 細胞與未成熟樹突細胞 (iDC) 存在之情況下樹突細胞 (DC) 的 IL-6 分泌水準。

【0113】 圖 59 顯示了根據本公開一實施例在用各種構築體轉導的 PBMC 與靶細胞存在之情況下確定樹突細胞 (DC) 分泌細胞激素水準之示意圖。

【0114】 圖 60 顯示了根據本公開一實施例在用各種構築體轉導的 PBMC 與靶細胞存在之情況下樹突細胞 (DC) 的 IL-12 分泌水準。

【0115】 圖 61 顯示了根據本公開一實施例在用各種構築體轉導的 PBMC 與靶細胞存在之情況下樹突細胞 (DC) 的 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌水準。

【0116】 圖 62 顯示了根據本公開一實施例在用各種構築體轉導的 PBMC 與靶細胞存在之情況下樹突細胞 (DC) 的 IL-6 分泌水準。

【0117】 圖 63A - 63C 顯示了根據本公開一實施例源于從供體 #1 (圖 63A)、供體 #2 (圖 63B) 與供體 #3 (圖 63C) 獲得的已轉導 CD4^+ 選定 T 細胞的 $\text{IFN}\gamma$ 產生。

【0118】 圖 63D 顯示了圖 63A - 63C 中之 EC_{50} 值 (ng/ml)。

【0119】 圖 64A - 64C 顯示了根據本公開一實施例源于從供體 #4 (圖 64A)、供體 #1 (圖 64B) 與供體 #3 (圖

64C) 獲得的已轉導 PBMC 的 IFN γ 產生及其各自之 EC50 值 (ng/ml)。

【0120】 圖 64D 顯示了圖 64A-64C 中不同供體之間的 EC50 值 (ng/ml) 比較。

【0121】 圖 65A-65C 顯示了根據本公開一實施例來自單個供體的已轉導 PBMC (圖 65A)、CD8⁺ 選定 T 細胞 (圖 65B) 與 CD4⁺ 選定 T 細胞 (圖 65C) 中的 IFN γ 產生及其各自之 EC50 值 (ng/ml)。

【實施方式】

經修飾之 CD8 多肽

【0122】 本文所述之 CD8 多肽可包含 N 端信號肽 (任選)、CD8 α 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域、CD8 β 區 (結構域)、CD8 α 跨膜結構域與 CD8 α 胞質結構域之一般結構。本文所述之經修飾之 CD8 多肽顯示與表現 TCR 與 CD8 多肽之載體共轉導之 T 細胞的功能有非預期改善。

【0123】 本文所述之 CD8 多肽可包含 N 端信號肽 (任選)、CD8 α 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域、莖結構域或區、CD8 α 跨膜結構域與 CD8 α 胞質結構域之一般結構。

【0124】 在一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可包含 (a) 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域，其與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列具有至少約 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性之序列，(b) 一個的區域其與 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列

具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性，(c) 跨膜結構域，其與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性，和 (d) 胞質結構域，其與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述之 CD8 多肽可在 T 細胞中與 T 細胞受體或 CAR-T 共表現，並用於過繼細胞療法 (ACT) 之方法中。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0125】 在另一實施例中，本文所述之 CD8 多肽可 (a) 與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性，(b) 與 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性，(c) 與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性，並且 (d) 對 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少約 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 %、至少 98 %、至少 99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述之 CD8 多肽可在 T 細胞中與 T 細胞受體或 CAR-T 共

表現，並用於過繼細胞療法（ACT）之方法中。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0126】 在另一實施例中，本文所述 CD8 多肽可包含 (a) SEQ ID NO: 1，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換；(b) SEQ ID NO: 2，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換；(c) SEQ ID NO: 3，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換，與 (d) SEQ ID NO: 4，其包含一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸置換。在一實施例中，置換為保守性胺基酸置換。本文所述之 CD8 多肽可在 T 細胞中與 T 細胞受體或 CAR-T 共表現，並用於過繼細胞療法（ACT）之方法中。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0127】 CD8 是一種膜錨定醣蛋白，其充當 T 細胞受體（TCR）對肽/MHC I 類複合體的抗原識別過程之輔助受體，並且在胸腺 T 細胞發育與外周 T 細胞活化中起重要作用。功能性 CD8 是由兩條 α 鏈（CD8 $\alpha\alpha$ ）或一條 α 鏈與一條 β 鏈（CD8 $\alpha\beta$ ）組成之二聚體蛋白， β 鏈之表面表現可能需要與共表現之 α 鏈結合以形成 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體。CD8 $\alpha\alpha$ 與 CD8 $\alpha\beta$ 可能在多種淋巴細胞上差異性表現。CD8 $\alpha\beta$ 主要在 $\alpha\beta$ TCR+ T 細胞與胸腺細胞之表面表現，而 CD8 $\alpha\alpha$ 在 $\alpha\beta$ TCR+、 $\gamma\delta$ TCR+ 腸上皮內淋巴細胞、NK 細胞、樹突細胞之子集與一小部分 CD4+ T 細胞上表現。

【0128】 例如，人 CD8 基因可表現含 235 個胺基酸之蛋白質。圖 1 顯示了 CD8 α 蛋白 (CD8 α 1 - SEQ ID NO:258)，其在一個態樣中分為以下結構域（始于多肽之胺基末端，止于羧基末端）：(1) 信號肽（胺基酸 -21 至 -1），其可能在人細胞中受體轉運至細胞表面期間切去，因而可能不構成成熟、活性受體的一部分；(2) 免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域（在本實施例中，胺基酸 1-115），其可能採取一種稱為免疫球蛋白折疊之結構，所述結構類似於參與調節免疫系統的許多其他分子（蛋白質之免疫球蛋白家族）之彼類結構。與人 MHC 分子 HLA-A2 複合的 CD8 $\alpha\alpha$ 受體之晶體結構已證實 CD8 $\alpha\alpha$ 受體之 Ig 結構域如何結合配體；(3) 膜近端區域（在本實施例中，胺基酸 116-160），其可以為延伸的连接子區域，允許 CD8 $\alpha\alpha$ 受體從 MHC 頂部上方之 T 細胞表面「延伸至」至其結合的 MHC 之 a3 結構域。莖區可被醣基化且可能不靈活；(4) 跨膜結構域（在本實施例中，胺基酸 161-188），其可以將 CD8 $\alpha\alpha$ 受體錨定於細胞膜中，因此不是可溶性重組蛋白的一部分；(5) 胞質結構域（在本實施例中，胺基酸 189-214），其可透過與 p56^{lck} 結合來介導 T 細胞中的信號傳導功能，其可能參與磷酸化事件之 T 細胞活化級聯。

【0129】 CD8 α 序列通常可具有足以能夠與 MHC 結合的免疫球蛋白結構域部分。通常情況下，CD8 α 分子可包含 CD8 α 之全部或大部分免疫球蛋白結構域，例如 SEQ

ID NO: 258, 但一個態樣中可包含免疫球蛋白結構域之至少 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110 或 115 個胺基酸。本公開之 CD8 α 分子可優選為二聚體 (例如, CD8 $\alpha\alpha$ 或 CD8 $\alpha\beta$), 不過 CD8 α 單體可納入本公開之範圍內。在一態樣中, 本公開之 CD8 α 可包含 CD8 α 1 (SEQ ID NO: 258) 與 CD8 α 2 (SEQ ID NO: 259)。

【0130】 CD8 α 亞基與 β 亞基可能具有相似之結構基序, 包括 Ig 樣結構域、30 - 40 a 個胺基酸之莖區、跨膜區與約 20 個胺基酸之短胞質結構域。CD8 α 鏈與 β 鏈在 Ig 樣結構域中分別具有兩個與一個 N 聯糖基化位點, 在所述 Ig 樣結構域中它們共有小於 20% 之胺基酸序列同一性。CD8 β 莖區域比 CD8 α 莖短 10 - 13 個胺基酸, 且被 O 聯糖高度糖基化。這些位於 β 區而非 α 莖區之糖類似乎非常不均勻, 原因在于複雜唾液酸化, 這可能在胸腺細胞各發育階段期間與 T 細胞活化時受到差異化調節。已證明聚糖加合物在糖蛋白功能及免疫應答中發揮調節作用。靠近跨膜結構域之聚糖可影響相鄰基序之取向。CD8 β 鏈莖區之獨特生化特性可能使其成為調節輔助受體功能之合理候選者。

【0131】 CD8 多肽可被修飾, 其中 CD8 α 區 (例如莖區) 可被 CD8 β 區替代。在另一個態樣中, 為了產生 CD8 α - CD8 β 多肽。在一實施例中, 本文所述的修飾 CD8 多

肽可具有一個區，其包含與 SEQ ID NO: 2 的胺基酸序列具有至少約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述的修飾 CD8 α 多肽可具有一個免疫球蛋白 (Ig) 樣結構域，其 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列具有至少約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述的修飾 CD8 多肽可具有一個跨膜結構域，其包含與 SEQ ID NO: 3 的胺基酸序列具有至少約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述的修飾 CD8 多肽可具有一個細胞質尾，其包含與 SEQ ID NO: 4 的胺基酸序列具有至少約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述的修飾 CD8 多肽可與 SEQ ID NO: 5 的胺基酸序列具有至少約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性。本文所述的 CD8 多肽可包含信號肽，其包含與融合至 mCD8 α 多肽 N-末端或融合

至 C-末端的 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO:294 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99% 或 100% 的序列同一性。本文所述的修飾 CD8 多肽可與 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性。

T 細胞

【0132】 T 細胞可表現本文所述之經修飾之 CD8 多肽。例如，T 細胞可以共表現 T 細胞受體 (TCR) 與本文所述之經修飾之 CD8 多肽。T 細胞亦可表現嵌合抗原受體 (CAR)、CAR 類似物或 CAR 衍生物。

【0133】 T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、自然殺手 T 細胞或其組合（如果在細胞群中）。T 細胞可以為 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞或 CD4+/CD8+ T 細胞。

T 細胞受體

【0134】 T 細胞可與本文所述之經修飾之 CD8 多肽共表現 T 細胞受體 (TCR)、抗原結合蛋白或兩者，包括但不限於表 3 中所列那些 (SEQ ID NO: 15-92)。此外，T 細胞可以表現美國專利申請公開第 2017/0267738 號、美國專利申請公開第 2017/0312350 號、美國專利申請公開第 2018/0051080 號、美國專利申請公開第 2018/0164315 號、美國專利申請公開第

2018/0161396 號、美國專利申請公開第
2018/0162922 號、美國專利申請公開第
2018/0273602 號、美國專利申請公開第
2019/0016801 號、美國專利申請公開第
2019/0002556 號、美國專利申請公開第
2019/0135914 號、美國專利 10,538,573、美國專利
10,626,160、美國專利申請公開第 2019/0321478 號、
美國專利申請公開第 2019/0256572 號、美國專利
10,550,182、美國專利 10,526,407、美國專利申請公
開第 2019/0284276 號、美國專利申請公開第
2019/0016802 號、美國專利申請公開第
2019/0016803 號、美國專利申請公開第
2019/0016804 號、美國專利 10,583,573、美國專利
申請公開第 2020/0339652 號、美國專利
10,537,624、美國專利 10,596,242、美國專利申請公
開第 2020/0188497 號、美國專利 10,800,845、美國
專利申請公開第 2020/0385468 號、美國專利
10,527,623、美國專利 10,725,044、美國專利申請公
開第 2020/0249233 號、美國專利 10,702,609、美國
專利申請公開第 2020/0254106 號、美國專利
10,800,832、美國專利申請公開第 2020/0123221 號、
美國專利 10,590,194、美國專利 10,723,796、美國專
利申請公開第 2020/0140540 號、美國專利
10,618,956、美國專利申請公開第 2020/0207849 號、

美國專利申請公開第 2020/0088726 號與美國專利申請公開第 2020/0384028 號 中所述之 TCR 與抗原結合蛋白；本文所述之這些專利公開內容與序列表各自透過引用方式整體併入本文。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、自然殺手 T 細胞。在一實施例中，本文所述之 TCR 為單鏈 TCR 或可溶性 TCR。

【0135】 此外，可在 T 細胞中與本文所述之經修飾之 CD8 多肽共表現之 TCR 可以為由 α 鏈 (TCR α) 與 β 鏈 (TCR β) 組成之 TCR。可用於 TCR 的 TCR α 鏈與 TCR β 鏈可選自 R11KEA (SEQ ID NO: 15 與 16)、R20P1H7 (SEQ ID NO: 17 與 18)、R7P1D5 (SEQ ID NO: 19 與 20)、R10P2G12 (SEQ ID NO: 21 與 22)、R10P1A7 (SEQ ID NO: 23 與 24)、R4P1D10 (SEQ ID NO: 25 與 26)、R4P3F9 (SEQ ID NO: 27 與 28)、R4P3H3 (SEQ ID NO: 29 與 30)、R36P3F9 (SEQ ID NO: 31 與 32)、R52P2G11 (SEQ ID NO: 33 與 34)、R53P2A9 (SEQ ID NO: 35 與 36)、R26P1A9 (SEQ ID NO: 37 與 38)、R26P2A6 (SEQ ID NO: 39 與 40)、R26P3H1 (SEQ ID NO: 41 與 42)、R35P3A4 (SEQ ID NO: 43 與 44)、R37P1C9 (SEQ ID NO: 45 與 46)、R37P1H1 (SEQ ID NO: 47 與 48)、R42P3A9 (SEQ ID NO: 49 與 50)、R43P3F2 (SEQ ID NO: 51 與 52)、R43P3G5 (SEQ ID NO: 53 與 54)、R59P2E7 (SEQ ID NO: 55 與 56)、

R11P3D3 (SEQ ID NO: 57 與 58)、R16P1C10 (SEQ ID NO: 59 與 60)、R16P1E8 (SEQ ID NO: 61 與 62)、R17P1A9 (SEQ ID NO: 63 與 64)、R17P1D7 (SEQ ID NO: 65 與 66)、R17P1G3 (SEQ ID NO: 67 與 68)、R17P2B6 (SEQ ID NO: 69 與 70)、R11P3D3KE (SEQ ID NO: 71 與 303)、R39P1C12 (SEQ ID NO: 304 與 74)、R39P1F5 (SEQ ID NO: 75 與 76)、R40P1C2 (SEQ ID NO: 77 與 78)、R41P3E6 (SEQ ID NO: 79 與 80)、R43P3G4 (SEQ ID NO: 81 與 82)、R44P3B3 (SEQ ID NO: 83 與 84)、R44P3E7 (SEQ ID NO: 85 與 86)、R49P2B7 (SEQ ID NO: 87 與 88)、R55P1G7 (SEQ ID NO: 89 與 90) 或 R59P2A7 (SEQ ID NO: 91 與 92)。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞或自然殺手 T 細胞。

【0136】 表 1 顯示了當肽與 MHC 分子複合時，該肽與哪些 TCR 結合之示例。(人類之 MHC 分子可稱為 HLA，即人白細胞抗原)。

表 1：T 細胞受體與肽

TCR 名稱	肽 (SEQ ID NO:)
R20P1H7, R7P1D5, R10P2G12	KVLEHVVRV (SEQ ID NO: 215)
R10P1A7	KIQEILTQV (SEQ ID NO: 123)

R 4 P 1 D 1 0 , R 4 P 3 H 3	R 4 P 3 F 9 ,	F L L D G S A N V (S E Q I D N O : 2 3 8)
R 3 6 P 3 F 9 , R 5 3 P 2 A 9	R 5 2 P 2 G 1 1 ,	I L Q D G Q F L V (S E Q I D N O : 1 9 3)
R 2 6 P 1 A 9 , R 2 6 P 3 H 1 , R 3 7 P 1 C 9 , R 4 2 P 3 A 9 , R 4 3 P 3 G 5 ,	R 2 6 P 2 A 6 , R 3 5 P 3 A 4 , R 3 7 P 1 H 1 , R 4 3 P 3 F 2 , R 5 9 P 2 E 7	K V L E Y V I K V (S E Q I D N O : 2 0 2)
R 1 1 K E A , R 1 6 P 1 C 1 0 , R 1 7 P 1 A 9 , R 1 7 P 1 G 3 , R 1 1 P 3 D 3 K E	R 1 1 P 3 D 3 , R 1 6 P 1 E 8 , R 1 7 P 1 D 7 , R 1 7 P 2 B 6 ,	S L L Q H L I G L (S E Q I D N O : 1 4 7)
R 3 9 P 1 C 1 2 , R 4 0 P 1 C 2 , R 4 3 P 3 G 4 , R 4 4 P 3 E 7 , R 5 5 P 1 G 7 ,	R 3 9 P 1 F 5 , R 4 1 P 3 E 6 , R 4 4 P 3 B 3 , R 4 9 P 2 B 7 , R 5 9 P 2 A 7	A L S V L R L A L (S E Q I D N O : 2 4 8)

腫瘤相關抗原 (T A A)

【0137】 腫瘤相關抗原 (T A A) 肽可與本文所述之 C D 8 多肽構築體、方法與實施例一起使用。例如，本文所述之 T 細胞受體 (T C R) 與人白細胞抗原 (H L A) 結合時可特異性與 T A A 肽結合。這也稱為主要組織相容性複合體

(MHC) 分子。人 MHC 分子也稱為人白細胞 - 抗原 (HLA)。

【0138】 可與本文所述之 CD8 多肽一起使用之腫瘤相關抗原 (TAA) 肽包括但不限於表 3 中列出的那些以及美國專利申請公開第 2016/0187351 號、美國專利申請公開第 2017/0165335 號、美國專利申請公開第 2017/0035807 號、美國專利申請公開第 2016/0280759 號、美國專利申請公開第 2016/0287687 號、美國專利申請公開第 2016/0346371 號、美國專利申請公開第 2016/0368965 號、美國專利申請公開第 2017/0022251 號、美國專利申請公開第 2017/0002055 號、美國專利申請公開第 2017/0029486 號、美國專利申請公開第 2017/0037089 號、美國專利申請公開第 2017/0136108 號、美國專利申請公開第 2017/0101473 號、美國專利申請公開第 2017/0096461 號、美國專利申請公開第 2017/0165337 號、美國專利申請公開第 2017/0189505 號、美國專利申請公開第 2017/0173132 號、美國專利申請公開第 2017/0296640 號、美國專利申請公開第 2017/0253633 號、美國專利申請公開第 2017/0260249 號、美國專利申請公開第

2018/0051080 號、美國專利申請公開第
 2018/0164315 號、美國專利申請公開第
 2018/0291082 號、美國專利申請公開第
 2018/0291083 號、美國專利申請公開第
 2019/0255110 號、美國專利第 9,717,774 號、美國
 專利第 9,895,415 號、美國專利申請公開第
 2019/0247433 號、美國專利申請公開第
 2019/0292520 號、美國專利申請公開第
 2020/0085930 號、美國專利 10,336,809、美國專利
 第 10,131,703 號、美國專利第 10,081,664 號、美國
 專利第 10,081,664 號、美國專利第 10,093,715 號、
 美國專利第 10,583,573 號與美國專利申請公開第
 2020/00085930 號中所述的那些 TAA 肽；本文所述之
 這些專利公開、序列與序列表各自之內容均透過引用方式
 整體併入本文。本文所述之腫瘤相關抗原（TAA）肽可與
 HLA（MHC 分子）結合。與 HLA 結合之腫瘤相關抗原
 （TAA）肽可被本文所述之 TCR 識別，所述 TCR 任選
 地與本文所述之 CD8 多肽共表現。

【0139】 可以工程改造 T 細胞以表現嵌合抗原受體
 （CAR），其含有衍生自 NKG2D、NKG2A、NKG2C、
 NKG2F、LLT1、AICL、CD26、NKRP1、NKp30、
 NKp44、NKp46、CD244（2B4）、DNAM-1 與 NKp80
 之配體結合結構域，或抗腫瘤抗體，如抗 Her2neu 或抗
 EGFR 與從 CD3- ζ 、Dap10、CD28、4-1BB 與 CD40L

獲得之信號傳導結構域。在一些實施例中，嵌合受體結合 MICA、MICB、Her2neu、EGFR、間皮素、CD38、CD20、CD19、PSA、RON、CD30、CD22、CD37、CD38、CD56、CD33、CD30、CD138、CD123、CD79b、CD70、CD75、CA6、GD2、甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、CEACAM5、CA-125、MUC-16、5T4、NaPi2b、ROR1、ROR2, 5T4、PLIF、Her2/Neu、EGFRvIII、GPMNB、LIV-1、醣脂 F77、成纖維細胞活化蛋白、PSMA、STEAP-1、STEAP-2、c-met、CSPG4、Nectin-4、VEGFR2、PSCA、葉酸結合蛋白 / 受體、SLC44A4、Cripto、CTAG1B、AXL、IL-13R、IL-3R、SLTRK6、gp100、MART1、酪氨酸酶、SSX2、SSX4、NYESO-1、上皮腫瘤抗原 (ETA)、MAGEA 家族基因 (如：MAGE3A、MAGE4A)、KKLC1、突變之 ras、 β raf、p53、MHC I 類鏈相關分子 A (MICA) 或 MHC I 類鏈相關分子 B (MICB)、HPV 或 CMV。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞或自然殺手 T 細胞。

培養 T 細胞

【0140】 本文描述了活化、轉導及 / 或擴充 T 細胞 (例如腫瘤浸潤性淋巴細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞) 與可用於轉基因表現之 T 細胞的方法。可以活化、轉導與擴充 T 細胞，同時耗竭 α - 及 / 或 β -TCR 陽性細胞。T

細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞或自然殺手 T 細胞。

【0141】 本文描述了離活體擴充經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞群體用於過繼轉移療法之方法。本公開內容的經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞可離活體擴充。本文描述的經工程改造之 T 細胞可在活體外無 APC 活化或不與 APC 及氨基酸鹽共培養時擴充。2019 年 6 月 13 日公佈之美國專利申請第 2019/0175650 號描述了用於轉導 T 細胞之方法，所述文獻之內容透過引用方式整體併入。可使用其他轉導與培養 T 細胞之方法。

【0142】 T 細胞（包括 $\gamma\delta$ T 細胞）可從活體外培養之複雜樣本分離。在一實施例中，在沒有預先耗竭特定細胞群體（例如，單核細胞、 $\alpha\beta$ T 細胞、B 細胞與 NK 細胞）之情況下可活化與擴充整個 PBMC 群體。在一實施例中，可以在特異性活化與擴充之前產生富集之 T 細胞群體。在一實施例中，可以在天然或工程化抗原呈現細胞（APC）存在或不存在之情況下進行 $\gamma\delta$ T 細胞之活化與擴充。在一實施例中，可以使用固定的 T 細胞有絲分裂原（包括 TCR 特異性抗體）與其他 $\gamma\delta$ TCR 活化劑（包括凝集素）從腫瘤標本分離與擴充 T 細胞。在一實施例中，可以在無 $\gamma\delta$ T 細胞有絲分裂原（包括 $\gamma\delta$ TCR 特異性抗體）與其他 $\gamma\delta$ TCR 活化劑（包括凝集素）之情況下從腫瘤標本分離與擴充 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0143】 T 細胞（包括 $\gamma\delta$ T 細胞）可分離自受試者（例如人類受試者）之白細胞分離產物。在一實施例中， $\gamma\delta$ T 細胞不從外周血單核細胞（PBMC）分離。可使用抗 CD3 與抗 CD28 抗體，任選地連同重組人白細胞介素 2（rhIL-2），例如，約 50 至 150 U/mL rhIL-2 一起分離 T 細胞。

【0144】 分離之 T 細胞可以響應于接觸一種或多種抗原而快速擴充。一些 $\gamma\delta$ T 細胞（例如 $V\gamma 9 V\delta 2+$ T 細胞）可以在組織培養期間響應于接觸一些抗原（如：異戊二烯基焦磷酸酯、烷基胺與代謝物或微生物提取物）而活體外快速擴充。受刺激的 T 細胞可表現出許多可促進從複雜樣本分離 T 細胞之抗原呈現分子、共刺激分子與粘附分子。複雜樣本內部之 T 細胞可以用至少一種抗原在活體外刺激 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天或其他合適的時間段。用合適抗原刺激 T 細胞可以在活體外擴充 T 細胞群。

【0145】 可以使用本文所述之活化劑與共刺激劑活化與擴充 $\gamma\delta$ T 細胞，以觸發特異性 $\gamma\delta$ T 細胞增殖與持久性群體。在一實施例中，從不同培養物活化與擴充 $\gamma\delta$ T 細胞可以實現不同之克隆性或混合多克隆性群體亞群。在一實施例中，不同之激動劑可用於鑒定提供特異性 $\gamma\delta$ 活化信號之試劑。在一實施例中，提供特異性 $\gamma\delta$ 活化信號之試劑可以是針對 $\gamma\delta$ TCR 之不同單克隆抗體（MAb）。在一實施例中，可以使用伴隨共刺激劑以幫助觸

發特異性 $\gamma \delta$ T 細胞增殖而不誘導細胞能量與細胞凋亡。這些共刺激劑可包括與 $\gamma \delta$ 細胞上表現之受體結合的配體，如 NKG2D、CD161、CD70、JAML、DNAX 輔助分子-1 (DNAM-1)、ICOS、CD27、CD137、CD30、HVEM、SLAM、CD122、DAP 與 CD28。在一實施例中，共刺激劑可以是對 CD2 與 CD3 分子上獨特表位特異之抗體。在 $\alpha \beta$ 或 $\gamma \delta$ T 細胞上表現時，CD2 與 CD3 可具有不同之構象結構。在一實施例中，CD3 與 CD2 之特異性抗體可導致 $\gamma \delta$ T 細胞之不同活化。

【0146】 可用於活體外刺激來自複雜樣本之 T 細胞 ($\gamma \delta$ T 細胞) 擴充的抗原非限制性示例可以包含異戊烯基-焦磷酸類，例如異戊烯基焦磷酸鹽 (IPP)、烷基胺、人微生物病原體代謝物、共生細菌代謝物、甲基-3-丁烯基-1-焦磷酸 (2M3B1PP)、(E)-4-羥基-3-甲基-丁-2-烯基焦磷酸鹽 (HMB-PP)、焦磷酸乙酯 (EPP)、法呢基焦磷酸鹽 (FPP)、二甲基烯丙基磷酸鹽 (DMAP)、二甲基烯丙基焦磷酸鹽 (DMAPP)、乙基三磷酸腺苷 (EPPPA)、香葉基焦磷酸鹽 (GPP)、香葉基香葉基焦磷酸鹽 (GGPP)、異戊烯基三磷酸腺苷 (IPPPA)、磷酸單乙基酯 (MEP)、焦磷酸單乙酯 (MEPP)、3-甲醯基-1-丁基焦磷酸鹽 (TUBAg 1)、X-焦磷酸鹽 (TUBAg 2)、3-甲醯基-1-丁基-尿苷三磷酸鹽 (TUBAg 3)、3-甲醯基-1-丁基-去氧胸苷三磷酸 (TUBAg 4)、單乙基烷基胺、烯丙基焦磷酸鹽、焦磷酸基吡啶、二甲基烯丙基- γ -尿苷三磷酸鹽、甲

醯基- γ -尿苷三磷酸鹽、烯丙基- γ -尿苷三磷酸鹽、乙胺、異丁胺、仲丁胺、異戊胺與含氮雙磷酸鹽。

【0147】 在工程改造 T 細胞之前，可以離活體擴充 T 細胞（包括 $\gamma\delta$ T 細胞）群體。可用於促進 T 細胞群體活體外擴充之試劑之非限制性示例可以包括抗 CD3 或抗 CD2、抗 CD27、抗 CD30、抗 CD70、抗 OX40 抗體、IL-2、IL-15、IL-12、IL-9、IL-33、IL-18 或 IL-21、CD70（CD27 配體）、植物血凝素（PHA）、刀豆蛋白 A（ConA）、商陸（PWM）、蛋白質花生凝集素（PNA）、大豆凝集素（SBA）、扁豆凝集素（LCA）、豌豆凝集素（PSA）、蝸牛凝集素（HPA）、蠶豆凝集素（VGA）或其他能夠刺激 T 細胞增殖之合適有絲分裂原。此外，可以使用 MCSF、IL-6、嗜酸粒細胞趨化因子、IFN- α 、IL-7、 γ -誘導蛋白 10、IFN- γ 、IL-1RA、IL-12、MIP-1 α 、IL-2、IL-13、MIP-1 β 、IL-2R、IL-15 及其組合擴充 T 細胞。

【0148】 可透過基因工程改造 $\gamma\delta$ T 細胞增強 $\gamma\delta$ T 細胞識別廣譜抗原之能力。可以工程改造 $\gamma\delta$ T 細胞以提供活體內識別選定抗原之通用同種異體療法。基因工程改造 $\gamma\delta$ T 細胞可能包括將表現腫瘤識別部分（例如： $\alpha\beta$ TCR、 $\gamma\delta$ TCR、嵌合抗原受體（CAR），其將抗原結合功能與 T 細胞活化功能組合為單一受體、其抗原結合片段或淋巴細胞活化結構域）之構築體穩定整合入分離之 $\gamma\delta$ T 細胞、細胞激素（例如，IL-15、IL-12、IL-2、

IL-7、IL-21、IL-18、IL-19、IL-33、IL-4、IL-9、IL-23 或 IL-1 β) 之基因組，以離活體與活體內增強 T 細胞增殖、存活與功能。基因工程改造分離之 $\gamma\delta$ T 細胞亦可能包括從分離之 $\gamma\delta$ T 細胞（例如，MHC 基因座）之基因組的一個或多個內源基因中刪除或破壞基因表現。

【0149】 經工程改造（或轉導）之 T 細胞（包括 $\gamma\delta$ T 細胞）可以在無抗原呈現細胞或氨基二膦酸鹽刺激下離活體擴充。本公開之抗原反應性經工程改造之 T 細胞可以離活體與活體內擴充。在一實施例中，經工程改造之 T 細胞的活性群體可以在無抗原呈現細胞、抗原肽、非肽分子或小分子化合物（例如，氨基二膦酸鹽）的抗原刺激下，而使用某些抗體、細胞激素、有絲分裂原或融合蛋白（例如：IL-17 Fc 融合物、MICA Fc 融合物與 CD70 Fc 融合物）時離活體擴充。可用於擴充 $\gamma\delta$ T 細胞群體之抗體示例可以包括抗 CD3、抗 CD27、抗 CD30、抗 CD70、抗 OX40、抗 NKG2D 或抗 CD2 抗體，細胞激素之示例可以包括 IL-2、IL-15、IL-12、IL-21、IL-18、IL-9、IL-7 及/或 IL-33，有絲分裂原之示例可以包括 CD70 人 CD27 之配體、植物血凝素（PHA）、刀豆蛋白 A（ConA）、商陸有絲分裂原（PWM）、蛋白質花生凝集素（PNA）、大豆凝集素（SBA）、扁豆凝集素（LCA）、豌豆凝集素（PSA）、蝸牛凝集素（HPA）、蠶豆凝集素（VGA）或其他能夠刺激 T 細胞增殖之合適有絲分裂原。

【0150】 經工程改造之 T 細胞（包括 $\gamma \delta$ T 細胞）群體可在少於 60 天、少於 48 天、小於 36 天、少於 24 天、少於 12 天或少於 6 天內擴充。在一實施例中，經工程化改造之 T 細胞群體可以擴充約 7 天至約 49 天、約 7 天至約 42 天、約 7 天至約 35 天、約 7 天至約 28 天、約 7 天至約 21 天或約 7 天至約 14 天。T 細胞可擴充約 1 至 21 天。例如，T 細胞可擴充約至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 天。

【0151】 在一實施例中，可使用相同方法學分離、活化與擴充 $\alpha \beta$ T 細胞。

【0152】 在一實施例中，可使用相同方法學分離、活化與擴充 $\gamma \delta$ T 細胞。

【0153】 載體

【0154】 經工程改造之 T 細胞可使用各種方法來產生，包括文獻中公認的那些方法。例如，編碼包含腫瘤識別或其他類型識別部分之表現盒之多核苷酸可透過轉座子/轉座酶系統或基於病毒之基因轉移系統（例如，慢病毒或逆轉錄病毒系統）或其他合適之方法，如：轉染、電穿孔、轉導、脂質轉染、磷酸鈣（ CaPO_4 ）、經納米工程改造之物質（如 Ormosil），病毒傳遞方法，包括腺病毒、逆轉錄病毒、慢病毒、腺相關病毒或其他合適之方法，穩定地引入 T 細胞。許多病毒方法已用於人類基因治療，例如 WO 1993/020221 中所述之方法，所述文獻之內容透過引用

方式整體併入本文。可用於經工程改造之 T 細胞的病毒方法之非限制性示例可以包括 γ -逆轉錄病毒、腺病毒、慢病毒、單純皰疹病毒、痘苗病毒、痘病毒或腺病毒相關之病毒方法。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0155】 用於轉染 T 細胞之病毒包括天然存在之病毒以及人造病毒。病毒可以為包膜病毒或非包膜病毒。細小病毒（例如 AAV）是無包膜病毒之示例。病毒可以為包膜病毒。用於 T 細胞轉染之病毒可以為逆轉錄病毒，特別是慢病毒。可以促進病毒感染真核細胞之病毒包膜蛋白可以包括 HIV-1 衍生慢病毒載體（LV），所述慢病毒載體用來自水泡性口炎病毒（VSV-G）、修飾之貓內源性逆轉錄病毒（RD114TR）（SEQ ID NO: 97）與修飾之長臂猿白血病毒（GALVTR）之包膜醣蛋白（GP）假型化。這些包膜蛋白可有效促進其他病毒進入，例如細小病毒，包括腺相關病毒（AAV），從而證明其廣泛效率。例如，可使用其他病毒包膜蛋白，包括莫洛尼鼠白血病毒（MLV）4070 env（如 Merten et al., J. Virol. 79:834-840, 2005 中所述；所述文獻之內容透過引用方式併入本文）、RD114 env、嵌合包膜蛋白 RD114pro 或 RDpro（其為透過 HIV-1 基質/衣殼（MA/CA）切割序列替換 RD114 之 R 肽切割序列所構築之 RD114-HIV 嵌合體，如 Bell et al. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235:1269-1276 中所述；所述文獻之內容透過引用方式併入本文）、桿狀病毒 GP64 env（如 Wang et

al. *J. Virol.* 81:10869-10878, 2007 中所述；所述文獻之內容透過引用方式併入本文）或 GALV env（如 Merten et al., *J. Virol.* 79:834-840, 2005 中所述；所述文獻之內容透過引用方式併入本文）或其衍生物。

【0156】 單一慢病毒盒可用於產生單一慢病毒載體，所述慢病毒載體從單一多順反子 mRNA 表現兩種不同二聚體之至少四種獨立單體蛋白質，從而在細胞表面上共表現二聚體。例如，為共表現 TCR $\alpha\beta$ 與 CD8 $\alpha\beta$ ，整合單拷貝慢病毒載體可足以轉化 T 細胞，任選地 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0157】 載體可在單一載體內部包含多順反子盒，所述多順反子盒能夠表現多於一個、多於兩個、多於三個、多於四個基因、多於五個基因或多於六個基因，其中這些基因編碼之多肽可以彼此相互作用，或可以形成二聚體。二聚體可以為同型二聚體（例如，形成二聚體之兩種相同蛋白質），或異型二聚體（例如，形成二聚體之兩種結構上不同之蛋白質）。

【0158】 此外，多種載體可用於以本文所述之構築體與序列轉染細胞。例如，TCR 轉基因可在一個載體上，而編碼本文所述多肽之 CD8 轉基因可在第二載體上，其使用公認之方法同時或依次轉染。T 細胞系可以用編碼本文所述 CD8 多肽之 CD8 轉基因穩定轉染，然後用 TCR 轉基因依次轉染或反之亦然。

【0159】 在一些實施例中，轉基因可進一步包括一個或多個多順反子元件，並且多順反子元件可例如位於編碼 TCR α 或其一部分之核酸序列與編碼 TCR β 或其一部分之核酸序列之間；編碼 CD8 α 或其一部分之核酸序列與編碼 CD8 β 或其一部分之核酸序列之間，或編碼 TCR α 、TCR β 、CD8 α 與 CD8 β 之任意兩個核酸序列之間。在一些實施例中，多順反子元件可包括編碼選自 T2A、P2A、E2A 或 F2A 之核糖體跳躍元件或內部核糖體進入位點 (IRES) 之序列。

【0160】 如本文所用，術語「自裂解 2A 肽」系指相對短的肽（長約 20 個胺基酸之量級，取決於來源病毒），所述肽透過阻止甘胺酸與最末脯胺酸之間正常肽鍵形成以共翻譯方式發揮作用，導致核糖體跳至下一個密碼子，及新生肽在 Gly 與 Pro 之間切割。切割後，短 2A 肽仍與「上游」蛋白質之 C 末端融合，而脯氨酸被添加至「下游」蛋白質之 N 末端。自切割性 2A 肽可以選自豬捷申病毒 1 (P2A)、馬鼻炎 A 病毒 (E2A)、明脈扁刺蛾 β 四體病毒 (T2A)、口蹄疫病毒 (F2A) 或其任意組合（參見例如，Kim et al., PLOS One 6:e18556, 2011，所述文獻之內容，包括 2A 核酸與胺基酸序列，透過引用方式整體併入本文）。透過在自切割性 2A 序列之前添加連接子序列 (GSG 或 SGSG (SEQ ID NO: 266))，這可以使生物活性蛋白（例如 TCR）高效合成。

【0161】 如本文所用，術語「內部核糖體進入位點(IRES)」系指位於信使RNA(mRNA)序列中之核苷酸序列，其可以在不依賴5'帽結構之情況下啟動翻譯。IRES通常位於5'非翻譯區(5'UTR)，但也可能位於mRNA之其他位置。在一實施例中，IRES可選自來自病毒之IRES，來自細胞mRNA之IRES，特別是來自小核糖核酸病毒(例如脊髓灰質炎、EMCV與FMDV)、黃病毒(例如丙型肝炎病毒(HCV))、瘟病毒(例如經典豬瘟病毒(CSFV))、逆轉錄病毒(例如鼠白血病病毒(MLV))、慢病毒(例如猿免疫缺陷病毒(SIV))與昆蟲RNA病毒(例如蟋蟀麻痹病毒(CRPV))之IRES，以及來自細胞mRNA(例如，翻譯起始因子如eIF4G與DAP5、轉錄因子如c-Myc、NF- κ B阻抑因子(NRF)、生長因子如血管內皮生長因子(VEGF)、成纖維細胞生長因子2(FGF)-2、血小板衍生生長因子B(PDGF-B)、同種異型基因如觸角足、存活蛋白如X-連鎖凋亡抑制蛋白(XIAP)與Apaf-1，以及其他的細胞mRNA如BiP)之IRES。

【0162】 本文描述之構築體與載體與2019年6月13日公佈之美國專利申請公開第2019/0175650號中所述之方法一起使用，所述文獻之內容透過引用方式整體併入。

【0163】 非病毒載體也可與本文所述之序列、構築體與細胞一起使用。

【0164】 可透過本領域已知之其他方式轉染細胞，所述方式包括脂質體轉染（基於脂質體之轉染）、電穿孔、磷酸鈣轉染、基因槍粒子遞送（例如，基因槍法）、微量注射或其組合。本領域已知有多種細胞轉染方法。例如，參見 Sambrook & Russell (Eds.) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd Ed.) Volumes 1-3 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ramamoorth & Narvekar “Non Viral Vectors in Gene Therapy - An Overview.” J Clin Diagn Res. (2015) 9(1): GE01-GE06。

【0165】 組合物

【0166】 組合物可包含本文所述之經修飾之 CD8 多肽。此外，本文所述之組合物可包含表現本文所述 CD8 多肽之 T 細胞。本文所述之組合物可包含 T 細胞，所述 T 細胞表現本文所述之 CD8 多肽以及針對人類白細胞抗原之 T 細胞受體（TCR）、任選地特異性結合與抗原呈現蛋白（例如，MHC，人類中稱為 HLA）複合之本文所述 TAA 之一的 TCR。

【0167】 為了便於給藥，可以將本文所述之 T 細胞以可藥用載劑或稀釋劑製成藥物組合物或製成適於活體內給藥之植入物。本領域描述了製備此種組合物或植入物之方法。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack, ed. (1980)。

【0168】 可將本文所述之 T 細胞配製成半固體或液體形式之製劑，例如：膠囊劑、溶液劑、輸注劑或注射劑。可利用本領域已知之方法來防止或最大限度減少組合物到達靶組織或器官前之釋放與吸收，或確保組合物定時釋放。但是，理想之情況是，使用不妨礙細胞表現 CAR 或 TCR 之可藥用形式。因此，理想之情況是，可以將本文所述之 T 細胞製成包含載劑之藥物組合物。本文所述之 T 細胞可以與生理可接受之載劑或賦形劑一起配製以製備藥物組合物。載劑與組合物可為無菌。例如，優選之載劑包括平衡鹽溶液（優選地 Hanks 平衡鹽溶液或生理鹽水）。製劑應滿足給藥模式。合適之可藥用載劑包括但不限於水、鹽溶液（例如，NaCl）、生理鹽水、緩衝鹽水及其組合。如需要，藥物製劑可以與不以有害方式與 T 細胞發生反應之助劑（例如，潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑）混合。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現本文所述之 CD8 多肽，任選地本文所述之 TCR。

【0169】 本發明之組合物可以按單位劑量形式提供，其中每個劑量單位（例如，注射劑）含有預定量之單獨或與其他活性劑適當組合之組合物。

【0170】 本文所述之組合物可以為藥物組合物。本文所述之藥物組合物亦可包含佐劑，所述佐劑選自由集落刺激因子，包括但不限於粒細胞巨噬細胞集落刺激因子

(GM-CSF、沙格司亭)、環磷醯胺、咪喹莫特、瑞喹莫特、干擾素- α 或其組合組成之群組。

【0171】 本文所述之藥物組合物可包含佐劑，所述佐劑選自由集落刺激因子，例如，粒細胞巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF、沙格司亭)、環磷醯胺、咪喹莫特與瑞喹莫特組成之群組。

【0172】 優選佐劑包括但不限於環磷醯胺、咪喹莫特或瑞喹莫特。甚至更優選之佐劑是 Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、聚-ICLC (Hiltonol®) 與抗 CD40 mAb 或其組合。

【0173】 其他有用之佐劑示例包括但不限於化學修飾之 CpG (如 CpR、Idera)、dsRNA 類似物如 Poly(I:C) 及其衍生物 (如：AmpliGen®、Hiltonol®、聚-(ICLC)、聚(IC-R)、聚(I:C12U))、非 CpG 細菌性 DNA 或 RNA 以及免疫活性小分子與抗體，如：環磷醯胺、舒尼替單抗、免疫檢查點抑制劑 (包括 ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumab、durvalumab 與 cemiplimab)、貝伐單抗®、西樂葆、NCX-4016、西地那非、他達拉非、伐地那非、索拉非尼、替莫唑胺、替西羅莫司、XL-999、CP-547632、帕唑帕尼、VEGF Trap、ZD2171、AZD2171、抗-CTLA4、靶向免疫系統關鍵結構之其他抗體 (如：抗-CD40、抗-TGF β 、抗

-TNF α 受體) 與 SC58175, 前者可以按治療方式發揮作用及/或充當佐劑。技術人員無需過多實驗可輕易確定本發明中有用之佐劑與添加物之數量與濃度。

【0174】 其他佐劑包括但不限於抗-CD40、咪喹莫特、瑞喹莫特、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、阿特珠單抗、干擾素- α 、干擾素- β 、CpG 寡核苷酸與衍生物、聚(I:C) 與衍生物、RNA、西地那非、含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG) 之顆粒製劑、聚肌苷-聚胞苷酸-聚-L-賴氨酸羧甲基纖維素(聚-ICLC)、病毒體及/或白介素-1(IL-1)、IL-2、IL-4、IL-7、IL-12、IL-13、IL-15、IL-21 與 IL-23。例如, 參見 Narayanan et al. *J. Med. Chem.* (2003) 46(23):5031-5044; Pohar et al. Scientific Reports 7 14598 (2017); Grajkowski et al. Nucleic Acids Research (2005) 33(11):3550-3560; Martins et al. Expert Rev Vaccines (2015) 14(3): 447-59。

【0175】 本文所述之組合物亦可包含一種或多種佐劑。佐劑是那些非特異性地增強或加強免疫應答之物質(例如, 透過 CD8 陽性 T 細胞與輔助 T (TH) 細胞介導針對一種抗原之免疫應答, 並且因此會視為對在本發明之藥物中 useful)。適合之佐劑包括但不僅限於 1018 ISS、鋁鹽、AMPLIVAX®、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、鞭毛蛋白或鞭毛蛋白衍生之 TLR5 配體、FLT3 配體、GM-CSF、IC30、IC31、

咪嗒莫特 (ALDARA®)、瑞嗒莫特、ImuFact IMP321、白細胞介素 IL-2、IL-13、IL-21、干擾素 α 或 β ，或其聚乙二醇衍生物、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、ISCOMs、JuvImmune®、LipoVac、MALP2、MF59、單磷醯脂 A、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、水包油與油包水乳液、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、OspA、PepTel® 載體系統、基於聚丙交酯共乙交酯 [PLG] 之微粒子與葡聚糖微粒子、重組人乳鐵蛋白 SRL172、病毒體與其他的病毒樣顆粒、YF-17D、VEGF trap、R848、 β -葡聚糖、Pam3Cys、源自皂角苷、分支桿菌提取物與合成性細菌細胞壁模擬物之 Aquila 公司 QS21 刺激子，以及其他專有佐劑，如：Ribi's Detox、Quil 或 Superfos。優選如弗氏佐劑或 GM-CSF 等佐劑。先前已經描述了數種對樹突細胞特異之免疫佐劑（如 MF59）及其製備。另外，可使用細胞激素。數種細胞激素已經與影響樹突細胞向淋巴組織遷移（如，TNF-）、使樹突細胞加速成熟為 T 淋巴細胞之有效抗原呈現細胞（如，GM-CSF、IL-1 與 IL-4）（美國 5849589 號專利，所述文獻透過引用方式完整併入本文）及充當免疫佐劑（如 IL-12、IL-15、IL-23、IL-7、IFN- α 、IFN- β ）直接關聯。

【0176】 亦已經據報告，CpG 免疫刺激寡核苷酸增強佐劑在疫苗中之作用。不受理論約束，CpG 寡核苷酸透過 Toll

樣受體 (TLR) (主要為 TLR9) 激活先天 (非適應性) 免疫系統來起作用。CpG 引發之 TLR9 活化作用增強了對各種抗原之抗原特異性體液應答與細胞應答，這些抗原包括肽或蛋白抗原、活病毒或殺死之病毒、樹突細胞疫苗、自體細胞疫苗以及預防性疫苗與治療性疫苗中之多醣結合物。更重要地，它增強樹突細胞成熟與分化，導致 TH1 細胞活化增強以及細胞毒 T 淋巴細胞 (CTL) 強烈生成，甚至在缺少 CD4 T 細胞輔助之情況下亦如此。甚至存在正常促進 TH2 偏移的疫苗佐劑如明礬或弗氏不完全佐劑 (IFA) 之情況下亦維持 TLR9 活化作用誘導之 TH1 偏移。與其他佐劑或在如微粒、納米粒子、脂質乳液等製劑或類似製劑中配製或共投予時，CpG 寡核苷酸表現出甚至更大之佐劑活性，當抗原相對弱時，這些對誘導強烈應答尤為必要。它們還加速免疫應答，使抗原劑量減少約兩個數量級，在有些實驗中針對不含 CpG 之全劑量疫苗的抗體應答相當 (Krieg, 2006)。美國 6406705 B1 號專利描述了聯合使用 CpG 寡核苷酸、非核酸佐劑與抗原誘導抗原特異性免疫應答。一種 CpG TLR9 拮抗劑為 Mologen 公司 (德國柏林) 之 dSLIM (雙幹環免疫調節劑)，其為本發明藥物組合物之優選組分。也可使用其他的 TLR 結合性分子，如 RNA 結合性 TLR7、TLR8 及 / 或 TLR9。

【0177】 治療與製備方法

【0178】 經工程改造之 T 細胞可表現本文所述之經修飾之 CD8 多肽。此外，經工程改造之 T 細胞可表現本文所述之 TCR。經工程改造之 T 細胞表現之 TCR 可識別與如本文所述之 HLA 結合的 TAA。本公開內容之經工程改造之 T 細胞可用於治療需要治療某病症（例如，本文所述之癌症）之受試者。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現本文所述之經修飾之 CD8 多肽、任選地 TCR。

【0179】 用本文所述之 T 細胞治療受試者中病症（例如，疾病）之方法可包括向受試者投予本文所述之治療有效量經工程改造之 T 細胞、任選地 $\gamma\delta$ T 細胞。本文所述之 T 細胞可以按各種方案（例如，時間、濃度、劑量、治療間隔時間及/或製劑）投予。在接受本公開之經工程改造之 T 細胞前，亦可以例如用化療、放射療法或兩者之組合對受試者進行預處理。在投予受試者之前，亦可以冷凍或低溫凍存經工程改造之 T 細胞群體。經工程改造之 T 細胞群體可包括表現相同、不同或相同及不同腫瘤識別部分之組合的兩種或更多種細胞。例如，經工程改造之 T 細胞群體可包括幾種不同的經工程改造之 T 細胞，所述細胞設計成識別不同抗原或相同抗原之不同表位。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現本文所述之 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

【0180】 本文所述之 T 細胞（包括 $\alpha\beta$ T 細胞與 $\gamma\delta$ T 細胞）可用於治療各種病症。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

本文所述之 T 細胞可用於治療癌症，包括實體瘤與惡性血液病。癌症之非限制性示例包括：急性淋巴細胞白血病、急性髓性白血病、腎上腺皮質癌、AIDS 相關癌症、AIDS 相關淋巴瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦腫瘤（如：小腦星形細胞瘤、腦星形細胞瘤/惡性膠質瘤、室管膜瘤、成神經管細胞瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤、視覺通路與下丘腦膠質瘤）、乳腺癌、支氣管腺瘤、伯基特淋巴瘤、原發性未知癌、中樞神經系統淋巴瘤、小腦星形細胞瘤、宮頸癌、兒童癌症、慢性淋巴細胞白血病、慢性粒細胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、結腸癌、皮膚 T 細胞淋巴瘤、增生性小圓細胞瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤因氏肉瘤、生殖細胞腫瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌腫瘤、胃腸道間質瘤、膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞癌（肝癌）、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞癌、卡波西肉瘤、腎癌、喉癌、唇癌與口腔癌、脂肪肉瘤、肝癌、肺癌（如非小細胞與小細胞肺癌）、淋巴瘤、白血病、巨球蛋白血症、骨惡性纖維組織細胞瘤/骨肉瘤、成神經管細胞瘤、黑色素瘤、間皮瘤、原發灶隱匿之轉移性鱗狀頸癌、口腔癌、多發性內分泌腫瘤綜合征、骨髓增生異常綜合征、骨髓性白血病、鼻腔與副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤、胰腺癌、

胰腺癌、胰島細胞、副鼻竇與鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、松果體星形細胞瘤、松果體生殖細胞瘤、垂體腺瘤、胸膜肺母細胞瘤、漿細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、攝護腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂與輸尿管移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、皮膚癌、默克爾細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、T 細胞淋巴瘤、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、滋養細胞腫瘤（妊娠）、原發部位未知癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症與腎母細胞瘤。

【0181】 本文所述之 T 細胞可用於治療傳染性疾病。本文所述之 T 細胞可用於治療傳染性疾病，傳染性疾病可由病毒引起。本文所述之 T 細胞可用於治療免疫疾病，例如自身免疫疾病。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

【0182】 可以在病症的臨床發作之前、期間與之後，向受試者提供本文所述之 T 細胞治療、任選地 $\gamma\delta$ T 細胞治療。可以在疾病的臨床發作後 1 天、1 週、6 個月、12 個月或 2 年，向受試者提供治療。可以在疾病的臨床發作後向受試者提供治療超過 1 天、1 週、1 個月、6 個月、12 個月、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年或更長時間。可以在疾病的臨床發作後向受試者提供治療少於 1 天、1 週、1 個月、6 個月、12 個月或 2 年。治療亦可以包括在臨床試驗中治療人類受試者。

治療可以包括向受試者投予包含本文所述經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞的藥物組合物。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

【0183】 在一實施例中，向受試者投予本公開內容之經工程改造之 T 細胞可以在受試者身體內部調節內源性淋巴細胞之活性。在一實施例中，向受試者投予經工程改造之 T 細胞可以向內源性 T 細胞提供抗原並且可增強免疫應答。在一實施例中，記憶 T 細胞可以為 CD4+ T 細胞。在一實施例中，記憶 T 細胞可以為 CD8+ T 細胞。在一實施例中，向受試者投予本公開內容之經工程改造之 T 細胞可活化另一種免疫細胞的細胞毒性。在一實施例中，其他免疫細胞可以為 CD8+ T 細胞。在一實施例中，其他免疫細胞可以為自然殺手 T 細胞。在一實施例中，向受試者投予本公開內容之經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞可抑制調節性 T 細胞。在一實施例中，調節性 T 細胞可以為 FOXP3+ Treg 細胞。在一實施例中，調節性 T 細胞可以為 FOXP3- Treg 細胞。其活性可透過本公開內容之經工程改造之 T 細胞調節之細胞非限制性示例可能包含：造血幹細胞；B 細胞；CD4；CD8；紅血球；白血球；樹突細胞，包括樹突抗原呈現細胞；白細胞；巨噬細胞；記憶 B 細胞；記憶 T 細胞；單核細胞；天然殺手細胞；中性粒細胞；T 輔助細胞；與 T 殺手細胞。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

【0184】 在大多數骨髓移植期間，環磷醯胺與全身照射組合可常規用於防止受試者之免疫系統排斥移植體中的造血幹細胞（HSC）。在一實施例中，可以進行供體骨髓與白細胞介素-2（IL-2）離活體孵育以增強供體骨髓中殺傷性淋巴細胞之產生。白細胞介素-2（IL-2）是野生型淋巴細胞生長、增殖與分化所必需之細胞激素。當前將 $\gamma\delta$ T 細胞過繼轉移到人體之研究可能需要共同投予 $\gamma\delta$ T 細胞與白細胞介素-2。然而，低劑量與高劑量之 IL-2 皆可能具有高度的毒性副作用。IL-2 毒性可在多個器官/系統中表現出來，最顯著是心臟、肺、腎與中樞神經系統。在一實施例中，本公開內容提供不共投予天然細胞激素或其修飾形式（例如 IL-2、IL-15、IL-12、IL-21）之情況下，向受試者投予經工程改造之 T 細胞之方法。在一實施例中，經工程改造之 T 細胞可以在不共投予 IL-2 之情況下投予受試者。在一實施例中，經工程改造之 T 細胞可以在手術（例如，骨髓移植）期間在不共投予 IL-2 之情況下投予受試者。

【0185】 在一實施例中，該方法可以進一步包括投予化療藥。化療藥之劑量可足以耗竭患者之 T 細胞群體。化療可在投予 T 細胞前約 5-7 天實施。化療藥可以為環磷醯胺、氟達拉濱或其組合。化療藥可包括以約 400-600 mg/m²/天之環磷醯胺給藥。化療藥可包括以約 10-30 mg/m²/天之氟達拉濱給藥。

【0186】 在一實施例中，該方法亦可以包括在投予包含 T 細胞之組合物之前用低劑量照射對患者預治療。在投予包含 T 細胞之組合物之前，低劑量照射可包括約 1.4 Gy，持續 1-6 天，優選約 5 天。

【0187】 在一實施例中，患者可以為 HLA-A*02。

【0188】 在一實施例中，患者可以為 HLA-A*06。

【0189】 在一實施例中，該方法可以進一步包括投予抗 PD1 抗體。抗 PD1 抗體可以為人源化抗體。抗 PD1 抗體可以為 pembrolizumab。抗 PD1 抗體之劑量可以為約 200 mg。抗 PD1 抗體可以在投予 T 細胞後每 3 週投予一次。

【0190】 在一實施例中，T 細胞之劑量可以為約 $0.8-1.2 \times 10^9$ 個 T 細胞之間。T 細胞之劑量可以為約 0.5×10^8 至約 10×10^9 個 T 細胞。T 細胞之劑量可以為約 $1.2-3 \times 10^9$ 個 T 細胞、約 $3-6 \times 10^9$ 個 T 細胞、約 10×10^9 個 T 細胞、約 5×10^9 個 T 細胞、約 0.1×10^9 個 T 細胞、約 1×10^8 個 T 細胞、約 5×10^8 個 T 細胞、約 $1.2-6 \times 10^9$ 個 T 細胞、約 $1-6 \times 10^9$ 個 T 細胞或約 $1-8 \times 10^9$ 個 T 細胞。

【0191】 在一實施例中，T 細胞可以按 3 個劑量投予。T 細胞劑量可能會隨每個劑量增加。T 細胞可以透過靜脈輸注投予。

【0192】 在一實施例中，本文所述之 CD8 序列與相關產物及組合物可用於過繼性細胞療法之自體或同種異體方

法。在另一實施例中，CD8 序列、其 T 細胞與組合物可用於例如美國專利申請公開 2019/0175650、美國專利申請公開 2019/0216852、美國專利申請公開 2019/024743 與美國臨時專利申請 62/980,844 中所述之方法；所述文獻各自之內容透過引用方式整體併入。

【0193】 本公開還提供修飾之 T 細胞群體，其呈現本文所述之外源 CD8 多肽與 T 細胞受體，其中經修飾之 T 細胞之群體用 IL-2 與 IL-15 之組合活化及擴充。在另一實施例中，經修飾之 T 細胞之群體用 IL-2、IL-15 與唑來膦酸鹽之組合擴充及/或活化。在又一實施例中，修飾之 T 細胞群體用 IL-2、IL-15 與唑來膦酸鹽之組合活化，同時用 IL-2、IL-15 且無唑來膦酸鹽之組合擴充。本公開進一步提供活化及/或擴充期間其他白細胞介素（例如 IL-12、IL-18、IL-21 及其組合）之用途。

【0194】 在一個態樣中，IL-21、組蛋白去乙酰化酶抑制劑（HDACi）或其組合可與本文所述之方法及/或與本文所述之 ACT 過程一起用於癌症治療領域。在一實施例中，本公開提供用於將效應 T 細胞重新編程為中樞記憶表型之方法，所述方法包括用至少一種 HDACi 連同 IL-21 一起培養效應 T 細胞。例如，代表性 HDACi 包括曲古抑菌素 A、trapoxin B、苯丁酸、丙戊酸、伏立諾他（辛二酰苯胺異羟肟酸）、belinostat、panobinostat、dacinostat、entinostat、他西地那林與 mocetinostat。

【0195】 可以給予包含本文所述經工程改造之 T 細胞的組合物用於預防性及/或治療性治療。在治療性應用中，可以將藥物組合物按足以治癒或至少部分阻止疾病或病症症狀之量投予已患有疾病或病症之受試者。亦可投予經工程改造之 T 細胞以減少病症發展、感染或惡化之可能性。用於治療用途之有效量經工程改造之 T 細胞群體可能根據疾病或病症之嚴重程度與病程、先前療法、受試者之健康狀況、體重及/或對藥物之反應及/或治療醫師之判斷而不同。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，所述細胞經工程改造以表現本文所述之經修飾之 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。T 細胞療法已成功治療各種癌症。Li et al. Signal Transduction and Targeted Therapy 4(35):(2019)，所述文獻之內容透過引用方式整體併入本文。

給藥方法

【0196】 本文所述之一種或多種經工程改造之 T 細胞群體可以按任何順序或同時投予受試者。如果同時投予，多重經工程改造之之 T 細胞可以按單次、統一形式（例如靜脈內注射）或作為多次形式（例如，多次靜脈內輸注、皮下注射或丸劑）提供。經工程改造之 T 細胞可以在單個包裝中或在多個包裝中一起包裝或單獨包裝。可以按多劑量給予一種或所有經工程改造之 T 細胞。如果未同時投予，多次劑量間之時間間隔可能變動如長達大約一週、一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月或大約一年。

在一實施例中，經工程改造之 T 細胞可以在投予受試者後于受試者身體內部活體內擴充。可以冷凍經工程改造之 T 細胞以提供細胞供采用相同細胞製劑進行多次治療。本公開內容之經工程改造之 T 細胞與包含該細胞之藥物組合物可以作為套件包裝。套件可包含經工程改造之 T 細胞與包含該細胞之組合物之使用說明書（例如，書面說明書）。

【0197】 治療癌症之方法可包括向受試者投予治療有效量經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞，其中所述投予過程治療癌症。在一實施例中，可以將治療有效量經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞投予至少約 10 秒、30 秒、1 分鐘、10 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、12 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月或 1 年。在一實施例中，可以將治療有效量經工程改造之 T 細胞投予至少一週。在一實施例中，可以將治療有效量經工程改造之 T 細胞投予至少兩週。

【0198】 本文所述經工程改造之 T 細胞（任選為 $\gamma\delta$ T 細胞）可以在疾病或病症發生之前、期間或之後投予，並且投予含有經工程改造之 T 細胞的藥物組合物之時間間隔可能不同。例如，經工程改造之 T 細胞可以用作預防劑，並且可以連續投予有病症或疾病傾向之受試者，以減少疾病或病症發生之可能性。經工程改造之 T 細胞可以在症狀發作期間或之后盡快投予受試者。可以在症狀發作後立即、症狀發作的前 3 小時內、症狀發作的前 6 小時內、症狀

發作的前 24 小時內、症狀發作的前 48 小時內或症狀發作後的任何一段時間內立即啟動經工程改造之 T 細胞給藥。可透過任何實用之途徑，例如：透過本文描述之任何途徑，使用本文描述之任何製劑初始投予。在一實施例中，本公開內容之經工程改造之 T 細胞可以靜脈內投予。一種或多種劑量之經工程改造之 T 細胞可在癌症、傳染病、免疫疾病、敗血症發作後或隨骨髓移植一起如切實可行情況下儘快投予，並且持續一段對治療免疫疾病必要的時間，例如，從約 24 小時至約 48 小時、從約 48 小時至約 1 週、從約 1 週至約 2 週、從約 2 週至約 1 個月、從約 1 個月至約 3 個月。對於癌症治療，可以在癌症發作後數年及其他治療之前或之後投予一個劑量或多個劑量經工程改造之 T 細胞。在一實施例中，可以投予經工程改造之 $\gamma\delta$ T 細胞至少約 10 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、12 小時、24 小時、至少 48 小時、至少 72 小時、至少 96 小時、至少 1 週、至少 2 週、至少 3 週、至少 4 週、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年或至少 5 年。每個受試者之治療時長可能不同。T 細胞可以為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現本文所述之 CD8 多肽、任選地本文所述之 TCR。

【0199】 表達本文所述 CD8 多肽的工程改造之 T 細胞(任選為 $\alpha\beta$ T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞) 可能存在於組合物中，含量為至少 1×10^3 個細胞 / ml、至少 2×10^3 個細胞 / ml、至少 3×10^3 個細胞 / ml、至少 4×10^3 個細胞 / ml、至少 5×10^3 個細胞 / ml、至少 6×10^3 個細胞 / ml、至少 7×10^3 個細胞 / ml、至少 8×10^3 個細胞 / ml、至少 9×10^3 個細胞 / ml、至少 1×10^4 個細胞 / ml、至少 2×10^4 個細胞 / ml、至少 3×10^4 個細胞 / ml、至少 4×10^4 個細胞 / ml、至少 5×10^4 個細胞 / ml、至少 6×10^4 個細胞 / ml、至少 7×10^4 個細胞 / ml、至少 8×10^4 個細胞 / ml、至少 9×10^4 個細胞 / ml、至少 1×10^5 個細胞 / ml、至少 2×10^5 個細胞 / ml、至少 3×10^5 個細胞 / ml、至少 4×10^5 個細胞 / ml、至少 5×10^5 個細胞 / ml、至少 6×10^5 個細胞 / ml、至少 7×10^5 個細胞 / ml、至少 8×10^5 個細胞 / ml、至少 9×10^5 個細胞 / ml、至少 1×10^6 個細胞 / ml、至少 2×10^6 個細胞 / ml、至少 3×10^6 個細胞 / ml、至少 4×10^6 個細胞 / ml、至少 5×10^6 個細胞 / ml、至少 6×10^6 個細胞 / ml、至少 7×10^6 個細胞 / ml、至少 8×10^6 個細胞 / ml、至少 9×10^6 個細胞 / ml、至少 1×10^7 個細胞 / ml、至少 2×10^7 個細胞 / ml、至少 3×10^7 個細胞 / ml、至少 4×10^7 個細胞 / ml、至少 5×10^7 個細胞 / ml、至少 6×10^7 個細胞 / ml、至少 7×10^7 個細胞 / ml、至少 8×10^7 個細胞 / ml、至少 9×10^7 個細胞 / ml、至少 1×10^8 個細胞 / ml、至少 2×10^8 個細胞 / ml、至少 3×10^8 個細胞 / ml、至少 4×10^8 個細胞 / ml、至少

5×10^8 個細胞 / ml、至少 6×10^8 個細胞 / ml、至少 7×10^8 個細胞 / ml、至少 8×10^8 個細胞 / ml、至少 9×10^8 個細胞 / ml、至少 1×10^9 個細胞 / ml 或更多、從約 1×10^3 個細胞 / ml 至約至少 1×10^8 個細胞 / ml、從約 1×10^5 個細胞 / ml 至約至少 1×10^8 個細胞 / ml 或從約 1×10^6 個細胞 / ml 至約至少 1×10^8 個細胞 / ml。

【0200】 序列

【0201】 本文所述之序列可包含與 SEQ ID NO: 1 - 97、256 - 266、293 及 294 中任何序列具有約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99% 或 100% 同一性之序列。本文所述之序列可包含與 SEQ ID NO: 1 - 97 及 265 - 266 中任何序列具有約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99% 或 100% 同一性之序列。

「與參考序列具有至少 85% 同一性」之序列系指按其全長與參考序列之全長具有 85% 或更高，特別是 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性之序列。

【0202】 在另一實施例中，本公開提供與 WPREmut1 (SEQ ID NO: 256) 或 WPRE 版本 2 (例如，WPREmut2 (SEQ ID NO: 257)) 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 同一性之序列。在另一態樣中，本公開提供 WPREmut1 (SEQ ID NO: 256) 或 WPRE 版

本 2 (例如, WPREmut2 (SEQ ID NO: 257)) 中有至少 1、2、3、4、5、10、15 或 20 個胺基酸置換之序列。在又一態樣中, 本公開提供 WPREmut1 (SEQ ID NO: 256) 或 WPRE 版本 2 (例如, WPREmut2 (SEQ ID NO: 257)) 中有至多 1、2、3、4、5、10、15 或 20 個胺基酸置換之序列。在另一態樣中, 序列置換為保守性置換。

【0203】 使用整體成對比對法來計算同一性百分比 (例如, 兩個序列在其全長範圍內比較)。比較兩個或更多個序列之同一性方法是本領域所周知的。例如, 可使用 «Needle» 程式, 所述程式使用 Needleman-Wunsch 整體比對演算法 (Needleman and Wunsch, 1970 J. Mol. Biol. 48:443-453) 找到兩個序列 (考慮其全長) 之最佳比對結果 (包括空位)。例如, Needle 程式可在 ebi.ac.uk 萬維網下載, 並在以下出版物中進一步描述 (EMBOSS: *The European Molecular Biology Open Software Suite* (2000) Rice, P. Longden, I. and Bleasby, A. Trends in Genetics 16, (6) pp.276—277)。根據本發明, 兩個多肽之間同一性百分比之計算方法為: EMBOSS:Needle 具 (整體) 程式, 「空位開放」參數等於 10.0、「空位延伸」參數等於 0.5、矩陣為 Blosum62。

【0204】 與參考序列相比, 由與參考序列具有「至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相

同」同一性之胺基酸序列組成的蛋白可能包含之突變，例如缺失、插入及/或置換。在置換時，由與參考序列具有至少 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 或 99 % 同一性之胺基酸序列組成的蛋白質可能對應於衍生自其他物種之同源序列而非參考序列。

【0205】 胺基酸置換可以是保守的或非保守的。優選地，置換為保守性置換，其中一個胺基酸被具有相似結構及/或化學性質之另一胺基酸置換。

【0206】 保守性置換可包括 Dayhoff 在 “The Atlas of Protein Sequence and Structure. Vol. 5” , Natl. Biomedical Research 中所述之置換，所述文獻之內容透過引用方式整體併入本文。例如，在一實施例中，屬於以下組之一的胺基酸可彼此交換，因此構成保守性交換：組 1：丙氨酸 (A)、脯氨酸 (P)、甘氨酸 (G)、天冬醯胺 (N)、絲氨酸 (S)、蘇氨酸 (T)；組 2：半胱氨酸 (C)、絲氨酸 (S)、酪氨酸 (Y)、蘇氨酸 (T)；組 3：纈氨酸 (V)、異亮氨酸 (I)、亮氨酸 (L)、甲硫氨酸 (M)、丙氨酸 (A)、苯丙氨酸 (F)；組 4：賴氨酸 (K)、精氨酸 (R)、組氨酸 (H)；組 5：苯丙氨酸 (F)、酪氨酸 (Y)、色氨酸 (W)、組氨酸 (H)；與組 6：天冬氨酸 (D)、谷氨酸 (E)。在一實施例中，保守性胺基酸置換可選自以下置換：T → A、G → A、A → I、T → V、A → M、T → I、A → V、T → G 及/或 T → S。

【0207】 保守性胺基酸置換可包括用相同類別之另一個胺基酸置換一個胺基酸，所述類別例如為(1)非極性：Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp；(2)不帶電極性：Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、Gln；(3)酸性：Asp、Glu；與(4)鹼性：Lys、Arg、His。其他保守性胺基酸置換也可以如下進行：(1)芳香族：Phe、Tyr、His；(2)質子供體：Asn、Gln、Lys、Arg、His、Trp；與(3)質子受體：Glu、Asp、Thr、Ser、Tyr、Asn、Gln（例如，參見美國專利第10,106,805號，所述文獻之內容透過引用方式整體併入本文）。

【0208】 保守性置換可以根據表A進行。用於預測蛋白質修飾耐受性之方法可參見例如 Guo et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 101(25):9205-9210 (2004)，所述文獻之內容透過引用方式整體併入。

【0209】 表 A：保守性胺基酸置換

胺基酸置換		
原始殘基 (天然 胺基酸)	保守性置換	示例性置換
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸
Leu (L)	Ile	正亮氨酸 ; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸

【0213】 除非另有說明，否則本文使用之所有術語都具有這些術語本應對本領域技術人員具有之相同含義。

【0214】 在本說明書與申請專利範圍中，除非上下文另有明確提示，否則單數形式包括複數稱謂。除非另有定義，本文使用之所有技術與科學術語都與本公開所屬領域普通技術人員通常之理解具有相同含義。

【0215】 本文使用之「活化」泛指 T 細胞已被充分刺激以誘導可偵測細胞增殖之狀態。活化亦可與誘導之細胞激素

產生及可偵測之效應子功能相關。術語「活化之 T 細胞」尤其系指正在增殖之 T 細胞。

【0216】 如本文所用之「抗體」泛指任何同種型之抗體或免疫球蛋白、抗體片段，其保留與抗原之特異性結合，包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、(Fab')₂Fv、scFv、二價 scFv 與 Fd 片段、嵌合抗體、人源化抗體、單鏈抗體以及包括抗體的抗原特異性靶向區與非抗體蛋白質之融合蛋白。抗體分為五類——IgG、IgE、IgA、IgD 與 IgM。

【0217】 如本文所用之「抗原」或「抗原性」泛指能夠被抗體結合之肽或肽部分，所述抗體另外能夠誘導動物產生能夠與該抗原表位結合之抗體。抗原可具有一個表位或具有多個表位。本文所指之特異性反應表明抗原將以高度選擇性方式與其相應之抗體反應，而不與可能由其他抗原激發之大量其他抗體反應。

【0218】 如本文使用之「嵌合抗原受體」或「CAR」或「CARs」泛指基因修飾之受體，所述受體將抗原特異性移植至細胞（例如 T 細胞、NK 細胞、巨噬細胞與幹細胞）上。CAR 可包含至少一個抗原特異性靶向區（ASTR）、鉸鏈或莖結構域、跨膜結構域（TM）、一個或多個共刺激結構域（CSD）與胞內激活結構域（IAD）。在某些實施例中，CSD 是可選的。在另一實施例中，CAR 為雙特異性 CAR，其對兩種不同抗原或表位具有特異性。在 ASTR 與標靶抗原特異性結合後，IAD 激活胞內信號傳導。例如，IAD 可以利用抗體之抗原結合特性，以非 MHC 限制方

式將 T 細胞之特異性與反應性重定向至選定之標靶。非 MHC 限制性抗原識別賦予表現 CAR 之 T 細胞以下能力：獨立於抗原加工而識別抗原，從而繞過腫瘤逃逸之主要機制。此外，在 T 細胞中表現時，CAR 有利地不與內源性 T 細胞受體 (TCR) α 鏈與 β 鏈二聚化。

【0219】 如本文使用之「細胞毒性 T 淋巴細胞」(CTL) 泛指在其表面表現 CD8 之 T 淋巴細胞（例如，CD8+ T 細胞）。此類細胞可優選為有遇到抗原過之「記憶」T 細胞（TM 細胞）。

【0220】 如本文所用之「有效量」、「治療有效量」或「治療效量」泛指一種藥劑之量或兩種藥劑之組合量，其中當投予哺乳動物或其他受試者以治療某疾病時，所述量足以影響該疾病之此種治療。「治療有效量」將根據藥劑、疾病及其嚴重程度以及待治療受試者之年齡、體重等而變化。

【0221】 如本文使用之「基因修飾」泛指將外源核酸引入細胞之方法，無論外源核酸是否整合入細胞之基因組中。如本文使用之「基因修飾細胞」泛指含有外源核酸之細胞，無論外源核酸是否整合入細胞之基因組中。

【0222】 如本文所用之「免疫細胞」泛指從骨髓中產生之造血幹細胞 (HSC) 衍生白血細胞（白細胞）。「免疫細胞」包括但不限於淋巴細胞（T 細胞、B 細胞、自然殺手 (NK) (CD3-CD56+) 細胞）與骨髓衍生細胞（中性粒細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞、單核細胞、巨噬細胞、樹突細胞）。「T 細胞」包括所有類型表現 CD3 之免疫

細胞，包括 T 輔助細胞（CD4+ 細胞）、細胞毒性 T 細胞（CD8+ 細胞）、T 調節細胞（Treg）與 γ - δ T 細胞以及 NK T 細胞（CD3+ 與 CD56+）。技術人員將理解，如本公開通篇所使用之 T 細胞及/或 NK 細胞可包括僅 T 細胞、僅 NK 細胞或 T 細胞與 NK 細胞兩者。在本文提供之某些說明性實施例與態樣，T 細胞被活化與轉導。此外，在本文提供之某些說明性組合物實施例與態樣中提供了 T 細胞。「細胞毒性細胞」包括 CD8+ T 細胞、自然殺手（NK）細胞、NK-T 細胞、 γ δ T 細胞與中性粒細胞，所述細胞是能夠介導細胞毒性應答之細胞。

【0223】 本文可互換使用之「個體」、「受試者」、「宿主」和「患者」泛指哺乳動物，包括但不限於人類、鼠類（例如，大鼠、小鼠）、兔形目動物（例如，兔）、非人靈長類、犬類、貓類與有蹄動物類（例如，馬、牛、綿羊、豬、山羊）。

【0224】 如本文使用之「外周血單核細胞」或「PBMC」泛指具有圓形細胞核之任何外周血細胞。PBMC 包括淋巴細胞，例如 T 細胞、B 細胞與 NK 細胞以及單核細胞。

【0225】 如本文可互換使用之「多核苷酸」和「核酸」泛指任何長度之聚合形式之核苷酸、核糖核苷酸或去氧核糖核苷酸。因此，該術語包括但不限於單股、雙股或多股 DNA 或 RNA、基因組 DNA、cDNA、DNA-RNA 雜交體，或包含嘌呤碱基與嘧啶碱基或其他天然、化學修飾或生化修飾、非天然或衍生性核苷酸碱基之多聚體。

【0226】 如本文所用之「T 細胞」或「T 淋巴細胞」泛指胸腺細胞、初始 T 淋巴細胞、未成熟 T 淋巴細胞、成熟 T 淋巴細胞、靜息 T 淋巴細胞或活化的 T 淋巴細胞。適用於具體實施例之示例性 T 細胞群體包括但不限於輔助 T 細胞（HTL；CD4+ T 細胞）、細胞毒 T 細胞（CTL；CD8+ T 細胞）、CD4+CD8+ T 細胞、CD4-CD8- T 細胞、自然殺手 T 細胞、表現 $\alpha\beta$ TCR 之 T 細胞（ $\alpha\beta$ T 細胞）、表現 $\gamma\delta$ TCR 之 T 細胞（ $\gamma\delta$ T 細胞）或任何其他 T 細胞亞群。適用於具體實施例之其他示例性 T 細胞群體包括但不限於表現以下一種或多種標誌物之 T 細胞：CD3、CD4、CD8、CD27、CD28、CD45RA、CD45RO、CD62L、CD127、CD197 與 HLA-DR，並且如果需要，可透過正向或負向選擇技術進一步分離。

【0227】 在本發明中，術語「同源性」系指兩個胺基酸序列（例如，肽序列或多肽序列）之間的同一性程度（參見上文之同一性百分比）。前文所述之「同源」是透過比較理想條件下在待比較序列之範圍內比對之兩個序列來確定的。此種序列同源性可透過使用 ClustalW 等演算法創建一個比對來算出。公共資料庫提供通常可獲得之序列分析軟體，更具體地說 Vector NTI、GENETYX 或其他工具。

【0228】 術語「序列同源性」或「序列同一性」在本文中可互換使用。為了本發明之目的，本文定義：為了確定兩個胺基酸序列或兩個核苷酸序列之序列同源性或序列同一

性百分比，出於最佳比較目的比對序列。為了優化兩個序列之間的比對，可以在比較之兩個序列的任一者中引入空位。此種比對可以在正在比較之序列的全長範圍內進行。或者，可以在更短之長度範圍內進行比對，例如在約 5、約 10、約 20、約 50、約 100 或更多個核苷酸或胺基酸範圍內進行。序列同一性是兩個序列之間所報告之比對區域範圍內相同匹配之百分比。

【0229】 可使用數學演算法完成兩個序列之間的序列比較與序列同一性百分比確定。本領域技術人員會明白，有幾種不同之電腦程式可用於比對兩個序列並確定兩個序列之間之同一性 (Kruskal, J. B. (1983) An overview of sequence comparison. In D. Sankoff and J. B. Kruskal, (ed.), Time warps, string edits and macromolecules: the theory and practice of sequence comparison, Addison Wesley)。可使用比對兩個序列之 Needleman 與 Wunsch 演算法，確定兩個胺基酸序列之間或兩個核苷酸序列之間之序列同一性百分比。(Needleman, S. B. and Wunsch, C. D. (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453)。胺基酸序列與核苷酸序列均可透過演算法比對。Needleman-Wunsch 演算法已在電腦程式 NEEDLE 中執行。為了本發明之目的，使用來自 EMBOS 包之 NEEDLE 程式(版本 2.8.0 或更高版本，EMBOS: The European Molecular Biology Open Software Suite (2000) Rice,

Longden, and Bleasby, Trends in Genetics 16, (6) 276-277, emboss.bioinformatics.nl/)。對於胺基酸序列，EBLOSUM62 用於替代矩陣。對於核苷酸序列，使用 EDNAFULL。所使之可選參數為空位開放罰分 10 與空位擴展罰分 0.5。技術人員會理解，所有這些不同之參數將產生稍微不同之結果，但使用不同之演算法時，兩個序列之總體同一性百分比無顯著改變。

【0230】 在如上述那樣透過程式 NEEDLE 比對後，查詢序列與本發明序列之間的序列同一性百分比計算如下：比對中顯示兩個序列中相同胺基酸或相同核苷酸之對應位置數目減去對比中空位總數目後除以比對結果之總長度。如本文定義之同一性可從 NEEDLE 中透過使用 NOBRIEF 選項獲得，並在該程式之輸出中標記為「最長同一性」。本發明之核苷酸與胺基酸序列可進一步用作查詢序列，以針對序列資料庫執行搜索，例如，鑒定其他家族成員或相關序列。此類搜索可使用 Altschul Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10 之 NBLAST 與 XBLAST 程式 (2.0 版) 執行。BLAST 核苷酸搜索可用 NBLAST 程式執行，分數 = 100、字長 = 12，以獲得與本發明多核苷酸同源之核苷酸序列。BLAST 蛋白搜索可用 XBLAST 程式執行，分數 = 50、字長 = 3，以獲得與本發明多肽同源之胺基酸序列。為了出於比較目的獲得加空位之比對結果，加空位 BLAST 可以如 Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402

中所述那樣使用。使用 BLAST 與加空位 BLAST 程式時，可使用各自程式（例如，XBLAST 與 NBLAST）之默認參數。

【0231】 如本文所用之「T 細胞受體（TCR）」泛指 T 細胞上的蛋白質受體，其由 α (α) 鏈與 β (β) 鏈之異型二聚體組成，不過在一些細胞中 TCR 由 γ 鏈與 δ (γ/δ) 鏈組成。可能在包含 TCR 之任何細胞上修飾 TCR，所述細胞包括輔助 T 細胞、細胞毒 T 細胞、記憶 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手 T 細胞或 $\gamma\delta$ T 細胞。

【0232】 TCR 一般存在於 T 淋巴細胞（或 T 細胞）表面上，其通常負責識別與主要組織相容性複合體（MHC）分子結合之抗原。在 95% T 細胞中，它是由 α 鏈與 β 鏈組成之異型二聚體，而 5% 之 T 細胞具有由 γ 與 δ 鏈組成之 TCR。TCR 與抗原及 MHC 之結合透過相關酶、輔助受體與特化輔助分子所介導之一系列生化事件導致其 T 淋巴細胞活化。在免疫學中，CD3 抗原（CD 代表分化簇）是在哺乳動物中由四條不同鏈（CD3- γ 、CD3 δ 與兩倍 CD3 ϵ ）組成之蛋白質複合體，所述鏈與稱為 T 細胞受體（TCR）及 ζ 鏈的分子締合以在 T 淋巴細胞中產生活化信號。TCR、 ζ -鏈與 CD3 分子一起構成 TCR 複合體。CD3- γ 、CD3 δ 與 CD3 ϵ 鏈是含有單個胞外免疫球蛋白結構域之免疫球蛋白超家族之高度相關性細胞表面蛋白。CD3 鏈之跨膜區帶負電荷，這種特徵可使這些鏈與帶正電荷之 TCR 鏈（TCR α 與 TCR β ）締合。CD3

分子之胞內尾部含有一種稱為基於免疫受體酪氨酸之活化基序（簡稱 ITAM）之單一保守基序，所述基序對於 TCR 之信號傳導能力至關重要。

【0233】 如本文使用之「治療」等泛指獲得所需之藥理作用及/或生理作用。所述作用可以在完全或部分預防疾病或其症狀方面是預防性的，及/或可以在部分或完全治癒疾病及/或歸因於該疾病之不良作用方面是治療性的。如本文使用之「治療」涵蓋對哺乳動物（例如，人類）中疾病之任何治療，包括：（a）防止該疾病在可能易患該疾病但尚未確診有該疾病之受試者中發生；（b）抑制該疾病，例如，停滯其發展；（c）緩解疾病，例如，造成疾病消退。

【0234】 樹突細胞（DC）活化與擴充抗原特異性 CD8+ T 細胞之能力可能取決於 DC 成熟階段，並且 DC 可能需要收到與 IL-12 產生相關之「許可」信號，以便激發溶細胞免疫應答。尤其，分別透過 CD4+ T 細胞與 DC 上 CD40 配體（CD40L）-CD40 相互作用提供信號，可能視為對 DC 許可與誘導細胞毒性 CD8+ T 細胞重要。DC 許可可導致共刺激分子上調、存活增加與 DC 交叉呈現能力更好。此過程可能藉由 CD40/CD40L 相互作用介導 [S. R. Bennet et al., "Help for cytotoxic T-cell responses is mediated by CD40 signalling," Nature 393(6684):478-480 (1998); S. P. Schoenberger et al., "T-cell help for cytotoxic T-cell help is mediated by CD40-CD40L

interactions, " Nature 393(6684):480-483 (1998)] , 但也存在 CD40/CD40L 非依赖性机制 (CD70, LTβR)。此外, 还提供 DC 上表现的 CD40L 与在 CD8+ T 细胞上表现的 CD40 之间直接相互作用, 这为产生辅助细胞非依赖性 CTL 反应提供了可能之解释 [S. Johnson et al., "Selected Toll-like receptor ligands and viruses promote helper-independent cytotoxic T-cell priming by upregulating CD40L on dendritic cells," Immunity 30(2):218-227 (2009)] 。

實 例 1

示 例 性 核 酸 序 列 與 胺 基 酸 序 列

表 2 : C D 8 - T C R 構 築 體

構 築 體 #	核 酸 (S E Q I D N O)	胺 基 酸 (S E Q I D N O)
1	2 9 5	2 9 6
2	2 9 7	2 9 8
8	2 9 9	3 0 0
9	2 8 7	2 8 8
9 b	2 8 7	2 8 8

1 0	2 9 1	2 9 2
1 0 n	2 9 1	2 9 2
1 1	2 8 5	2 8 6
1 1 n	2 8 5	2 8 6
1 2	3 0 1	3 0 2
1 3	2 6 7	2 6 8
1 4	2 6 9	2 7 0
1 5	2 7 1	2 7 2
1 6	2 7 3	2 7 4
1 7	2 7 5	2 7 6
1 8	2 7 7	2 7 8
1 9	2 7 9	2 8 0
2 1	2 8 1	2 8 2
2 2	2 8 3	2 8 4
2 5	2 8 9	2 9 0

【0235】發明人發現，載體中的各種 CD 8 元件導致表現與活性驚人地增加。例如，儘管觀察到構築體 # 1 0 比構築體 # 9 b、# 1 1 與 # 1 2 具有更低之病毒滴度（圖 5 A），但用病毒最低體積濃度（例如， $1.25 \mu\text{l}/10^6$ 個細胞）時表現 CD 8 $\alpha\beta$ 異型二聚體與 TCR 之構築體 # 1 0 轉導之 T 細胞產生的 CD 8 + CD 4 + TCR + 細胞（56.7%，圖 9 B）比用表現 CD 8 α 與 TCR 之構築體 # 9 b（42.3%，圖 9 A）、用表現帶有 CD 8 α 跨膜及胞內結構域之 CD 8 α CD 8 β 莖與 TCR 之構築體 # 1 1（51.6%，圖 9 C）

以及用表現帶有神經細胞粘附分子 1 (NCAM1) 跨膜及胞內結構域之 CD8 α CD8 β 莖與 TCR 之構築體 #12 (14.9%，圖 9D) 轉導時更高。

【0236】 載體可包含 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、295、297、299 或 301 之任一核酸序列。

【0237】 可以轉導 T 細胞以表現 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、295、297、299 或 301 之核酸。

【0238】 表 3 中進描述了表 2 中構築體之幾個元件。

表 3. 代表性蛋白質序列與 DNA 序列

SEQ ID NO:	描述	序列
1	CD8α Ig-樣結構域-1	SQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQ PRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTQRFSGKRLGDT FVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPA
2	CD8β 區	SVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSP
3	CD8α 跨膜結構域	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
4	CD8α 胞質尾	LYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV
5	m1CD8α（無信號）	SQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQ PRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTQRFSGKRLGDT FVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAS VVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVK SGDKPSLSARYV
6	CD8α 信號肽	MALPVTALLPLALLLHAARP
7	m1CD8α	MALPVTALLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGET VELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQN KPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYF CSALSNSIMYFSHFVPVFLPASVVDFLPTTAQPTKKSTL KKRVCRLPRPETQKGPLCSPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV
8	CD8β1	MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTPAYIKVQTNKMOV MLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQAPSSDSHHEFLALWDS AKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIYF CMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRV CRLPRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHL CCRRRRARLRFMKQPQGEGISGTFVPQCLHGYYSNTTT SQKLLNPWILKT

9	CD8β2	MRPRLWLLLAQTLVLHGNSVLQQTPAYIKVQTNKMOV MLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQAPSSDSHHEFLALWDS AKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIYF CMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRV CRLPRPETQKGLKGKVYQEPLSPNACMDTTAILQPHRS CLTHGS
10	CD8β3	LQQTPAYIKVQTNKMOVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQ APSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASR FILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFL PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLV AGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQFYK
11	CD8β4	LQQTPAYIKVQTNKMOVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQ APSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASR FILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFL PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLV AGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQLRLHPLEK CSRMDY
12	CD8β5	LQQTPAYIKVQTNKMOVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQ APSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASR FILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFL PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLV AGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQKFNIVCLK ISGFTTCCCFQILQISREYGFQVLLQKDIGQ
13	CD8β6	LQQTPAYIKVQTNKMOVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQ APSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASR FILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFL PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLV AGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQKFNIVCLK ISGFTTCCCFQILQISREYGFQVLLQKDIGQ

14	CD8β7	LQQTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQ APSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASR FILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFL PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLV AGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQPQGEGISG TFVPQCLHGYYSNTTTSQKLLNPWILKT
15	R11KEA α 鏈	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGD STNFTCSFPSSNFYALHWYRKETAKSPEALFVMTLNGD EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYN NNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS
16	R11KE β 鏈	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHNSLFWYRETMMRGLELLIYFNNNVPIDDS GMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPG STDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKR KDSRG
17	R20P1H7 α 鏈	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEG ESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGE EKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCVQGEN SGYSTLTFGKGTMLLVSPDIQNPDPVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLR LWSS

18	R20P1H7 β 鏈	MGPQLLG YVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKL TVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVT DKGDVPEGYKVS RKEKRNFP LILESPSPNQTSLYFCASS LGPGLAAYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRG
19	R7P1D5 α 鏈	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDS SVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDM KQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIFYCAEYS SASKIIFGSGTRLSIRPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
20	R7P1D5 β 鏈	MGSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHDYLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDD SGMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASRA NTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDSRG

21	R10P2G12 α 鏈	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKED VTLDVCYETRDTTYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDE QNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALS EGNSGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDPVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
22	R10P2G12 β 鏈	MGIRLLCRVAFCF LAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLS SGSHQETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMA MVKRKDSRG
23	R10P1A7 α 鏈	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDS SVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDM KQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAESK ETRLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS

24	R10P1A7 β 鏈	MLLLLLLLGPGISLLLPGSLAGSGLGAWSQHPSVWICKS GTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEG SKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYI CSARAGGHEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDSRG
25	R4P1D10 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVNF HDKIIFGKGTRLHILPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
26	R4P1D10 β 鏈	MGFRLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRV TLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAK GNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSVAS AYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSV SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDF

27	R4P3F9 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAAYS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS
28	R4P3F9 β 鏈	MGFRLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRV TLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAK GNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSVES SYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSV SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKR KDF
29	R4P3H3 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVKA GNQFYFGTGTS LTVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKS FETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS

30	R4P3H3 β 鏈	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGG DVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQL DKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRQTQEDSAVYLCAS SLLTSGGDNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRG
31	R36P3F9 α 鏈	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGEN ATMNC SYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREK HSGRLRVTLDTSKKSSSLITASRAADTASYFCATVSNY QLIWGAGTKLIHKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKS FETDTNLN FQNLSVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS
32	R36P3F9 β 鏈	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKL TVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVT DKGDVPEGYKVS RKEKRN FPLILESPSPNQTSLYFCASS STSGGLSGETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDSRG
33	R52P2G11 α 鏈	MKKHLTTFLVILWLYFYRGN GKNQVEQSPQSLIILEGK NCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSEN TKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSA YGKLQFGAGTQVVVTPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLN FQNLSVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRL WSS

34	R52P2G11 β 鏈	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDS GMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSLG SPDGNQPQHFGDGTRLSELEDLNKVFPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM VKRKDF
35	R53P2A9 α 鏈	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAET VTLSCTYDTSES DYFLWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQ QNATENRFSVNFQKA AKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAY NSYAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGF NLLMTLRLWSS
36	R53P2A9 β 鏈	MGPGLLCWVLLCLLGAGPVDAGVTQSPTHLIKTRGQQ VTLRCSPISGHKSVSWYQQVLGQGPQFIFQYYEKEERG RGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSL DGTSEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDSRG
37	R26P1A9 α 鏈	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGEN ATMNC SYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREK HSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCLIGASGS RLTFGEGTQLTVNPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA V AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKS FETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

38	R26P1A9 β 鏈	MGSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHDYLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDD SGMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDS AVYFCASSY FGWNEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAM VKRKDF
39	R26P2A6 α 鏈	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPE GAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSS GNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMS DVSGGYNKLIFGAGTRLAVHPYIQNPDP AVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLM TLRLWSS
40	R26P2A6 β 鏈	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKL TVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVT DKGDVPEGYKVS RKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCAST TPDGTDEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAM VKRKDSRG

41	R26P3H1 α 鏈	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRD MNRDDKIIFGKGTRLHILPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS
42	R26P3H1 β 鏈	MSNQVLCCVVLCLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQN VTLSCQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDF QKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS RAEGGEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAM VKRKDSRG
43	R35P3A4 α 鏈	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSA VIKCTYSDSASNYFPWYKQELGKRPQLIIDIRSNVGEKK DQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAASPTGG YNKLIFGAGTRLAVHPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS

44	R35P3A4 β 鏈	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQS MTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCAS SLGGASQEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADC GFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM MVKRKDSRG
45	R37P1C9 α 鏈	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEEPVHLPC NHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMA SLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYYCILFNFNKFYFGS GTKLVNKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
46	R37P1C9 β 鏈	MGPGLLHWMALCCLLTGHGDAMVIQNPRYQVTQFGK PVTLSQSQTNLHNVMYWYQQKSSQAPKLLFHYYDKDF NNEADTPDNFQSRRPNTSFCFLDIRSPGLGDAAMYLC TSSGETNEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDF
47	R37P1H1 α 鏈	MTRVSLLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAE TVTLSTYDTSESNYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYK QQNATENRFSVNFQKAASFSLKISDSQLGDTAMYFCA FGYSGGGADGLTFGKGTHLIQPYIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS

48	R37P1H1 β 鏈	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSPTHLIKTRGQQ VTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQYEEEEERQ RGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASS NEGQGWEAEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDQPPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDF
49	R42P3A9 α 鏈	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPDLILQEGANS TLRCNFSDSVNNLQWFHQNPWGQLINLFYIPSGTKQNG RLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVHNFNKFY FGSGTKLNVKPNIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
50	R42P3A9 β 鏈	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPR HLIKEKRETATLKCYPPIRHDTVYWYQQGPGQDPQFLIS FYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDS ALYFCASSLLGQGYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDQPPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFW QNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
51	R43P3F2 α 鏈	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKED VTLDCVYETRDTTYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDE QNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALS NNNAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPNAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSC DVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLM TLRLWSS

52	R43P3F2 β 鏈	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPR HLIKEKRETATLKCYPHRTVYWYQQGPGQDPQFLIS FYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSSLELGDS ALYFCASSPTGTSGYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSALVLMAMVKKRDSRG
53	R43P3G5 α 鏈	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGD STNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALNR DDKIIFGKGTRLHILPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
54	R43P3G5 β 鏈	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLP SRTYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KKRDSRG

55	R59P2E7 α 鏈	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPIPAALSVPEGENL VLNCSFTDSAIFYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQT SGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCVNSDY KLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
56	R59P2E7 β 鏈	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPR HLIKEKRETATLKCYPPIRHDTVYWYQQGPGQDPQFLIS FYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDS ALYFCASSLGLGTGDYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPF EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
57	R11P3D3 α 鏈	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGD STNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYN NNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS

58	R11P3D3 β 鏈	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDS GMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSPG STDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK DSRG
59	R16P1C10 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSSQFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAAVIS NFGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVK LVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS
60	R16P1C10 β 鏈	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQ VTLSCSPISGHRVSWSYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNK GNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVTLELGDSALYLCASSP WDSPNEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM VKRKDSRG

61	R16P1E8 α 鏈	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPE GAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSS GNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMS EAAGNKLTFGGGTRVLVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS
62	R16P1E8 β 鏈	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKRQSV AFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFNNGVVDD SQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSY TNQGEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF
63	R17P1A9 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCVNLN QAGTALIFGKGTTLSVSSNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS

64	R17P1A9 β 鏈	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRV TLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAK GNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSAET GPWLGNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG
65	R17P1D7 α 鏈	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAET VTLSCTYDTSES DY LFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQ QNATENRFSVNFQKA AKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAY RWAQGGSEKL VFGKGTKLT VNPYIQKPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS
66	R17P1D7 β 鏈	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKIT LECSQTMGHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTE KGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCATELW SSGGTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM VVKRKDSRG

67	R17P1G3 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVGPS GTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS
68	R17P1G3 β 鏈	MGPQLLGYYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKL TVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVT DKGDVPEGYKVS RKEKRNFLILESPSPNQTSLYFCASS PGGSGNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDSRG
69	R17P2B6 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVVS GGGADGLTFGKGTHLIIQPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTL RLWSS

70	R17P2B6 β 鏈	MLSPDLPSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPR HLIKEKRETATLKCYPHRTVYWYQQGPGQDPQFLIS FYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSELGDS ALYFCASSLGRGGQPQHFGDGTRLSILEDLNKVPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDF
71	R11P3D3KE α 鏈	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGD STNFTCSFPSSNFYALHWYRKETAKSPEALFVMTLNGD EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYN NNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLNVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS
72	R11P3D3KE β 鏈	NNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSPGSTDQTQYFGPGTRLTVLEDLKNVPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDSRG
73	R39P1C12 α 鏈	TYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLN KKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAEIDNQGGKLIFGQGT ELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNL NFQNLNVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

74	R39P1C12 β 鏈	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSPTHLIKTRGQQ VTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQYYEEEEERQ RGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASS QLNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF
75	R39P1F5 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSSQFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVNN ARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
76	R39P1F5 β 鏈	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQE VILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKS EIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSGQ GANEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDSRG

77	R40P1C2 α 鏈	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAET VTLSCTYDTSES DY LFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQ QNATENRFSVNFQKAAKSFS LKISDSQLGDAAMYFCAY LNYQLIWGAGTKLIKPD IQNP DPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRL WSS
78	R40P1C2 β 鏈	MDTWLVCWAIFSL LKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGE VILRCVPISNHL YFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKS EIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSEM TAVGQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR CQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVK RKDSRG
79	R41P3E6 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYS DRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFT AQLNKASQYVSLLIRDSQP SDSATYLCAAFSGYALNFG KGTSLLVTPHIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSN KSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS

80	R41P3E6 β 鏈	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQE VILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKS EIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSQY TGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDSRG
81	R43P3G4 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSSQFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVNG GDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
82	R43P3G4 β 鏈	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQE VILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKS EIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSGQ GALEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDSRG

83	R44P3B3 α 鏈	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPS LSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISI SSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAVYF CAASGLYNQGGKLIFGQGTELS VKPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLK VAGF NLLMTLRLWSS
84	R44P3B3 β 鏈	MGCRLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQT PKYLVTQM GND KSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFLKIMFSYNNKELII NETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSL GDRGYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR C QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM VKRKDSRG
85	R44P3E7 α 鏈	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDS SVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDM KQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAEINN NARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS

86	R44P3E7 β 鏈	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPR HLIKEKRETATLKCYPPIRHDTVYWYQQGPGQDPQFLIS FYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSELGDS ALYFCASSPPDQNTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKKRDSRG
87	R49P2B7 α 鏈	MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEGALVL LRCNYSSSVPPYLFWYVQYPNQGLQLLLKYTTGATLVK GINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFC AVRIFG NEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
88	R49P2B7 β 鏈	MGIRLLCRVAFCF LAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSL MGELTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLM AMVKKRDSRG

89	R55P1G7 α 鏈	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPE GAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSS GNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM MGDTGTASKLTFGTGTRLQVTLDIQNPDPVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS
90	R55P1G7 β 鏈	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSFG GYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDSRG
91	R59P2A7 α 鏈	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVQP HDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS

92	R59P2A7 β 鏈	MLCSLLALLLGTTFFGVRSQTIHQWPATLVQPVGSPLSLE CTVEGTSNPNLYWYRQAAGRGLQLLFYSVGIGQISSEV PQNLSASRPQDRQFILSSKLLLLSDSGFYLCAWSGLVAE QFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYG LSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDS RG
93	P2A	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
94	T2A	EGRGSLLTCGDVEENPGP
95	E2A	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
96	F2A	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
97	RD114TR	MKLPTGMVILCSLIIVRAGFDDPRKAIALVQKQHGPCE CSGGQVSEAPPNSIQQVTCPGKTAYLMTNQKWKCRVT PKISPSGGELQNCPCNTFQDSMHSSCYTEYRQCRRINKT YYTATLLKIRSGSLNEVQILQNPQNQLLQSPCRGSINQPVC WSATAPIHISDGGGPLDTRVWTVQKRLEQIHKAMTPE LQYHPLALPKVRDDLSDARTFDILNTTFRLLQMSNFSL AQDCWLCLKLGTPTPLAIPSLTYSLADSLANASCQIIP PLLVQPMQFSNSSCLSSPFINDTEQIDLGAVTFTNCTSV NVSSPLCALNGSVFLCGNNMAYTYLPQNWTRLVCVQAS LLPDIDINPGDEPVPIPAIDHYIHRPKRAVQFIPLLAGLGI TAAFTTGATGLGVSVTQYTKLSHQLISDVQVLSGTIQDL QDQVDSLAEVVLQNRRLDLLTAEQGGICLALQEKKCF YANKSGIVRNKIRTLQEELQKRRESLASNPLWTGLQGFL PYLLPLLGPLLTLLLILTIGPCVFNRLVQFVKDRISVVQA LVLTQQYHQLKPL

256	WPREmut1	cagtctgacgtacgcgtaatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtatt cttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgtcgtttaatgcctttgtatcatgctatt gcttcccgtatggctttcattttctcctccttgataaatcctggttgctgtctctttatgagga gttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtgggtgtgactgtgtttgctgacgcaacccc cactggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggacttgcgtttccccctcc ctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgtgctggacaggggctcg gctgttgggcactgacaattcgtgggtgtgtcggggaaatcatcgtcctttccttggtgc tcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgtacgtcccttcggccct caatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcggccttccgcgtct tcgccttcgcctcagacgagtcggatcctcctttgggccgcctccccgcc
257	WPREmut2	Gagcatctaccgccatttatacccatatttgtctgttttcttgattgggtatacatttaa gttaataaaacaaaatgggtggggcaatcatttacatttttgggatatgtaattactagttcag gtgtattgccacaagacaaaacttgtaagaaacttcccgttatttacgctctgttctctgtaa tcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactgatattcttaactttgttgctcctttac gctgtgtggatttgcgtcttattgcctctgtatcttgcattgttcccgtacggcttctgttt ctcctccttgataaatcctgggtgctgtctcttttgaggagttgtggcccgttgccgtcaa cgtggcgtgggtgctctgttttgcgtgacgcaacccccactggctggggcattgccacc acctgtcaactcctttctgggacttgcgtttccccctcccgatcgccacggcagaactcat cgccgcctgccttgcccgtgctggacaggggctaggttgcgtgggcactgataattccg tggtgttgtc
258	CD8α1	MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGET VELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQN KPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYF CSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLS ARYV

259	CD8α2	MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGET VELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQN KPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGCYF CSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLS ARYV
260	CD8α stalk	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACD
261	CD8α Ig-樣結構 域-2	SQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQ PRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTQRFSGKRLGDT FVLTLSDFRRENEGCYFCS2ALSNSIMYFSHFVPVFLPA
262	m2CD8α	MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGET VELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQN KPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGCYF CSALSNSIMYFSHFVPVFLPASVVDLPTTAQPTKKSTL KKRVCRLRPETQKGPLCSPYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV
263	MSCV 啟動子	Tgaaagacccacctgtaggttgcaagctagcttaagtaacgccatttgcaaggcat ggaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtaggaacagagagacag cagaatatgggccaacaggatatctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggcc agaacagatggccccagatgcgggtcccgcctcagcagtttctagagaaccatcagat gtttccagggtgccccaggacctgaaaatgacctgtgccttatttgaactaaccatca gttcgcttctcgttctgttcgcgcgttctgtccccgagctcaataaaagagcccacaa cccctcact
264	WPRE	cagtctgacgtacgcgtaataacacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggatt cttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgtgctttaatgcctttgtatcatgctatt gttcccgtatggctttcatttctcctctgtataaatcctggtgctgtctctttatgagga gttgtggcccgtgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaacccc cactggttggggcattgccaccacctgtcagctccttccgggactttcgtttccccctcc ctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcctgctgtggacaggggctcg gctgttgggcactgacaattccgtggtgtgtcggggaagctgacgtcctttccatggctg ctcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgtacgtcccttcggccc

		tcaatccagcggaccttccttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtc ttcgcttcgccctcagacgagtcggatctcccttggggccgcctccccgcc
265	弗林蛋白酶共有 序列	RXXR
266	連接子	SGSG
293	CD8β 信號肽	MRPRLWLLLA AQLTVLHGNSV
294	S19 信號肽	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
303	R11P3D3KE β 鏈	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGV IQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHNSLFWYRETMMRGLELLIYFNNNVPIDDS GMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDS AVYFCASSPG STDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKR KDSRG
304	R39P1C12 α 鏈	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDS SVINCTYTDSSSTYLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDM KQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDS AIYFCAEIDN QGGKLIFGQGTELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL VEKSFETDTNLNFNQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS

【0239】 表 2 中的構築體可以為表 3 中所述各個組分之集合體。發明人發現，如表 2 中所述之來自表 3 之轉錄強化子之組合、順序與納入在以下方面提供意想不到之改進：轉染效率、表現水準與誘導細胞毒性 T 細胞活性，例

如，IL-12 分泌、IFN- γ 分泌、TNF- α 分泌、粒酶 A 分泌、MIP-1a 分泌、IP-10 分泌、粒酶 B 分泌及其組合。

【0240】 腫瘤相關抗原 (TAA)

【0241】 在 MHC-I 類依賴性免疫應答中，肽不僅須能與腫瘤細胞表現之某些 MHC-I 類分子結合，而且它們後續亦須被攜載特異性 T 細胞受體 (TCR) 的 T 細胞識別。

【0242】 對於被 T 淋巴細胞識別為腫瘤特異性抗原或相關抗原以及療法中待之蛋白質，必須滿足特殊條件。該抗原應主要由腫瘤細胞表現，而正常健康組織不表現，或以相對少之量表現。在一優選實施例中，如與正常之健康組織相比，該肽應由腫瘤細胞過度呈現。更為適宜之情況是，相應抗原不僅出現於一種腫瘤中，而且以高濃度（例如，每個細胞之相應肽拷貝數目）出現。腫瘤特異性抗原與腫瘤相關抗原往往源自因其功能（例如，在細胞週期控制或抑制凋亡中的功能）而直接參與正常細胞向腫瘤細胞轉化之蛋白質。另外，直接導致轉化之蛋白之下游標靶可能上調，因此可能為間接腫瘤相關的。此類間接性腫瘤相關抗原也可能是預防接種方法之標靶。Singh-Jasuja *et al.*

Cancer Immunol. Immunother. 53 (2004): 187-195。表位存在於抗原之胺基酸序列中，從而使肽成為「免疫原性肽」並且衍生自腫瘤相關抗原，在活體外與活體內均導致 T 細胞反應。

【0243】 任何能與 MHC 分子結合之肽都可能充當 T 細胞表位。為了誘導 T 細胞反應，必須向 TAA 呈現具有相

應 T C R 之 T 細胞，並且宿主不得對這個具有表位具有免疫耐受性。本文公開了可與本文所述之 C D 8 多肽一起使用的示例性腫瘤相關抗原（T A A）。

【0244】 表 4. T A A 肽序列

S E Q I D N O :	胺 基 酸 序 列	S E Q I D N O :	胺 基 酸 序 列	S E Q I D N O :	胺 基 酸 序 列
9 8	Y L Y D S E T K N A	1 5 1	L L W G H P R V A L A	2 0 4	S L L N Q P K A V
9 9	H L M D Q P L S V	1 5 2	V L D G K V A V V	2 0 5	K M S E L Q T Y V
1 0 0	G L L K K I N S V	1 5 3	G L L G K V T S V	2 0 6	A L L E Q T G D M S L
1 0 1	F L V D G S S A L	1 5 4	K M I S A I P T L	2 0 7	V I I K G L E E I T V
1 0 2	F L F D G S A N L V	1 5 5	G L L E T T G L L A T	2 0 8	K Q F E G T V E I
1 0 3	F L Y K I I D E L	1 5 6	T L N T L D I N L	2 0 9	K L Q E E I P V L
1 0 4	F I L D S A E T T T L	1 5 7	V I I K G L E E I	2 1 0	G L A E F Q E N V
1 0 5	S V D V S P P K V	1 5 8	Y L E D G F A Y V	2 1 1	N V A E I V I H I
1 0 6	V A D K I H	1 5 9	K I W E E L S	2 1 2	A L A G I V

	S V		V L E V		T N V
1 0 7	I V D D L T I N L	1 6 0	L L I P F T I F M	2 1 3	N L L I D D K G T I K L
1 0 8	G L L E E L V T V	1 6 1	I S L D E V A V S L	2 1 4	V L M Q D S R L Y L
1 0 9	T L D G A A V N Q V	1 6 2	K I S D F G L A T V	2 1 5	K V L E H V V R V
1 1 0	S V L E K E I Y S I	1 6 3	K L I G N I H G N E V	2 1 6	L L W G N L P E I
1 1 1	L L D P K T I F L	1 6 4	I L L S V L H Q L	2 1 7	S L M E K N Q S L
1 1 2	Y T F S G D V Q L	1 6 5	L D S E A L L T L	2 1 8	K L L A V I H E L
1 1 3	Y L M D D F S S L	1 6 6	V L Q E N S S D Y Q S N L	2 1 9	A L G D K F L L R V
1 1 4	K V W S D V T P L	1 6 7	H L L G E G A F A Q V	2 2 0	F L M K N S D L Y G A
1 1 5	L L W G H P R V A L A	1 6 8	S L V E N I H V L	2 2 1	K L I D H Q G L Y L
1 1 6	K I W E E L S V L E V	1 6 9	Y T F S G D V Q L	2 2 2	G P G I F P P P P P Q P
1 1 7	L L I P F T I F M	1 7 0	S L S E K S P E V	2 2 3	A L N E S L V E C
1 1 8	F L I E N L L A A	1 7 1	A M F P D T I P R V	2 2 4	G L A A L A V H L
1 1 9	L L W G H P	1 7 2	F L I E N L L	2 2 5	L L L E A V

	R V A L A		A A		W H L
1 2 0	F L L E R E Q L L	1 7 3	F T A E F L E K V	2 2 6	S I I E Y L P T L
1 2 1	S L A E T I F I V	1 7 4	A L Y G N V Q Q V	2 2 7	T L H D Q V H L L
1 2 2	T L L E G I S R A	1 7 5	L F Q S R I A G V	2 2 8	S L L M W I T Q C
1 2 3	K I Q E I L T Q V	1 7 6	I L A E E P I Y I R V	2 2 9	F L L D K P Q D L S I
1 2 4	V I F E G E P M Y L	1 7 7	F L L E R E Q L L	2 3 0	Y L L D M P L W Y L
1 2 5	S L F E S L E Y L	1 7 8	L L L P L E L S L A	2 3 1	G L L D C P I F L
1 2 6	S L L N Q P K A V	1 7 9	S L A E T I F I V	2 3 2	V L I E Y N F S I
1 2 7	G L A E F Q E N V	1 8 0	A I L N V D E K N Q V	2 3 3	T L Y N P E R T I T V
1 2 8	K L L A V I H E L	1 8 1	R L F E E V L G V	2 3 4	A V P P P P S S V
1 2 9	T L H D Q V H L L	1 8 2	Y L D E V A F M L	2 3 5	K L Q E E L N K V
1 3 0	T L Y N P E R T I T V	1 8 3	K L I D E D E P L F L	2 3 6	K L M D P G S L P P L
1 3 1	K L Q E K I Q E L	1 8 4	K L F E K S T G L	2 3 7	A L I V S L P Y L
1 3 2	S V L E K E	1 8 5	S L L E V N E	2 3 8	F L L D G S

	I Y S I		A S S V		A N V
1 3 3	R V I D D S L V V G V	1 8 6	G V Y D G R E H T V	2 3 9	A L D P S G N Q L I
1 3 4	V L F G E L P A L	1 8 7	G L Y P V T L V G V	2 4 0	I L I K H L V K V
1 3 5	G L V D I M V H L	1 8 8	A L L S S V A E A	2 4 1	V L L D T I L Q L
1 3 6	F L N A I E T A L	1 8 9	T L L E G I S R A	2 4 2	H L I A E I H T A
1 3 7	A L L Q A L M E L	1 9 0	S L I E E S E E L	2 4 3	S M N G G V F A V
1 3 8	A L S S S Q A E V	1 9 1	A L Y V Q A P T V	2 4 4	M L A E K L L Q A
1 3 9	S L I T G Q D L L S V	1 9 2	K L I Y K D L V S V	2 4 5	Y M L D I F H E V
1 4 0	Q L I E K N W L L	1 9 3	I L Q D G Q F L V	2 4 6	A L W L P T D S A T V
1 4 1	L L D P K T I F L	1 9 4	S L L D Y E V S I	2 4 7	G L A S R I L D A
1 4 2	R L H D E N I L L	1 9 5	L L G D S S F F L	2 4 8	A L S V L R L A L
1 4 3	Y T F S G D V Q L	1 9 6	V I F E G E P M Y L	2 4 9	S Y V K V L H H L
1 4 4	G L P S A T T T V	1 9 7	A L S Y I L P Y L	2 5 0	V Y L P K I P S W
1 4 5	G L L P S A	1 9 8	F L F V D P E	2 5 1	N Y E D H F

	E S I K L		L V		P L L
1 4 6	K T A S I N Q N V	1 9 9	S E W G S P H A A V P	2 5 2	V Y I A E L E K I
1 4 7	S L L Q H L I G L	2 0 0	A L S E L E R V L	2 5 3	V H F E D T G K T L L F
1 4 8	Y L M D D F S S L	2 0 1	S L F E S L E Y L	2 5 4	V L S P F I L T L
1 4 9	L M Y P Y I Y H V	2 0 2	K V L E Y V I K V	2 5 5	H L L E G S V G V
1 5 0	K V W S D V T P L	2 0 3	V L L N E I L E Q V		

實 例 2

C D 8 α 分子

【0245】 C D 8 α 同型二聚體 (C D 8 $\alpha \alpha$) 可以由兩個 α 亞基組成，所述亞基透過兩個二硫鍵在莖區連接在一起。圖 1 顯示了 C D 8 α 多肽，例如，S E Q I D N O: 2 5 8 (C D 8 $\alpha 1$)，其包括五個結構域：(1) 一個信號肽 (- 2 1 至 - 1)，例如 S E Q I D N O: 6，(2) 一個 I g - 樣結構域 - 1 (1 至 1 1 5)，例如 S E Q I D N O: 1，(3) 一個莖區 (1 1 6 至 1 6 0)，例如 S E Q I D N O: 2 6 0，(4) 一個跨膜 (T M) 結構域 (1 6 1 - 1 8 8)，例如 S E Q I D N O: 3，以及 (5) 一個包含 *l c k* 結合基序的胞質尾 (C y t o) (1 8 9 至 2 1 4)，例如 S E Q I D N O: 4。C D 8 α 亞基之另一示例，例如 C D 8 $\alpha 2$ (S E Q I D N O: 2 5 9)，在第 1 1 2 位置不同於 C D 8 $\alpha 1$ ，在此位

置，CD8 α 2 含有半胱氨酸（C），而 CD8 α 1 含有酪氨酸（Y）。

經修飾之 CD8 多肽

【0246】 不同於 CD8 α 多肽（例如，CD8 α 1（SEQ ID NO: 258）與 CD8 α 2（SEQ ID NO: 259）），經修飾之 CD8 α 多肽（例如，m1CD8 α （SEQ ID NO: 7）與 m2CD8 α （SEQ ID NO: 262））可包含額外之區域，例如 CD8 β 多肽之序列段。在一實施例中，SEQ ID NO: 2 或其變體與 CD8 α 多肽一起使用。在其他實施例中，CD8 α 多肽之一部分（例如 SEQ ID NO: 260）被去除或不包括在本文所述之經修飾之 CD8 多肽中。圖 2 顯示了 CD8 α 1（SEQ ID NO: 258）與 m1CD8 α （SEQ ID NO: 7）之間的序列比對。圖 3 顯示了 CD8 α 2（SEQ ID NO: 259）與 m2CD8 α （SEQ ID NO: 262）之間的序列比對，其中半胱氨酸置換基以箭頭指示。莖區在方框內顯示。

【0247】 與用 TCR 轉導之表現原始 CD8 的 T 細胞相比，表現經修飾之 CD8 的細胞在細胞毒性與細胞激素反應方面顯示出功能改善。

實例 3

慢病毒性病毒載體

【0248】 本文使用之慢病毒載體包含幾種增強載體功能之元件，所述元件包括用於改善複製與核輸入之中央多嘤呤區（cPPT）、來自鼠幹細胞病毒（MSCV）之啟動子（SEQ ID NO: 263）（其可以在某些細胞類型削弱載體沉寂）、

用於改善轉錄終止之土撥鼠肝炎病毒轉錄後反應元件 (WPRE) (SEQ ID NO: 264)，並且骨架具有改善安全性、持久基因表現與抗沉寂特性之 3'-LTR 刪除自滅活 (SIN) 載體設計。Yang et al. Gene Therapy (2008) 15, 1411 - 1423。

【0249】 在一實施例中，本文所述之載體、構築體或序列包含突變形式之 WPRE。在一實施例中，本文所述之序列或載體包含在 WPRE 版本 1 (例如 WPREmut1 (SEQ ID NO: 256)) 或 WPRE 版本 2 (例如 WPREmut2 (SEQ ID NO: 257)) 中的突變。構築體 #9 與構築體 #9b 代表包含 SEQ ID NO: 257 作為 WPREmut2 的同一構築體之兩個 LV 生產批次，構築體 #9 與構築體 #9b 之間的差異是與表 4 一致之滴度。在一實施例中，WPRE 突變體包含至多一個突變、至多兩個突變、至多三個突變、至少四個突變或至多五個突變。在一實施例中，本文所述之載體、構築體或序列不包含 WPRE。

【0250】 在一實施例中，本文所述之載體、構築體或序列不包括 X 蛋白啟動子。本文所述之 WPRE 突變體不表現 X 蛋白。WPRE 促進 mRNA 積累，理論上促進 mRNA 從核小體輸出至細胞質以促進轉基因 mRNA 之翻譯。

【0251】 為了在轉導之 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及 / 或 $\gamma\delta$ T 細胞中獲得 TCR $\alpha\beta$ 、mCD8 α (例如，m1CD8 α (SEQ ID NO: 7) 與 m2CD8 α (SEQ ID NO: 262)) 與 CD8 β (例如，CD8 β 1-7 (SEQ ID NO:

8-14) 任一個) 之最佳共表現水準，產生了具有各種設計之慢病毒載體。T 細胞可用兩種單獨之慢病毒載體(2 合 1) 轉導，例如，一種載體表現 TCR α 與 TCR β ，另一種載體表現 mCD8 α 與 CD8 β ，以便共表現 TCR $\alpha\beta$ 與 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體，或者一種載體表現 TCR α 與 TCR β ，另一種載體表現 mCD8 α ，以便共表現 TCR $\alpha\beta$ 與 mCD8 α 同型二聚體。或者，可用共表現 TCR α 、TCR β 、mCD8 α 與 CD8 β 之單個慢病毒載體(4 合 1) 轉導 T 細胞，以便共表現 TCR $\alpha\beta$ 與 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體。在 4 合 1 載體中，編碼 TCR α 鏈、TCR β 鏈、mCD8 α 鏈和 CD8 β 鏈之核苷酸可以按各種順序進行改組，例如，5' 至 3' 方向，TCR α -TCR β -mCD8 α -CD8 β 、TCR α -TCR β -CD8 β -mCD8 α 、TCR β -TCR α -mCD8 α -CD8 β 、TCR β -TCR α -CD8 β -mCD8 α 、mCD8 α -CD8 β -TCR α -TCR β 、mCD8 α -CD8 β -TCR β -TCR α 、CD8 β -mCD8 α -TCR α -TCR β 和 CD8 β -mCD8 α -TCR β -TCR α 。由此產生之各種 4 合 1 載體可用於轉導 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及/或 $\gamma\delta$ T 細胞，然後使用本領域已知之技術(例如，流式細胞術)測量轉導之細胞中的 TCR $\alpha\beta$ /mCD8 α /CD8 β 共表現水準。類似地，可用共表現 TCR α 、TCR β 與 mCD8 α (例如，m1CD8 α 與 m2CD8 α) 之單一慢病毒載體(3 合 1) 轉導 T 細胞，以共表現 TCR $\alpha\beta$ 與 mCD8 α 同型二聚體。在 3 合 1 載體中，編碼 TCR α 鏈、TCR β 鏈、mCD8 α 鏈之核苷酸

可以按各種順序改組，例如， $TCR\alpha - TCR\beta - mCD8\alpha$ 、 $TCR\beta - TCR\alpha - mCD8\alpha$ 、 $mCD8\alpha - TCR\alpha - TCR\beta$ 與 $mCD8\alpha - TCR\beta - TCR\alpha$ 。由此產生之各種 3 合 1 載體可用於轉導 $CD4+$ T 細胞、 $CD8+$ T 細胞及/或 $\gamma\delta$ T 細胞，然後使用本領域已知之技術測量轉導之細胞中的 $TCR\alpha\beta / mCD8\alpha$ 共表現水準。

【0252】 為了產生共表現 $TCR\alpha\beta$ 與 $mCD8\alpha$ 及/或 $CD8\beta$ 之慢病毒載體，編碼弗林蛋白酶連接子 (GSG 或 SGSG (SEQ ID NO: 266))-2A 肽之核苷酸可以位於 $TCR\alpha$ 鏈與 $TCR\beta$ 鏈之間、 $mCD8\alpha$ 鏈與 $CD8\beta$ 鏈之間以及 TCR 鏈與 $CD8$ 鏈之間，以實現高效基因表現。2A 肽可以選自 P2A (SEQ ID NO: 93)、T2A (SEQ ID NO: 94)、E2A (SEQ ID NO: 95) 或 F2A (SEQ ID NO: 96)。

【0253】 慢病毒性病毒載體亦可含有轉錄後調控元件 (PRE)，例如：WPRE (SEQ ID NO: 264)、WPREmut1 (SEQ ID NO: 256) 或 WPREmut2 (SEQ ID NO: 257)，以透過增加細胞核與細胞質 mRNA 水準來增強轉基因之表現。亦可使用一種或多種調控元件，包括小鼠 RNA 轉位元件 (RTE)、猴逆轉錄病毒 1 型 (SRV-1) 之組成型轉位元件 (CTE) 與人熱休克蛋白 70 之 5' 非翻譯區 (Hsp70 5' UTR) 及/或與 WPRE 之組合，以增加轉基因表現。WPREmut1 與 WPREmut2 不表現 X 蛋白，但仍起到增強轉基因 mRNA 翻譯之作用。

【0254】 慢病毒載體可以用 RD114TR (例如, SEQ ID NO: 97) 假型化, 所述 RD114TR 是一種嵌合醣蛋白, 其包含與鼠白血病病毒之細胞質尾 (TR) 融合的貓內源病毒 (RD114) 胞外與跨膜結構域。亦可以使用其他的病毒包膜蛋白, 例如 VSV-G env、MLV 4070A env、RD114 env、嵌合包膜蛋白 RD114pro、桿狀病毒 GP64 env 或 GALV env 或其衍生物。還提供包含與 SEQ ID NO: 97 具有至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99% 或 100% 同一性之 RD114TR 變體。

【0255】 例如, 圖 4 顯示了示例性載體, 包括共表現 TCR (TCR α 鏈與 TCR β 鏈)、CD8 α 與 CD8 β 之兩個 4 合 1 載體, 例如構築體 #10 與 #2; 三個表現 TCR 與 CD8 α 之 3 合 1 載體 (例如構築體 #1 與 #9)、兩個表現 TCR 與 m1CD8 α (SEQ ID NO: 7) 之 3 合 1 載體 (例如構築體 #11 與 #12) 與表現單獨 TCR 之構築體 #8。為了改善轉錄終止, 在構築體 #1、#2 與 #8 中納入野生型 WPRE (WPRE) (SEQ ID NO: 264); 在構築體 #9、#10、#11 與 #12 中納入 WPREmut (SEQ ID NO: 257)。

【0256】 上表 2 中描述了更多示例性構築體 (構築體 #13 - #19 與 #21 - #26)。尤其, 構築體 #13、#14 與 #16 為 4 合 1 構築體, 其用信號肽 (SEQ ID NO: 6 [WT CD8 α 信號肽]; SEQ ID NO: 293 [WT CD8 β 信號肽]; 與 SEQ ID NO: 294 [S19 信號肽]) 之各種組合

以及不同之元件順序共表現 TCR、CD8 α 與 CD8 β 3。構築體 #15 與 #17 是共表現 TCR、CD8 α 與 CD8 β 5 之 4 合 1 構築體。構築體 #15 包含 WT CD8 α 信號肽 (SEQ ID NO: 6) 與 WT CD8 β 信號肽 (SEQ ID NO: 293)，而構築體 #17 在 CD8 α 與 CD8 β 5 二者之 N 末端包含 S19 信號肽 (SEQ ID NO: 294)。構築體 #21 為 4 合 1 構築體，其共表現包含 WT CD8 α 信號肽 (SEQ ID NO: 6) 與 WT CD8 β 信號肽 (SEQ ID NO: 293) 的 TCR、CD8 α 與 CD8 β 2。構築體 #18 是構築體 #10 之變體，其中 CD8 α 與 CD8 β 1 之 WT 信號肽 (分別為 SEQ ID NO: 6 與 293) 被 S19 信號肽 (SEQ ID NO: 294) 替換。構築體 #19 是構築體 #11 之變體，其中 WT CD8 α 信號肽 (SEQ ID NO: 6) 被 S19 信號肽 (SEQ ID NO: 294) 替換。構築體 #22 是構築體 #11 之變體，其中 CD4 跨膜與細胞內結構域與 CD8 β 莖序列之 C 末端融合，替代 CD8 α 跨膜與細胞內結構域。構築體 #25 是構築體 #22 之變體，其中 CD8 β 莖序列 (SEQ ID NO: 2) 被 CD8 α 莖序列 (SEQ ID NO: 260) 替換。

實例 4

載體篩選 (構築體 #1、#2、#8、#9、#10、#11 與 #12) 病毒滴度

【0257】 圖 5A 顯示了構築體 #1、#2、#8、#9、#10、#11 與 #12 之病毒滴度。表 5 顯示了構築體 #9、#10、#11 與 #12 之病毒滴度與慢病毒 P24 ELISA 資料。

【0258】 表 5

構 築 體 #	滴 度	慢 病 毒 P 2 4
9	5.40 x 10 ⁹	6556
9b	9.80 x 10 ⁹	16196
10	6.40 x 10 ⁹	9525
11	1.30 x 10 ¹⁰	16797
12	1.20 x 10 ¹⁰	17996

【0259】 對於構 築 體 1 2，N C A M f u 系指表現經修飾之 C D 8 a 胞外與神經細胞粘附分子 1（C D 5 6）胞內結構域之 N C A M 融合蛋白。

【0260】 對於表 5，W P R E m u t 2 部分系指 S E Q I D N O：2 5 7。

T 細胞製造
活化

【0261】 圖 6 顯示，在第 +0 天，解凍從兩位供體（供體 # 1 與供體 # 2）獲得之 P B M C（約 9 x 10⁸ 個細胞）並靜置。在血清存在之情況下，將細胞在抗 C D 3 與抗 C D 2 8 抗體包被之袋子（A C 2 9 0）中活化。隨後測量 C D 8 + 細胞與 C D 4 + 細胞中的活化標誌物（例如 C D 2 5、C D 6 9）與人低密度脂蛋白受體（H - L D L - R）。圖 7 A 顯示與活化前（P r e - A）相比，活化後（P o s t - A）C D 3 + C D 8 + C D 2 5 + 細胞 %、C D 3 + C D 8 + C D 6 9 + 細胞 % 與 C D 3 + C D 8 + H - L D L - R + 細胞 % 增加。類似地，圖 7 B 顯

示與活化前 (Pre-A) 相比，活化後 (Post-A) CD3+CD4+CD25+ 細胞%、CD3+CD4+CD69+ 細胞%與 CD3+CD4+H-LDL-R+ 細胞%增加。這些結果支持 P B M C 活化。

【0262】 轉導

【0263】 圖 6 顯示，在第 +1 天，在血清不存在之情況下，將活化之 P B M C 在 G-Rex® 6 孔板中在約 5 x 10⁶個細胞/孔時用病毒載體（例如，構築體 #1、#2、#8、#9、#10、#11 與 #12）轉導。用於轉導之病毒量見表 6。

【0264】 表 6

構築體	病毒體積/1 x 10 ⁶ 個細胞
#9, #10, #11, #12	1.25 µl, 2.5 µl, 5 µl
#1	1.25 µl
#2	5 µl
#8 (TCR)	2.5µl

【0265】 擴充

【0266】 圖 6 顯示，在第 +2 天，將轉導之 P B M C 在血清存在之情況下擴充。第 +6 天，收穫細胞供後續分析，例如 FACS-Dextramer 與載體拷貝數 (VCN)，並低溫凍存。圖 8A 與圖 8B 分別顯示從供體 #1 與供體 #2 獲得的轉導之 T 細胞產物在第 +6 天之擴充倍數。第 +6 天細胞之活力大於 90%。

【0267】 T 細胞產物表徵

【0268】 測定細胞計數、FACS-右旋體與載體拷貝數(VCN)。四聚體組可包括活/死細胞、CD3、CD8 α 、CD8 β 、CD4與肽/MHC四聚體，例如PRAME-004(SLLQHLIGL)(SEQ ID NO: 147)/MHC四聚體。FACS分析對活單峰設門，然後對CD3+設門，然後對CD4+CD8+設門，然後對CD4+CD8+四聚體(Tet)+與CD8+Tet+設門。

【0269】 圖9A、9B、9C與9D顯示了從供體#1獲得之細胞之代表性流程圖，提示分別用構築體#9b、#10、#11或#12轉導之細胞的CD8%、CD4%與PRAME-004/MHC四聚體(Tet)%。

【0270】 圖10顯示了來自用構築體#1、#2、#8(TCR)、#9、#10、#11或#12在1.25 μ l、2.5 μ l或5 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之供體#1(上圖)與供體#2(下圖)的CD8+CD4+細胞%。這些結果表明，透過用表現CD8 α 與TCR連同野生型WPRE(構築體#1)與WPREmut2(構築體#9)之載體轉導獲得比用構築體#10、#11或#12轉導時更高的CD8+CD4+細胞%。構築體#8(單獨TCR)充當陰性對照。圖11顯示了來自用構築體#1、#2、#8(TCR)、#9、#10、#11與#12在1.25 μ l、2.5 μ l或5 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之供體#1(上圖)與供體#2(下圖)之CD8+CD4+細胞的Tet%。這些結果表明，CD8+CD4+細胞之Tet%在用構築體#9、#10與#11轉導的細胞之間可比，並且

似乎高對用構築體 #12 轉導的細胞。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD3+ 設門，然後對 CD4+CD8+ 設門，以及然後對 CD4+CD8+Tet+ 設門。

【0271】 圖 12 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 1.25 μ l、2.5 μ l 或 5 μ l/1 $\times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 之 CD8+CD4+Tet+ 細胞的 Tet MFI。這些結果表明，CD4+CD8+Tet+ 上之四聚體 MFI 在供體之間變動。圖 13 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 1.25 μ l、2.5 μ l 或 5 μ l/1 $\times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 之 CD8+CD4+Tet+ 細胞的 CD8 α MFI。這些結果顯示，用表現 CD8 α 與 TCR 連同野生型 WPRE (構築體 #1) 與 WPREmut2 (構築體 #9) 的構築體轉導之細胞中，CD8 α MFI 比用其他構築體轉導時更高。轉導體積 5 μ l/5 μ l/10⁶ 似乎比 1.25 μ l/10⁶ 與 2.5 μ l/10⁶ 產生更好的結果。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD3+，然後對 CD4+CD8+ 設門，然後對 CD4+CD8+Tet+ 設門，然後對 Tet MFI/CD8 α MFI 設門。

【0272】 圖 14 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 1.25 μ l、2.5 μ l 或 5 μ l/1 $\times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 之細胞中 CD8 頻率 (CD3+ 之 CD8+CD4- %)。這些結果表明構築體之間 CD8 頻率無差異。未轉導之細胞

(NT) 充當陰性對照。圖 15 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu\text{l}$ 、 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 的 $\text{CD}8+\text{Tet}+$ ($\text{CD}3+$) 細胞 %。這些結果表明，用構築體 #9、#10 與 #11 轉導的細胞中 $\text{CD}8+\text{Tet}+$ ($\text{CD}3+$) 之頻率高於用構築體 #10 轉導的細胞。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 $\text{CD}3+$ 設門，然後對 $\text{CD}8+\text{CD}4-$ 設門，以及然後對 $\text{CD}8+\text{Tet}+$ 設門。

【0273】 圖 16 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu\text{l}$ 、 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 之 Tet MFI 細胞的 Tet MFI。這些結果表明， $\text{CD}4+\text{CD}8$ 細胞之四聚體 MFI 在供體之間變動。圖 17 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu\text{l}$ 、 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖) 之 $\text{CD}8+\text{Tet}+$ 細胞的 $\text{CD}8\alpha$ MFI。這些結果表明， $\text{CD}8+\text{Tet}+$ 之 $\text{CD}8\alpha$ MFI 在用不同構築體轉導之細胞之間具有可比性。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 $\text{CD}3+$ 設門，然後對 $\text{CD}4+\text{CD}8+$ 設門，然後對 $\text{CD}4+\text{CD}8+\text{Tet}+$ 設門，以及然後對 Tet MFI/ $\text{CD}8\alpha$ MFI 設門。

【0274】 圖 18 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu\text{l}$ 、 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 (上圖) 與供體 #2 (下圖)

的 $CD3+$ 細胞之 $Tet+$ %。這些結果表明，用構築體 #9 或 #11 轉導之細胞中， $CD3+Tet+$ 之頻率比用構築體 #10 或 #12 轉導時更高。在 $5 \mu l / 1 \times 10^6$ 個細胞下，用構築體 #10 (WPRe mut 2) 轉導之細胞中 $Tet+CD3+$ 細胞 % 比用構築體 #2 (野生型 WPRe) 轉導時更高。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 $CD3+$ 設門，然後對 $CD3+$ 設門，以及然後對 $Tet+$ 設門。

【0275】 圖 19 (上圖) 顯示了來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu l$ 、 $2.5 \mu l$ 或 $5 \mu l / 1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 之細胞的載體拷貝數 (VCN)。這些結果表明，用構築體 #11 或 #12 轉導之細胞 VCN 比構築體 #9 或 #10 轉導更高 (可能歸因於滴度更高)。圖 19 (下圖) 顯示了，來自用構築體 #1、#2、#8 (TCR)、#9、#10、#11 或 #12 在 $1.25 \mu l$ 、 $2.5 \mu l$ 或 $5 \mu l / 1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之供體 #1 之細胞的 $CD3+Tet+/VCN$ 。這些結果顯示用構築體 #9 轉導之細胞中 $CD3+Tet+/VCN$ 比用構築體 #10、#11 或 #12 轉導時更高。

【0276】 總之，這些結果顯示 (1) 透過用表現 $CD8\alpha$ 與 TCR 連同野生型 WPRe (構築體 #1) 與 WPRe mut 2 (構築體 #9) 之載體轉導獲得之 $CD8+CD4+$ 細胞 % 比用構築體 #10、#11 或 #12 轉導時更高；(2) 在用不同構築體轉導的細胞之間 $CD8+CD4+Tet+$ 細胞 % 具有可比性；(3) 四聚體 % 呈劑量依賴性增加，例如， $5 \mu l / 1 \times$

10⁶ 個細胞顯示比 1.25 μl 與 2.5 μl/1 x 10⁶ 個細胞更好之結果；(4) CD8⁺ 細胞%在用不同構築體轉導的細胞之間具有可比性；(5) 用構築體 #9、#11 或 #12 轉導之細胞中 CD8⁺Tet⁺ 之頻率比用構築體 #10 轉導時更高；(6) 用構築體 #9 或 #11 轉導之細胞中 CD3⁺Tet⁺ 之頻率比用構築體 #10 或 #12 轉導時更高；(7) 用構築體 #11 或 #12 轉導之細胞中 VCN 比用構築體 #9 或 #10 轉導時更高；(8) 用構築體 #9 轉導之細胞中 CD3⁺tet⁺/VCN 比用構築體 #10、#11 或 #12 轉導時更高。

【0277】 用表現轉基因 TCR 與經修飾之 CD8 輔助受體之病毒載體轉導之 T 細胞產物顯示出優異的細胞毒性，並且針對標靶陽性細胞系之細胞激素產生增加。

實例 5

腫瘤死亡測定

【0278】 圖 20A - C 描繪之資料顯示構築體（#10、#11 與 #12）在介導針對以不同水準（UACC257 為每個細胞 1081 個拷貝，A375 為每個細胞 50 個拷貝）表現抗原之標靶陽性細胞系的細胞毒性方面與單獨 TCR 相當。

【0279】 表 7

腫瘤細胞系	抗原陽性
UACC257	高
A375	低
MCF7	陰性

【0280】 構築體 #9 隨著時間推移失去對低靶抗原表現 A375 細胞系之腫瘤控制。

實例 6

IFN γ 分泌測定

【0281】 在 UACC257 與 A375 細胞系中測量 IFN γ 分泌。響應於 UACC257 細胞系的 IFN γ 分泌在各構築體之間可比。但是，在 A375 細胞系中，構築體 #10 顯示出比其他構築體更高之 IFN γ 分泌。在 Incucyte 板之上清液中量化了 IFN γ ，圖 21A-B。

【0282】 圖 22 描繪了評估 PBMC 衍生性 T 細胞產物響應於暴露至標靶陽性腫瘤細胞系 UACC257 與 A375 之樹突細胞 (DC) 成熟及之細胞激素分泌的示例性實驗設計。

【0283】 在未成熟 DC (iDC) 存在之情況下，響應於 A375 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方共培養物中，與其他構築體相比，構築體 #10 中的 IFN γ 分泌更高。但是，比較分別表現野生型與經修飾之 CD8 輔助受體序列之構築體 #9 與構築體 #11 時，用 #11 轉導之 T 細胞誘導更強作為 IFN γ 計量之細胞激素反應，所述 IFN γ 用供體 D600115 按 E:T:iDC::1:1/10:1/4 在三方共培養物之培養上清液中量化。圖 23A-B。

【0284】 在 iDC 存在之情況下，響應於 A375 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方共培養中，與其他構築體

相比，構築體 #10 中的 IFN γ 分泌更高。在 DC 共培養物 D150081 之上清液中量化了 IFN γ ，E:T:iDC::1:1/10:1/4。圖 24 A - B。

【0285】 在 iDC 存在之情況下，響應於 UACC257 的 IFN γ 分泌增加。在含 iDC 的三方共培養物中，與其他構築體相比，構築體 #10 中的 IFN γ 分泌更高。但是，比較分別表現野生型與經修飾之 CD8 輔助受體序列之構築體 #9 與構築體 #11 時，用構築體 #11 轉導之 T 細胞誘導更強作為 IFN γ 計量之細胞激素反應，所述 IFN γ 用供體 D600115、E:T:iDC::1:1/10:1/4 在三方共培養物之培養上清液中量化。圖 25 A - B。這些結果表明，共表現轉基因 TCR 與 CD8 輔助受體（ $\alpha\beta$ 異型二聚體或經修飾之 CD8 α 同型二聚體）之 T 細胞產物能夠透過抗原交叉呈現在微環境中許可 DC 並且因此具有發起更強抗腫瘤反應與調節腫瘤微環境之潛力。

實例 7

載體篩選（構築體 #13 - #21）

病毒滴度

【0286】 圖 5 B 顯示了構築體 #10、#10n（新批次）、#11、#11n（新批次）、#13 - #21 與作為對照的單獨 TCR 之病毒滴度。

T 細胞製造

活化

【0287】 圖 26 顯示，在第 +0 天，解凍從兩個 H L A - A 0 2 + 供體（供體 #1 與供體 #2）中獲得之 P B M C 並靜置。在血清不存在之情況下，將細胞在抗 C D 3 與抗 C D 2 8 抗體包被之袋子（A C 2 9 0）中活化。隨後測量 C D 8 + 細胞與 C D 4 + 細胞中的活化標誌物（例如 C D 2 5、C D 6 9）與人低密度脂蛋白受體（H - L D L - R）。圖 27 A 顯示與活化前（P r e - A）相比，活化後（P o s t - A）C D 3 + C D 8 + C D 2 5 + 細胞 %、C D 3 + C D 8 + C D 6 9 + 細胞 % 與 C D 3 + C D 8 + H - L D L - R + 細胞 % 增加。類似地，圖 27 B 顯示與活化前（P r e - A）相比，活化後（P o s t - A）C D 3 + C D 4 + C D 2 5 + 細胞 %、C D 3 + C D 4 + C D 6 9 + 細胞 % 與 C D 3 + C D 4 + H - L D L - R + 細胞 % 增加。這些結果支持 P B M C 活化。

轉 導

【0288】 圖 26 顯示，在第 +1 天，在無血清不存在之情況下，將活化之 P B M C 在 G - R e x® 24 孔板中在約 2 x 10⁶個細胞/孔時用病毒載體（例如，構築體 #8、#10、#10 n、#11、#11 n 與 #13 - #21）轉導。用於轉導之病毒量見表 8。

【0289】 表 8

構 築 體	病 毒 體 積 / 1 x 10 ⁶ 個 細 胞
# 1 0 n , # 1 1 n ,	0 . 3 μ l , 1 . 1 μ l , 3 . 3 μ l , 1 0 μ l ,

# 1 3 - # 2 1	3 0 μ l
# 8 (T C R) , # 1 0	2 . 5 μ l
# 1 1	1 . 2 5 μ l
N T	-

擴充

【0290】 圖 2 6 顯示，在第 + 2 天，將轉導之 P B M C 在血清不存在之情況下擴充。第 + 6 天，收穫細胞供後續分析，例如 F A C S - 四聚體與載體拷貝數 (V C N)，並低溫凍存。圖 2 8 顯示了轉導之 T 細胞產物在第 + 6 天之擴充倍數。第 + 6 天細胞之活力大於 9 0 % 。

T 細胞產物表徵

【0291】 測定細胞計數、F A C S - 右旋體與載體拷貝數 (V C N)。四聚體組可包括活 / 死細胞、C D 3、C D 8 α 、C D 8 β 、C D 4 與肽 / M H C 四聚體，例如 P R A M E - 0 0 4 (S L L Q H L I G L) (S E Q I D N O : 1 4 7) / M H C 四聚體。F A C S 分析對活單峰設門，然後對 C D 3 + 設門，然後對 C D 4 + C D 8 + 設門，然後對 C D 4 + C D 8 + 四聚體 (T e t) + 與 C D 8 + T e t + 設門。

【0292】 圖 2 9 A 與圖 2 9 B 顯示了用構築體 # 1 0、# 1 0 n、# 1 1、# 1 3 - # 2 1 在 0 . 3 μ l、1 . 1 μ l、3 . 3 μ l、1 0 μ l 或 3 0 μ l / 1×10^6 個細胞時轉導之 C D 8 + C D 4 + 細胞 %。這些結果顯示，透過用所有受測載體轉導所獲得之 C D 8 + C D 4 + 細胞頻率具有可比性。構築體 # 8 (單獨 T C R)

充當陰性對照。圖 30A 與圖 30B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之 CD8+CD4+ 細胞的 Tet%。這些結果表明，與 CD8 β 3 同種型（構築體 #16）及 CD8 β 5 同種型（構築體 #15 與 #17）相比，CD8 β 1 同種型（構築體 #10 與 #18）中 CD4+CD8+tet+ 之頻率有升高之趨勢。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD3+ 設門，然後對 CD4+CD8+ 設門，以及然後對 CD4+CD8+Tet+ 設門。

【0293】 圖 31A 與圖 31B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之 CD8+CD4+Tet+ 細胞的 Tet MFI。這些結果表明，與 CD8 β 3 同種型（構築體 #16）及 CD8 β 5 同種型（構築體 #15 與 #17）相比，CD8 β 1 同種型（構築體 #10 與 #18）中 CD4+CD8+Tet+ 細胞群體上四聚體 MFI 有升高之趨勢。

【0294】 圖 32A 與圖 32B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之細胞中的 CD8 頻率（CD3+ 之 CD8+CD4-%）。這些結果表明 CD8 頻率在構築體之間無差異。圖 33A 與圖 33B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之

CD8+Tet+ (CD3+) 細胞 %。這些結果顯示，用構築體 #10 轉導之細胞中 CD8+Tet+ (CD3+) 之頻率比用其他構築體轉導時略高。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD3+ 設門，然後對 CD8+CD4- 設門，以及然後對 Tet+ 設門。

【0295】 圖 34A 與圖 34B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之 CD8+Tet+ 細胞的 Tet MFI。這些結果顯示，CD8+tet+ 細胞之四聚體 MFI 在 CD8 β 1 (構築體 #18 與 #10)、CD8 β 5 (構築體 #15 與 #17) 與 CD8 β 3 (構築體 #16) 同種型之間具有可比性，而構築體 #21 表現之四聚體 MFI 較低。

【0296】 圖 35A 與圖 35B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之 CD3+ 細胞的 Tet+ %。這些結果顯示，與用 CD8 β 3 (構築體 #16) 及 CD8 β 5 (構築體 #15 與 #17) 轉導之細胞相比，用構築體 #10 (CD8 β 1) 轉導之細胞中 CD3+Tet+ 的頻率更高。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD3+ 設門，以及然後對 Tet+ 設門。

【0297】 圖 36A 與圖 36B 顯示了用構築體 #10、#10n、#11、#13-#21 在 0.3 μ l、1.1 μ l、3.3 μ l、10 μ l 或 30 μ l/ 1×10^6 個細胞時轉導之細胞的載體拷貝數

(VCN)。這些結果顯示，所有構築體整合與表現 CD8/TCR 基因的能力都相當。

【0298】 總之，這些結果表明（1）具有 CD8 β 1、CD8 β 3 與 CD8 β 5 同種型之病毒載體具有良好之轉導滴度；（2）所有構築體都能夠成功製造（例如，高活力、範圍 6-12 倍之擴充倍數）；（3）CD8 β 同種型中 CD3+tet+ 之頻率：CD8 β 1（構築體 #10）大於 CD8 β 3（構築體 #16）與 CD8 β 5（構築體 #15 與 #17），構築體 #21 顯示最低值；（4）構築體 #11 與 #19（m1CD8 α （SEQ ID NO: 7））中 CD3+tet+ 之頻率顯示最高值；（5）10 μ l/e6 時觀察到 CD3+tet+%、CD8+tet+% 與 CD4+CD8+tet+% 飽和。所有構築體之最佳載體劑量範圍均在 3.3-10 μ l/e6 之間。

實例 7

中等規模載體篩選（構築體 #13-#19）

T 細胞製造

活化/轉導

【0299】 圖 37 顯示，在第 +0 天，解凍從四位 HLA-A02+ 供體中獲得之 PBMC 並靜置。在血清不存在之情況下，將細胞在抗 CD3 與抗 CD28 抗體包被之袋子（AC290）中活化。在第 +1 天，在血清不存在之情況下，將活化之 PBMC 在 G-Rex® 6 孔板中在約 7 x 10⁶ 個細胞/孔時用病毒載體（例如，構築體 #8、#10n、#11n 與 #13-#19）轉導。用於轉導之病毒量見表 9。

【0300】 表 9

構築體	病毒體積/1 x 10 ⁶ 個細胞
#13-19	2.5 µl 與 5 µl
#10n 與 #11n	2.5 µl 與 5 µl
#8 (TCR)	2.5 µl
NT	-

擴充

【0301】 圖 37 顯示，在第 +2 天，將轉導之 P B M C 在血清不存在之情況下擴充。第 +7 天，收穫細胞供後續分析，例如 F A C S - 四聚體與載體拷貝數 (V C N)，並低溫凍存。所有構築體在第 +7 天之擴充倍數均具有可比性（大約 30 倍擴充）。第 +7 天細胞之活力大於 90 %。

T 細胞產物表徵

【0302】 測定細胞計數、F A C S - 右旋體與載體拷貝數 (V C N)。四聚體組可包括活 / 死細胞、C D 3、C D 8 α、C D 8 β、C D 4 與肽 / M H C 四聚體，例如 P R A M E - 0 0 4 (S L L Q H L I G L) (S E Q I D N O : 1 4 7) / M H C 四聚體。F A C S 分析對活單峰設門，然後對 C D 3 + 設門，然後對 C D 4 + C D 8 + 設門，然後對 C D 4 + C D 8 + 四聚體 (T e t) + 與 C D 8 + T e t + 設門。

【0303】 與實例 6 中所述結果相似，透過用構築體 # 1 0 n、# 1 1 n、# 1 3 - # 1 9 以 2.5 µl 或 5.0 µl / 1 x 10⁶ 個細胞轉導獲得了可比的 C D 8 + C D 4 + 細胞頻率。構築體

8 (單獨 TCR) 充當作陰性對照。圖 38 顯示了用構築體 # 10 n、# 11 n、# 13 - # 19 在 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之 CD 8 + CD 4 + 細胞的 Tet %。與實例 6 中所述結果相似，這些結果表明，與 CD 8 β 3 同種型 (構築體 # 13、# 14、# 16) 及 CD 8 β 5 同種型 (構築體 # 15 與 # 17) 相比，CD 8 β 1 同種型 (構築體 # 10 n) 中 CD 4 + CD 8 + tet + 之頻率有升高之趨勢。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD 3 + 設門，然後對 CD 4 + CD 8 +，以及然後對 Tet + 設門。

【0304】 圖 39 顯示了用構築體 # 10 n、# 11 n、# 13 - # 19 在 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之 CD 8 + CD 4 + Tet + 細胞的 Tet MFI。這些結果表明，與 CD 8 β 3 同種型 (構築體 # 13) 及 CD 8 β 5 同種型 (構築體 # 15 與 # 17) 相比，CD 8 β 1 同種型 (構築體 # 10 n) 中 CD 4 + CD 8 + Tet + 細胞群上之四聚體 MFI 更高。

【0305】 與實例 6 中所述結果相似，在所有構築體中，用構築體 # 10 n、# 11 n、# 13 - # 19 以 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞轉導之細胞中 CD 8 頻率 (CD 3 + 之 CD 8 + CD 4 - %) 無差異 (資料未顯示)。用構築體 # 10 n、# 11 n、# 13 - # 19 以 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞轉導之細胞中 CD 8 + Tet + (CD 3 +) 的頻率相當 (資料未顯示)。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 CD 3 + 設門，然後對 CD 8 + CD 4 - 設門，以及然後對 Tet + 設門。

【0306】 圖 40 顯示了用構築體 #10n、#11n、#13-#19 在 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之 $\text{CD}8+\text{Tet}+$ 細胞的 Tet MFI 。這些結果顯示， $\text{CD}8+\text{tet}+$ 細胞之四聚體 MFI 在 $\text{CD}8\beta 1$ （構築體 #18 與 #10）與 $\text{CD}8\beta 5$ （構築體 #15）同種型之間具有可比性，而 $\text{CD}8\beta 3$ （構築體 #13、#14 與 #16）同種型表現之四聚體 MFI 較低。

【0307】 圖 41 顯示了用構築體 #10n、#11n、#13-#19 在 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之 $\text{CD}3+$ 細胞的 $\text{Tet}+\%$ 。這些結果顯示，與用 $\text{CD}8\beta 3$ （構築體 #13、#14 與 #16）及 $\text{CD}8\beta 5$ （構築體 #15）轉導相比，用構築體 #10（ $\text{CD}8\beta 1$ ）轉導之細胞中 $\text{CD}3+\text{Tet}+$ 之頻率略高。將 FACS 分析對活單峰設門，然後對 $\text{CD}3+$ 設門，以及然後對 $\text{Tet}+$ 設門。與用 $\text{CD}8\beta 3$ （構築體 #13、#14 與 #16）及 $\text{CD}8\beta 5$ （構築體 #15）轉導相比，用構築體 #10（ $\text{CD}8\beta 1$ ）轉導之 PBMC 中觀察到總 $\text{CD}3+\text{tet}+$ 細胞計數略高（資料未顯示）。

【0308】 圖 42 顯示了構築體 #10n、#11n、#13-#19 在 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞時轉導之細胞的載體拷貝數（ VCN ）。這些結果表明，在使用每個單一構築體以 $2.5 \mu\text{l}$ 或 $5.0 \mu\text{l}/1 \times 10^6$ 個細胞之載體劑量衍生的 PBMC 產物中，每個細胞之載體拷貝數保持在 5 以下。

【0309】 圖 43 顯示對於每個供體用構築體 #10、#11、#13 與 #15 轉導之細胞中的 T 細胞亞群%。使用構築體

8 (單獨 TCR) 與未轉導之細胞作為對照。這些結果表明，與其他構築體相比，單獨 TCR 狀況具有稍多之初始細胞，這與較低之擴充倍數一致。圖 44A 與圖 44B 顯示對於每個供體用構築體 #10、#11、#13 與 #15 轉導之細胞中的 T 細胞亞群 %。使用構築體 #8 (單獨 TCR) 與未轉導之細胞作為對照。將 FACS 分析對 CD4+CD8+ (圖 44A) 並且對 CD4-CD8+TCR+ (圖 44B) 設門。這些結果顯示，T 細胞記憶亞群頻率之間具有供體間變異性，但構築體之間幾乎無 T 初始頻率與 Tcm 頻率差異。

【0310】總之，這些結果顯示 (1) 在第 7 天，所有構築體之間活力與擴充倍數都相當；(2) 與 CD8 β 3 (構築體 #13、#14 與 #16) 及 CD8 β 5 (構築體 #15 與 #17) 相比，在 CD8 β 1 (構築體 #10) 中觀察到 CD3+tet+ 頻率略高；(3) 2.5-5 u1/10⁶ 劑量時大多數構築體之載體拷貝數/細胞 < 5；(4) T 細胞記憶亞群頻率之間具有供體間變異性，但一般而言，構築體 #10 比其他 β 同種型構築體具有更少初始細胞但更多之 Tcm 細胞。

實例 8

腫瘤死亡測定 - 構築體 #10、#11、#13 與 #15

【0311】圖 45A 與圖 45B 描繪之資料顯示構築體 #13 與構築體 #10 在介導針對表現高水準抗原 (每個細胞 1081 個拷貝) 之 UACC257 標靶陽性細胞系的細胞毒性方面與單獨 TCR 相當。與構築體 #13 及 #10 相比，構築體 #15 也有效，但殺傷速度較慢。用於產生這些結果之效應

子：標靶比率為 4:1。使用 2:1 效應子：標靶比率獲得了類似結果（資料未顯示）。

實例 9

IFN γ 分泌測定 - 構築體 #10、#11、#13 與 #15

【0312】 在 UACC257 細胞系中測量 IFN γ 分泌。圖 46 顯示與構築體 #10 相比，采用構築體 #13 時響應於 UACC257 細胞系的 IFN γ 分泌更高。在來自 Incucyte 板的上清液中量化 IFN γ 。用於產生這些結果之效應子：標靶比率為 4:1。使用 2:1 效應子：標靶比率獲得了類似結果（資料未顯示）。

實例 10

ICI 標誌物表現 - 構築體 #10、#11、#13 與 #15

【0313】 測量了 ICI 標誌物頻率（2B4、41BB、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3、CD39+CD69+ 與 CD39-CD69-）。圖 47 顯示，與其他構築體相比，構築體 #15 具有更高之 LAG3、PD-1 與 TIGIT 表現，其次是構築體 #10。

實例 11

細胞激素表現 - 構築體 #10、#11、#13 與 #15

【0314】 在與用構築體 #10、#11、#13 及 #15 轉導之 PBMC 以 4:1 E:T 比率共培養之 UACC257 細胞中測量各種細胞激素之表現。圖 48A-48G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10（WT 信號肽，CD8 β 1）轉導之 CD4+CD8+ 細胞的 IFN γ 、IL-2 與 TNF α 表現增加。

將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+CD4+CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門。圖 49A-49G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10 (WT 信號肽，CD8β1) 轉導之 CD4-CD8+ 細胞的 IFNγ、IL-2、MIP-1β 與 TNFα 表現增加。將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+CD4-CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門。圖 50A-50G 顯示了與其他構築體相比，用構築體 #10 (WT 信號肽，CD8β1) 轉導之 CD3+TCR+ 細胞的 IL-2 與 TNFα 表現增加。MIP-1β 表現在構築體 #11 中最高 (對 CD4+CD8+ 細胞設門時結果相似)。將 FACS 分析對針對 UACC257 的 CD3+TCR+ 細胞以 4:1 E:T 設門。

【0315】 在與用構築體 #10、#11、#13 及 #15 轉導之 PBMC 以 4:1 E:T 比率共培養之 A375 細胞中測量了各種細胞激素之表現。圖 51A-51C 顯示了對針對 A375 的 CD4+CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。圖 52A-52C 顯示了對針對 A375 的 CD4-CD8+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。圖 53A-53C 顯示了針對 A375 的 CD3+TCR+ 細胞以 4:1 E:T 設門之 FACS 分析結果。總體而言，當細胞與 A375+RFP 共培養時，結果變化較大，但與 UACC257+RFP 之活化相比，觀察到類似之趨勢。

實例 12

大規模載體篩選 (構築體 #10、#11、#13、#16、#18、
#19)

T 細胞製造

活化 / 轉導

【0316】 圖 5 4 顯示，在第 + 0 天，解凍從三位 H L A - A 0 2 + 供體中獲得之 P B M C 並靜置。在血清不存在之情況下，將細胞在抗 C D 3 與抗 C D 2 8 抗體包被之袋子（A C 2 9 0）中活化。在第 + 1 天，在無血清不存在之情況下，將活化之 P B M C 在 G - R e x ® 1 0 0 孔板培養容器中在約 5×10^7 個細胞 / 容器時用病毒載體（例如，構築體 # 8 、 # 1 0 n 、 # 1 1 n 、 # 1 3 、 # 1 6 、 # 1 8 與 # 1 9 ）轉導。用於轉導之病毒量見表 1 0 。

【0317】 表 1 0

構築體	病毒體積/ 1×10^6 個細胞
#13, #16, #18, #10n	5 μ l
#19 與 #11n	2.5 μ l
#8 (TCR)	2.5 μ l
NT	-

擴充

【0318】 圖 5 4 顯示，在第 + 2 天，將轉導之 P B M C 在血清不存在之情況下擴充。第 + 7 天，收穫細胞供後續分析，例如 F A C S - 四聚體與載體拷貝數（V C N），並低溫凍存。所有構築體在第 + 7 天之擴充倍數均具有可比性（大約 3 0 倍擴充）。第 + 7 天細胞之活力大於 9 0 % 。

T 細胞產物表徵

【0319】 測定細胞計數、FACS-右旋體與載體拷貝數(VCN)。四聚體組可包括活/死細胞、CD3、CD8 α 、CD8 β 、CD4與肽/MHC四聚體，例如PRAME-004(SLLQHLIGL)(SEQ ID NO: 147)/MHC四聚體。FACS分析對活單峰設門，然後對CD3+設門，然後對CD4+CD8+設門，然後對CD4+CD8+四聚體(Tet)+與CD8+Tet+設門。

【0320】 還在自體未成熟樹突細胞存在與不存在之情況下測量了腫瘤死亡測定與細胞激素表現。

【0321】 結果與之前之實例一致並總結於表 11 中。

表 11

	參數	構築體 #10	構築體 #13	構築體 #11	構築體 #19	單獨 TCR 構築體 #8
細胞	活力	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%
	擴充倍數 d7	28.7 $\pm$ 11%	28.6 $\pm$ 11%	31.6 $\pm$ 13%	29.6 $\pm$ 13%	30.1 $\pm$ 11%
	轉基因表現 (%CD3+Tet+), 平均值 $\pm$ SD	46.9 $\pm$ 12%	42 $\pm$ 9.8%	41 $\pm$ 12%	48.2 $\pm$ 14%	22.8 $\pm$ 8%
	載體拷貝數	3.3 $\pm$ 0.6%	2.6 $\pm$ 0.7%	2.0 $\pm$ 0.8%	3.1 $\pm$ 1.8%	1.7 $\pm$ 0.7%
功能性	用 UACC 進行多輪殺傷	+++	+++	+++	+++	+++
	細胞激素分泌 (24 小時, 用 UACC); 干擾素-g、TNF-a、IL-2	+++	+++	++	++	++
	細胞激素分泌; CD4+CD8+TCR+ (16h, UACC); ICS	+++	+++	+	+	+/-
	DC 許可測定 (PBMC 產物)	+++	+++	+	+	+

	IL-12、TNF- α 與 IL-6					
	3D 球形體測定	+++	N/A	+++	N/A	++

實 例 13

表現本公開構築體之 CD4 細胞之 DC 許可

【0322】 圖 59 顯示了在用本公開之構築體轉導之 PBMC 存在以及靶細胞（例如，UACC257 細胞）存在之情況下確定樹突細胞（DC）分泌細胞激素水準之示意圖。簡而言之，第 0 天，將 PBMC（n = 3）解凍並靜置，然後在 IL-4 與 GM-CSF 存在之情況下分離單核細胞與生成自體未成熟 DC（iDC）；第 2 天與第 4-5 天，在 IL-4 與 GM-CSF 存在之情況下加入 DC；第 6 天，將 iDC（+DC）與採用構築體 #13、#16、#10n、#18、#11n 或 #19（效應子）與 UACC257 細胞（標靶）以效應子:標靶:iDC = 1:1/10:1/4 之比率或無 iDC（-DC）時轉導之 PBMC、採用單獨 TCR 轉導之 PBMC、未轉導之 PBMC（NT）、採用 iDC 與 LPS 處理之 PBMC 共培養，並且 iDC 僅充當對照；第 7 天（共培養 24 小時後），收集共培養物之上清液，然後使用 Multiplex 剖析細胞激素，包括例如 IL-12、IL-6 與 TNF- α 。

【0323】 與表現 CD8 α * 同型二聚體（其中莖區被 CD8 β 莖區替換）及 TCR（構築體 #11）的 CD4+ T 細胞產物相比，自體未成熟樹突細胞、UACC257 腫瘤細胞系與表現 CD8 α β 異型二聚體與 TCR（構築體 #10）的

CD4+ T 細胞產物之三方共培養物中促炎細胞激素分泌增加。

【0324】 為了確定表現構築體 #10 或 #11 之 CD4+ T 細胞許可 DC 之能力，用構築體 #10 或 #11 轉導大量 PBMC，然後從產物中選擇 CD8+ 細胞與 CD4+ 細胞。在存在或不存在自體未成熟樹突細胞 (iDC) 之情況下，將 PBMC、CD8+ CD4- 選擇之產物或 CD4+CD8+ 選擇之產物與 UACC257 腫瘤細胞系作三方共培養 24 小時，然後使用 Multiplex 對 IL-12、TNF- α 與 IL-6 進行細胞激素定量；iDC 單獨或與 LPS 一起作為對照，N = 4-7，平均值 $\pm$ SD，P 值基於雙因素 ANOVA。

【0325】 在未成熟樹突細胞 (iDC) 與 UACC257 細胞存在之情況下，表現構築體 #10 之 CD4+ T 細胞 (CD4+CD8+ T 細胞) 因誘導更高水準由樹突細胞 (DC) 分泌之 IL-12 (圖 56)、TNF- α (圖 57) 與 IL-6 (圖 58) 而性能比表現構築體 #11 之 CD4+ T 細胞更佳。另一方面，在表現構築體 #10 與 #11 之 CD8+ T 細胞 (CD8+CD4- T 細胞) 之間，IL-12、TNF- α 與 IL-6 之水準相當。這些結果表明，在 DC 許可中，表現 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體與 TCR (構築體 #10) 之 CD4+ T 細胞可能是比表現 CD8 α^* 同二聚體與 TCR (構築體 #11) 之 CD4+ T 細胞更好之產物。陰性對照包括 (1) 在 iDC (-iDC) 不存在之情況下、(2) 在未轉導之 T 細胞 (NT) + UACC257 細胞存在之情況下以及 (3) 在單獨 TCR

(TCR) + UACC257 細胞轉導之 T 細胞存在之情況下獲得的細胞激素水準。陽性對照包括從採用脂多醣 (LPS) 處理之 iDC 中獲得之細胞激素水準，所述脂多醣 (LPS) 可活化 DC。

實例 14

評估 PBMC 產物響應於 UACC257 標靶的 DC 成熟與細胞激素分泌

【0326】 圖 60 顯示了在 iDC 與靶細胞（例如 UACC257 細胞）存在或不存在之情況下，透過共培養用本公開構築體轉導之 PBMC 誘導之 IL-12 分泌水準。例如，與共培養用單獨 TCR 轉導之 PBMC 時相比，在 iDC (+DC) 與 UACC257 存在之情況下，共培養用構築體 #10 與 13 轉導之 PBMC 時 IL-12 分泌增加。IL-12 分泌增加表明 (1) 偏向於 Th1 細胞介導之免疫，包括 TNF- α 生成（參見圖 61），(2) T 細胞增殖，(3) IFN- γ 產生，與 (4) 細胞毒性 T 淋巴細胞 (CTL) 之溶細胞活性。

【0327】 圖 61 顯示了在 iDC 與靶細胞（例如 UACC257 細胞）存在或不存在之情況下，透過共培養用本公開構築體轉導之 PBMC 誘導之 TNF- α 分泌水準。例如，與共培養用單獨 TCR 轉導之 PBMC 時相比，在 iDC (+DC) 與 UACC257 存在之情況下，共培養用構築體 #10 與 13 轉導之 PBMC 時 TNF- α 分泌增加。

【0328】 IL-6 分泌增加（除了 IL-12、TNF- α 以外）也可以表示樹突細胞成熟，這可能透過 CD4+ T 細胞與 DC 之間的 CD40-CD40L 相互作用而增強。DC 成熟與後續細胞激素分泌可能有助於調節促炎環境。

【0329】 圖 62 顯示了在 iDC 與靶細胞（例如 UACC257 細胞）存在或不存在之情況下，透過共培養用本公開構築體轉導之 PBMC 誘導之 IL-6 分泌水準。例如，與共培養用單獨 TCR 轉導之 PBMC 時相比，在 iDC (+DC) 與 UACC257 存在之情況下，共培養用構築體 #10 與 13 轉導之 PBMC 時 IL-6 分泌增加。

【0330】 這些結果表明，含有共表現轉基因 TCR 與 CD8 輔助受體（CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體或 CD8 α 同型二聚體）之 CD4+ T 細胞之 PBMC 產物可透過抗原交叉呈現在微環境中許可 DC，從而透過例如增加 IL-12、IL-6 與 TNF- α 分泌來調節腫瘤微環境。

【0331】 表 12 顯示了基於易制性與功能性的構築體之間比較。

表 12

	參數	構築體 #10	構築體 #13	構築體 #11	構築體 #19	單獨 TCR
易制性	活力	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%
	第 7 天擴充倍數	28.7±11%	28.6±11 %	31.6±13 %	29.6±13 %	30.1±11 %
	轉基因表現 (CD3+Tet+%)	46.9±12%	42±9.8%	41±12%	48.2±14 %	22.8±8 %

	平均值 ± SD					
	載體拷貝數	3.3±0.6%	2.6±0.7%	2.0±0.8%	3.1±1.8%	1.7±0.7%
功能性	用 UACC257 細胞進行多輪殺傷	+++	+++	+++	+++	+++
	Cytokine secretion (24h, with UACC257 cells); IFN-γ, TNF-α, IL-2	+++	+++	++	++	++
	細胞激素分泌；CD4+CD8+TCR+（16h，用 UACC257 細胞）；ICS	+++	+++	+	+	+/-
	DC 許可測定（PBMC 產物）IL-12、TNF-α 與 IL-6	+++	+++	+	+	+
	3D 球形體測定	+++	N/A	+++	N/A	++

【0332】 注：「+++」= 最佳反應；「++」= 良好反應；「+」= 平均反應；「+/-」= 反應不佳。

【0333】 表 13 顯示了構築體比較與排序（數字越小越好）。

表 13

參數	構築體 #10	構築體 #13	構築體 #11	構築體 #19
易制性	1	1	1	1

功能性 PBMC	1	1	2	2
功能性 CD8	1	1	1	1
功能性 CD4	1	1	3	3
時間延遲*	1	1	1	1
總計	5	5	8	8

* 此處時間延遲系指来自例如 GMP 載體製造之任何延遲或由於資料集不完整所致之任何延遲，這可能增加構築體在臨床試驗中的實施延遲。

【0334】 總之，雖然在用構築體 #10、#11、#13 或 #19 轉導的細胞之間，就例如活力、擴充倍數、轉基因表現與載體拷貝數而言易制性可能同等良好，如排名 1，但用構築體 #10 與 #13 轉導之細胞（如排名 1）就細胞殺傷作用、細胞激素分泌、DC 許可與 3D 球形體形成能力而言之功能性可能比用構築體 #11 與 #19 轉導之細胞（如排名 1-3）更好。

實例 15

EC50 測定

【0335】 為了確定用本公開之構築體（例如構築體 #10 與 #11）轉導之 T 細胞對標靶細胞的功效，基於 PRAME 肽脈衝標記之 T2 細胞存在之情況下轉導細胞產生之 IFN γ 水準確定 EC50 值。

【0336】 例如，為了比較用構築體 #10 (CD8 $\alpha\beta$ -TCR)、構築體 #11 (m1CD8 α -TCR) 或構築體 #8 (單獨 TCR)

轉導之 CD4⁺ 選定 T 細胞之 EC50 值，將 CD4⁺ 選定產物（TCR⁺ 歸一化）與 PRAME 肽脈衝加標之 T2 細胞在規定濃度按 E:T 比例 1:1 共培養 24 小時。24 小時後在上清液中量化 IFN γ 水準。圖 63A-63C 顯示了分別從供體 #1、#2 與 #3 中獲得之轉導之 CD4⁺ 選定 T 細胞產生的 IFN γ 水準。一般來說，與用構築體 #11（m1CD8 α TCR⁺ CD4 T 細胞）轉導相比，用構築體 #10 轉導之 CD4⁺ 選定 T 細胞對 PRAME 抗原更敏感，如用構築體 #10 轉導之 CD4⁺ 選定 T 細胞之 EC50 值（ng/ml）比用構築體 #11 轉導時更低（圖 63D）所示。在 TCR⁺CD4⁺ 細胞當中未觀察到反應（圖 63A-63D）。這些結果表明，與 m1CD8 α 同型二聚體相比，CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體可能增加對 CD8 $\alpha\beta$ TCR⁺CD4⁺ T 細胞之總結合力，從而對標靶細胞之功效更好。

【0337】 使用從供體 #1、#3 與 #4 獲得之 PBMC 進行了類似之實驗。簡言之，將 PBMC 產物（TCR⁺ 非歸一化）與 PRAME 肽脈衝標記之 T2 細胞在規定濃度按 E:T 比率 1:1 之下共培養 24 小時。24 小時後在上清液中量化 IFN γ 水準。圖 64A-64C 顯示了分別從供體 #4、#1 與 #3 中獲得之轉導 PBMC 產生之 IFN γ 水準。觀察到 EC50 值之供體間變異性。例如，儘管用單獨 TCR 轉導時相比，供體 #3（圖 64C 與 64D）顯示用構築體 #10 轉導之 PBMC 之 EC50 較低，但供體 #1（圖 64B）與 #4（圖 64A）顯示構築體 #10 與單獨 TCR 之間之 EC50

相當（圖 64D）。因此，可以獲得與表現單獨 TCR 時相比，在表現 TCR 與 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體之 CD4+ 選定 T 細胞產物中觀察之總結合力與功效增加，但在使用 PBMC 產物時程度較小。

【0338】 為了比較從同一供體獲得之不同 T 細胞產物之 EC50，將 PBMC 產物、CD8+ 選擇產物與從單一供體獲得之 CD4+ 選定產物與 PRAME 肽脈衝標記之 T2 細胞（TCR+ 歸一化）在規定濃度按 E:T 比率 1:1 共培養 24 小時。24 小時後在上清液中量化 IFN γ 水準。圖 65A-65C 分別顯示由 PBMC 產物（圖 65A）、CD8+ 選定產物（圖 65B）與 CD4+ 選定產物（圖 65C）產生之 IFN γ 水準。同樣，用構築體 #10 轉導之 CD4+ 選定 T 細胞之 EC50 比用構築體 #11 或單獨 TCR 轉導時更低（圖 65C），而轉導之 PBMC 的 EC50 與 CD8+ 選定 T 細胞的 EC50 在構築體 #10 與單獨 TCR 之間相當。因此，可以獲得與表現 TCR 及 m1CD8 α 同型二聚體時相比或與表現單獨 TCR 時相比，在表現 TCR 與 CD8 $\alpha\beta$ 異型二聚體之 CD4+ 選定 T 細胞產物中觀察到之總結合力與功效增加，但在使用 PBMC 產物或 CD8+ 選定 T 細胞產物時程度較小。

【0339】 本專利說明書中引用之所有參考文獻均透過方式引用併入本文，如同每篇參考文獻被具體與單獨地指出透過引用方式併入。任何參考文獻之引用均為其在申請日之

前之公開內容，不應解釋為認可本公開內容無權憑藉在先發明而先於此類參考文獻。

【0340】 應當理解，上述要素各自或者兩個或更多個要素一起也可以在與上述類型不同之其他類型方法中找到有用之應用。在無進一步分析之情況下，前述內容將會如此充分地揭示本公開之要點，其他人可以透過應用當前知識，輕改編該要點用於各種應用場合，而不遺漏以下特徵，所述特徵從現有技術觀點看公平構成所附申請專利範圍中闡述之本公開之通用或具體實施例之必要特徵。前述實例僅透過舉例方式呈現；本公開內容之範圍僅受以下申請專利範圍限制。

.

【符號說明】

【0341】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】

<110> 美商英麥提克斯股份有限公司(Immatics US, Inc.)

<120> CD8多肽、組合物及其使用方法

<150> 63/132,824

<151> 2020-12-31

<150> 63/247,775

<151> 2021-09-23

<160> 304

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8 α Ig 樣結構域-1

<400> 1

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30

Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
50 55 60

Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
65 70 75 80

Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
85 90 95

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
100 105 110

Pro Ala

<210> 2
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8 β 莖區

<400> 2

Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser
1 5 10 15

Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys
20 25 30

Gly Pro Leu Cys Ser Pro
35

<210> 3
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8 α 跨膜結構域

<400> 3

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr
20

<210> 4
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8 α 胞質尾

<400> 4

Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg
1 5 10 15

Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
20 25 30

<210> 5
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> m1CD8 α (無信號)

<400> 5

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30

Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
50 55 60

Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
65 70 75 80

Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala
85 90 95

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
100 105 110

Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys
115 120 125

Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr
130 135 140

Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
145 150 155 160

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
165 170 175

Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

180												185												190																																			
Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val																																															
195												200												205																																			
<210> 6																																																											
<211> 21																																																											
<212> PRT																																																											
<213> 人工序列																																																											
<220>																																																											
<223> 信號肽																																																											
<400> 6																																																											
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu																																												
1				5						10					15																																												
His	Ala	Ala	Arg	Pro																																																							
												20																																															
<210> 7																																																											
<211> 226																																																											
<212> PRT																																																											
<213> 人工序列																																																											
<220>																																																											
<223> m1CD8 α																																																											
<400> 7																																																											
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu																																												
1				5						10					15																																												
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp	Arg	Thr																																												
												20												25												30																							
Trp	Asn	Leu	Gly	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser																																												
												35												40												45																							
Asn	Pro	Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala																																												
												50												55												60																							
Ala	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala																																												
												65												70												75												80											
Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp																																												
												85												90												95																							
第 4 頁																																																											

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu
145 150 155 160

Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Tyr Ile
165 170 175

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
180 185 190

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys
195 200 205

Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg
210 215 220

Tyr Val
225

<210> 8
<211> 243
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Pro
195 200 205

Gln Gly Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu His Gly
210 215 220

Tyr Tyr Ser Asn Thr Thr Thr Ser Gln Lys Leu Leu Asn Pro Trp Ile
225 230 235 240

Leu Lys Thr

<210> 9
<211> 198
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15
His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30
Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45
Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60
Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80
His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95
Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110
Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140
Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160
Glu Thr Gln Lys Gly Leu Lys Gly Lys Val Tyr Gln Glu Pro Leu Ser
165 170 175
Pro Asn Ala Cys Met Asp Thr Thr Ala Ile Leu Gln Pro His Arg Ser
180 185 190
Cys Leu Thr His Gly Ser
195

<210> 10
<211> 189
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys
180 185

<210> 11

<211> 200

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Leu Arg Leu His Pro Leu
180 185 190

Glu Lys Cys Ser Arg Met Asp Tyr
195 200

<210> 12
<211> 225
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys Phe Asn Ile Val Cys
180 185 190

Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys Phe Gln Ile Leu Gln
195 200 205

Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu Gln Lys Asp Ile Gly

210 215 220

Gln
225

<210> 13
<211> 225
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 13

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
130 135 140

Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu
145 150 155 160

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Cys Arg Arg
165 170 175

Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys Phe Asn Ile Val Cys
180 185 190

Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys Phe Gln Ile Leu Gln
195 200 205

Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu Gln Lys Asp Ile Gly
210 215 220

Gln
225

<210> 14
<211> 222
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val
1 5 10 15

Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe
35 40 45

Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val
50 55 60

Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met
85 90 95

Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser
100 105 110

Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr
115 120 125

Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly
第 12 頁

130					135					140					
Pro	Leu	Cys	Ser	Pro	Ile	Thr	Leu	Gly	Leu	Leu	Val	Ala	Gly	Val	Leu
145					150					155					160
Val	Leu	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	Val	Ala	Ile	His	Leu	Cys	Cys	Arg	Arg
				165					170					175	
Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Arg	Phe	Met	Lys	Gln	Pro	Gln	Gly	Glu	Gly	Ile
			180					185					190		
Ser	Gly	Thr	Phe	Val	Pro	Gln	Cys	Leu	His	Gly	Tyr	Tyr	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Thr	Thr	Ser	Gln	Lys	Leu	Leu	Asn	Pro	Trp	Ile	Leu	Lys	Thr		
	210					215					220				
<210> 15															
<211> 273															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> R11KEA α 鏈															
<400> 15															
Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe	His
1				5					10					15	
Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Ser
			20					25					30		
Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro
		35					40					45			
Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala	Lys
	50					55				60					
Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys
65					70					75					80
Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr
				85					90					95	

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 16
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R11KE β 鏈

<400> 16

Met	Asp	Ser	Trp	Thr	Phe	Cys	Cys	Val	Ser	Leu	Cys	Ile	Leu	Val	Ala
1				5					10					15	
Lys	His	Thr	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Gln	Ser	Pro	Arg	His	Glu	Val	Thr
			20					25					30		
Glu	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His
		35					40					45			
Asn	Ser	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Glu	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu
	50					55					60				
Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu
				85					90					95	
Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
			100					105						110	
Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 17
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R20P1H7 α 鏈

<400> 17

Met Glu Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu
20 25 30

Arg Leu Gln Glu Gly Glu Ser Ser Ser Leu Asn Cys Ser Tyr Thr Val
35 40 45

Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys
65 70 75 80

Glu Arg Leu Lys Ala Thr Leu Thr Lys Lys Glu Ser Phe Leu His Ile
85 90 95

Thr Ala Pro Lys Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Gln
100 105 110

Gly Glu Asn Ser Gly Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Met
115 120 125

Leu Leu Val Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 18
<211> 314
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R20P1H7 β 鏈

<400> 18

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30
Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45
Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60
Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Leu Gly Pro Gly Leu Ala Ala Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
115 120 125
Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
130 135 140
Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145 150 155 160
Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
165 170 175
Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
180 185 190
Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
195 200 205
Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
210 215 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
225 230 235 240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
260 265 270

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
275 280 285

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 19
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R7P1D5 α 鏈

<400> 19

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Tyr Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Ser
115 120 125

Ile Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 20
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R7P1D5 β 鏈

<400> 20

Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
第 20 頁

1				5						10					15				
Lys	His	Thr	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Gln	Ser	Pro	Arg	His	Glu	Val	Thr				
			20					25					30						
Glu	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His				
		35					40					45							
Asp	Tyr	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu				
	50					55					60								
Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro				
65				70						75					80				
Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu				
				85					90					95					
Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala				
			100					105						110					
Ser	Arg	Ala	Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu				
		115					120					125							
Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val				
	130					135					140								
Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu				
145					150					155					160				
Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp				
				165					170					175					
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln				
		180						185					190						
Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser				
		195					200					205							
Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His				
	210					215					220								
Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp				
225					230					235				240					

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 21
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R10P2G12 α 鏈

<400> 21

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
第 22 頁

100					105					110					
Ala	Leu	Ser	Glu	Gly	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Phe	Gly	Lys
115					120					125					
Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Val	Ile	Ala	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala
130					135					140					
Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu
145					150					155					
Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser
165					170					175					
Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp
180					185					190					
Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala
195					200					205					
Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe
210					215					220					
Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe
225					230					235					
Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe
245					250					255					
Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu
260					265					270					
Arg	Leu	Trp	Ser	Ser											
275															

<210> 22
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R10P2G12 β 鏈

<400> 22

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Ser Ser Gly Ser His Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
130 135 140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

225						230						235					240
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser		
				245					250					255			
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr		
			260					265					270				
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly		
		275					280					285					
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala		
	290					295					300						
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly									
305					310												
<210> 23																	
<211> 271																	
<212> PRT																	
<213> 人工序列																	
<220>																	
<223> R10P1A7 α 鏈																	
<400> 23																	
Met	Lys	Thr	Phe	Ala	Gly	Phe	Ser	Phe	Leu	Phe	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu		
1				5					10					15			
Asp	Cys	Met	Ser	Arg	Gly	Glu	Asp	Val	Glu	Gln	Ser	Leu	Phe	Leu	Ser		
			20					25					30				
Val	Arg	Glu	Gly	Asp	Ser	Ser	Val	Ile	Asn	Cys	Thr	Tyr	Thr	Asp	Ser		
		35					40					45					
Ser	Ser	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Lys	Gln	Glu	Pro	Gly	Ala	Gly	Leu		
	50					55					60						
Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asn	Met	Asp	Met	Lys	Gln	Asp	Gln		
65					70					75					80		
Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Leu	Asn	Lys	Lys	Asp	Lys	His	Leu	Ser	Leu	Arg		
				85					90					95			

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ser Lys Glu Thr Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val
115 120 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 24
<211> 317
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R10P1A7 β 鏈

<400> 24

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Trp Ser Gln His Pro
20 25 30

Ser Val Trp Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg
35 40 45

Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro
50 55 60

Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala
85 90 95

Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp
100 105 110

Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Ala Gly Gly His Glu Gln Phe
115 120 125

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
130 135 140

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
145 150 155 160

His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Val Trp Asn Gly Lys Glu Val His Ser
180 185 190

Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
195 200 205

Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
210 215 220

Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
225 230 235 240

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
245 250 255

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
260 265 270

Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
275 280 285

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
290 295 300

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310 315

<210> 25
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R4P1D10 α 鏈

<400> 25

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Asn Phe His Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu His Ile
115 120 125

Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 26
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R4P1D10 β 鏈

<400> 26

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile His Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Val Ala Ser Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 27
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R4P3F9 α 鏈

<400> 27

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala
100 105 110

Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 28
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R4P3F9 β 鏈

<400> 28

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
第 32 頁

第 33 頁

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 29
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R4P3H3 α 鏈

<400> 29

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Lys Ala Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val
第 34 頁

115										120										125									
Ile	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp														
130					135					140																			
Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser														
145					150					155					160														
Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp														
165					170					175																			
Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala														
180					185					190																			
Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn														
195					200					205																			
Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser														
210					215					220																			
Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu														
225					230					235					240														
Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys														
245					250					255																			
Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser															
260					265					270																			
<210> 30										<211> 314										<212> PRT									
<213> 人工序列										<220>										<223> R4P3H3 β 鏈									
<220>										<223> R4P3H3 β 鏈										<400> 30									
Met	Gly	Thr	Arg	Leu	Leu	Cys	Trp	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Leu	Gly	Thr														
1					5					10					15														
Asp	His	Thr	Gly	Ala	Gly	Val	Ser	Gln	Ser	Pro	Arg	Tyr	Lys	Val	Ala														
20					25					30																			

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Phe Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Leu Thr Ser Gly Gly Asp Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
130 135 140

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
195 200 205

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
210 215 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
225 230 235 240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser

260										265										270									
Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu														
		275					280					285																	
Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met														
	290					295					300																		
Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly																				
305					310																								
<210> 31																													
<211> 270																													
<212> PRT																													
<213> 人工序列																													
<220>																													
<223> R36P3F9 α 鏈																													
<400> 31																													
Met	Glu	Thr	Leu	Leu	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu														
1				5					10					15															
Ala	Arg	Val	Asn	Ser	Gln	Gln	Gly	Glu	Glu	Asp	Pro	Gln	Ala	Leu	Ser														
			20					25					30																
Ile	Gln	Glu	Gly	Glu	Asn	Ala	Thr	Met	Asn	Cys	Ser	Tyr	Lys	Thr	Ser														
		35					40					45																	
Ile	Asn	Asn	Leu	Gln	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asn	Ser	Gly	Arg	Gly	Leu	Val														
	50					55					60																		
His	Leu	Ile	Leu	Ile	Arg	Ser	Asn	Glu	Arg	Glu	Lys	His	Ser	Gly	Arg														
65					70					75					80														
Leu	Arg	Val	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Lys	Ser	Ser	Ser	Leu	Leu	Ile														
				85					90					95															
Thr	Ala	Ser	Arg	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Tyr	Phe	Cys	Ala	Thr	Val														
			100					105					110																
Ser	Asn	Tyr	Gln	Leu	Ile	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Ile	Ile	Lys														
		115					120					125																	

Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 32
<211> 314
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R36P3F9 β 鏈

<400> 32

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Gln	
50						55					60					
Ile	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Asp	Lys	Gly	Asp	Val	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Gly	Tyr	Lys	Val	Ser	Arg	Lys	Glu	Lys	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	
				85					90					95		
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	
			100					105					110			
Ser	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Leu	Ser	Gly	Glu	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	
		115					120					125				
Gly	Thr	Arg	Leu	Leu	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	
	130					135					140					
Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	
145					150					155					160	
Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	
				165					170					175		
Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	
			180					185					190			
Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	
		195					200					205				
Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	
	210					215					220					
Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	
225					230					235					240	
Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	
				245					250					255		
Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	
			260					265					270			

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
275 280 285

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 33
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R52P2G11 α 鏈

<400> 33

Met Lys Lys His Leu Thr Thr Phe Leu Val Ile Leu Trp Leu Tyr Phe
1 5 10 15

Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Gln Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu
20 25 30

Ile Ile Leu Glu Gly Lys Asn Cys Thr Leu Gln Cys Asn Tyr Thr Val
35 40 45

Ser Pro Phe Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Lys Gln Asp Thr Gly Arg Gly
50 55 60

Pro Val Ser Leu Thr Ile Met Thr Phe Ser Glu Asn Thr Lys Ser Asn
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Thr Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Lys Gln Ser Ser Leu
85 90 95

His Ile Thr Ala Ser Gln Leu Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Cys Val
100 105 110

Val Ser Ala Tyr Gly Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val
115 120 125

Val Thr Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 34
<211> 312
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R52P2G11 β 鏈

<400> 34

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Gly Ser Pro Asp Gly Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro
130 135 140

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
195 200 205

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
210 215 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
225 230 235 240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser
260 265 270

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
275 280 285

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 35
<211> 279
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R53P2A9 α 鏈

<400> 35

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Tyr Asn Ser Tyr Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
130 135 140

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
145 150 155 160

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
180 185 190

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
195 200 205

Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
225 230 235 240

Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
245 250 255

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
260 265 270

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 36
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R53P2A9 β 鏈

<400> 36

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
第 44 頁

50					55					60					
Ile 65	Phe	Gln	Tyr	Tyr	Glu 70	Lys	Glu	Glu	Arg	Gly 75	Arg	Gly	Asn	Phe	Pro 80
Asp	Arg	Phe	Ser	Ala 85	Arg	Gln	Phe	Pro	Asn 90	Tyr	Ser	Ser	Glu	Leu 95	Asn
Val	Asn	Ala	Leu 100	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser 105	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys 110	Ala	Ser
Ser	Leu	Asp 115	Gly	Thr	Ser	Glu	Gln 120	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly 125	Thr	Arg	Leu
Thr	Val 130	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys 135	Asn	Val	Phe	Pro	Pro 140	Glu	Val	Ala	Val
Phe 145	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala 150	Glu	Ile	Ser	His	Thr 155	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu 160
Val	Cys	Leu	Ala	Thr 165	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp 170	His	Val	Glu	Leu	Ser 175	Trp
Trp	Val	Asn	Gly 180	Lys	Glu	Val	His	Ser 185	Gly	Val	Ser	Thr	Asp 190	Pro	Gln
Pro	Leu	Lys 195	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu 200	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr 205	Cys	Leu	Ser
Ser	Arg 210	Leu	Arg	Val	Ser	Ala 215	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn 220	Pro	Arg	Asn	His
Phe 225	Arg	Cys	Gln	Val	Gln 230	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser 235	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp 240
Thr	Gln	Asp	Arg	Ala 245	Lys	Pro	Val	Thr	Gln 250	Ile	Val	Ser	Ala	Glu 255	Ala
Trp	Gly	Arg	Ala 260	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr 265	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln 270	Gln	Gly
Val	Leu	Ser 275	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr 280	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly 285	Lys	Ala	Thr

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 37
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R26P1A9 α 鏈

<400> 37

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Leu Ile Gly
100 105 110

Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val
115 120 125

Asn Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
第 46 頁

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210>	38
<211>	310
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> R26P1A9 β 鏈

<400> 38

Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210 215 220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met

290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 39
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R26P2A6 α 鏈

<400> 39

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 40
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R26P2A6 β 鏈

<400> 40

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Asp	Lys	Gly	Asp	Val	Pro
65					70					75					80
Glu	Gly	Tyr	Lys	Val	Ser	Arg	Lys	Glu	Lys	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile
				85					90					95	
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser
			100					105					110		
Thr	Thr	Pro	Asp	Gly	Thr	Asp	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
			260					265					270		
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala
		275					280					285			

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 41
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R26P3H1 α 鏈

<400> 41

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125

Leu His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 42
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R26P3H1 β 鏈

<400> 42

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 43
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R35P3A4 α 鏈

<400> 43

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 44
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R35P3A4 β 鏈

<400> 44

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
第 56 頁

50					55					60					
Ile 65	His	Tyr	Ser	Val	Gly 70	Ala	Gly	Ile	Thr	Asp 75	Gln	Gly	Glu	Val	Pro 80
Asn	Gly	Tyr	Asn	Val 85	Ser	Arg	Ser	Thr	Thr 90	Glu	Asp	Phe	Pro	Leu 95	Arg
Leu	Leu	Ser	Ala 100	Ala	Pro	Ser	Gln	Thr 105	Ser	Val	Tyr	Phe	Cys 110	Ala	Ser
Ser	Leu	Gly 115	Gly	Ala	Ser	Gln	Glu 120	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro 125	Gly	Thr	Arg
Leu	Thr 130	Val	Thr	Glu	Asp	Leu 135	Lys	Asn	Val	Phe	Pro 140	Pro	Glu	Val	Ala
Val 145	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu 150	Ala	Glu	Ile	Ser	His 155	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr 160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala 165	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro 170	Asp	His	Val	Glu	Leu 175	Ser
Trp	Trp	Val	Asn 180	Gly	Lys	Glu	Val	His 185	Ser	Gly	Val	Ser	Thr 190	Asp	Pro
Gln	Pro	Leu 195	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala 200	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg 205	Tyr	Cys	Leu
Ser	Ser 210	Arg	Leu	Arg	Val	Ser 215	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln 220	Asn	Pro	Arg	Asn
His 225	Phe	Arg	Cys	Gln	Val 230	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu 235	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu 240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg 245	Ala	Lys	Pro	Val	Thr 250	Gln	Ile	Val	Ser	Ala 255	Glu
Ala	Trp	Gly	Arg 260	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe 265	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr 270	Gln	Gln
Gly	Val	Leu 275	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu 280	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu 285	Gly	Lys	Ala

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 45
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R37P1C9 α 鏈

<400> 45

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys
100 105 110

Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro Asn Ile Gln
115 120 125

Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp
130 135 140

Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser
第 58 頁

	145				150					155					160	
Gln	Ser	Lys	Asp	Ser 165	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr 170	Asp	Lys	Thr	Val	Leu 175	Asp	
Met	Arg	Ser	Met 180	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn 185	Ser	Ala	Val	Ala	Trp 190	Ser	Asn	
Lys	Ser	Asp 195	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn 200	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser 205	Ile	Ile	Pro	
Glu	Asp 210	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser 215	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys 220	Asp	Val	Lys	Leu	
Val 225	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu 230	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu 235	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu 240	
Ser	Val	Ile	Gly	Phe 245	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu 250	Lys	Val	Ala	Gly	Phe 255	Asn	
Leu	Leu	Met	Thr 260	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser 265	Ser							
<210>	46															
<211>	309															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	R37P1C9	β	鏈													
<400>	46															
Met 1	Gly	Pro	Gly	Leu 5	Leu	His	Trp	Met	Ala 10	Leu	Cys	Leu	Leu	Gly 15	Thr	
Gly	His	Gly	Asp 20	Ala	Met	Val	Ile	Gln 25	Asn	Pro	Arg	Tyr	Gln 30	Val	Thr	
Gln	Phe	Gly 35	Lys	Pro	Val	Thr	Leu 40	Ser	Cys	Ser	Gln	Thr 45	Leu	Asn	His	
Asn	Val 50	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln 55	Gln	Lys	Ser	Ser	Gln 60	Ala	Pro	Lys	Leu	

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro
65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
85 90 95

Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
115 120 125

Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val

290 295 300

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 47
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R37P1H1 α 鏈

<400> 47

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Phe Gly Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 48
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R37P1H1 β 鏈

<400> 48

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His
35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile	Phe	Gln	Tyr	Tyr	Glu	Glu	Glu	Glu	Arg	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe	Pro	
65					70					75					80	
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Phe	Pro	Asn	Tyr	Ser	Ser	Glu	Leu	Asn	
				85					90					95		
Val	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	
			100					105					110			
Ser	Asn	Glu	Gly	Gln	Gly	Trp	Glu	Ala	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	
		115					120					125				
Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Val	Glu	Asp	Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	
	130					135					140					
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	
145					150					155					160	
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	
				165					170					175		
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	
			180					185					190			
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	
		195					200					205				
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	
	210					215					220					
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	
225					230					235					240	
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	
				245					250					255		
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr	
			260					265					270			
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	
		275					280					285				

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 49
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R42P3A9 α 鏈

<400> 49

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile
50 55 60

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val His Asn Phe
100 105 110

Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro Asn
115 120 125

Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser
130 135 140

Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn
145 150 155 160

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val
165 170 175

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp
180 185 190

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
195 200 205

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
210 215 220

Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240

Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 50
<211> 322
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R42P3A9 β 鏈

<400> 50

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly
115 120 125

Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu
130 135 140

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
145 150 155 160

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
165 170 175

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
195 200 205

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
210 215 220

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
225 230 235 240

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
245 250 255

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
260 265 270

Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
275 280 285

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
290 295 300

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
305 310 315 320

Arg Gly

<210> 51
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3F2 α 鏈

<400> 51

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Asn Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 52
<211> 323
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3F2 β 鏈

<400> 52

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
第 68 頁

50					55					60					
Gln 65	Gln	Gly	Pro	Gly	Gln 70	Asp	Pro	Gln	Phe	Leu 75	Ile	Ser	Phe	Tyr	Glu 80
Lys	Met	Gln	Ser	Asp 85	Lys	Gly	Ser	Ile	Pro 90	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala 95	Gln
Gln	Phe	Ser	Asp 100	Tyr	His	Ser	Glu	Leu 105	Asn	Met	Ser	Ser	Leu 110	Glu	Leu
Gly	Asp	Ser 115	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys 120	Ala	Ser	Ser	Pro	Thr 125	Gly	Thr	Ser
Gly	Tyr 130	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe 135	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg 140	Leu	Thr	Val	Leu
Glu 145	Asp	Leu	Lys	Asn	Val 150	Phe	Pro	Pro	Glu	Val 155	Ala	Val	Phe	Glu	Pro 160
Ser	Glu	Ala	Glu	Ile 165	Ser	His	Thr	Gln	Lys 170	Ala	Thr	Leu	Val	Cys 175	Leu
Ala	Thr	Gly	Phe 180	Tyr	Pro	Asp	His	Val 185	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp 190	Val	Asn
Gly	Lys	Glu 195	Val	His	Ser	Gly	Val 200	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln 205	Pro	Leu	Lys
Glu	Gln 210	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp 215	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu 220	Ser	Ser	Arg	Leu
Arg 225	Val	Ser	Ala	Thr	Phe 230	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg 235	Asn	His	Phe	Arg	Cys 240
Gln	Val	Gln	Phe	Tyr 245	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn 250	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln 255	Asp
Arg	Ala	Lys	Pro 260	Val	Thr	Gln	Ile	Val 265	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp 270	Gly	Arg
Ala	Asp	Cys 275	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser 280	Tyr	Gln	Gln	Gly 285	Val	Leu	Ser

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
290 295 300

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
305 310 315 320

Ser Arg Gly

<210> 53
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3G5 α 鏈

<400> 53

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
115 120 125

His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
第 70 頁

130

135

140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 54
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3G5 β 鏈

<400> 54

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln

270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210>	55
<211>	270
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> R59P2E7 α 鏈

<400> 55

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn
100 105 110

Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg
115 120 125

Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 56
<211> 321
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R59P2E7 β 鏈

<400> 56

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Leu Gly Thr
115 120 125

Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
130 135 140

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
145 150 155 160

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
165 170 175

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
195 200 205

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
210 215 220

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
225 230 235 240

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
245 250 255

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
260 265 270

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
275 280 285

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
290 295 300

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
305 310 315 320

Phe

<210> 57
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R11P3D3 α 鏈

<400> 57

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 58
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R11P3D3 β 鏈

<400> 58

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 59
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R16P1C10 α 鏈

<400> 59

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala
100 105 110

Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 60
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R16P1C10 β 鏈

<400> 60

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
第 80 頁

20					25					30					
Thr	Arg	Gly	Gln	Gln	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Pro	Ile	Ser	Gly	His
		35					40					45			
Arg	Ser	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Gln	Phe
	50					55					60				
Leu	Phe	Glu	Tyr	Phe	Ser	Glu	Thr	Gln	Arg	Asn	Lys	Gly	Asn	Phe	Pro
65					70					75					80
Gly	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gln	Phe	Ser	Asn	Ser	Arg	Ser	Glu	Met	Asn
				85					90					95	
Val	Ser	Thr	Leu	Glu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser
			100					105					110		
Ser	Pro	Trp	Asp	Ser	Pro	Asn	Glu	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 61
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R16P1E8 α 鏈

<400> 61

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
第 82 頁

115

120

125

Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130135140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145150155160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165170175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180185190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195200205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210215220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225230235240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245250255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260265270

Ser Ser

<210> 62
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R16P1E8 β 鏈

<400> 62

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
151015

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu

245															250															255														
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr	Gln	Gln																													
			260							265				270																														
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala																													
			275							280				285																														
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val																													
			290							295				300																														
Lys	Arg	Lys	Asp	Phe																																								
			305																																									
<210> 63																																												
<211> 273																																												
<212> PRT																																												
<213> 人工序列																																												
<220>																																												
<223> R17P1A9 α 鏈																																												
<400> 63																																												
Met	Lys	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Leu	Val	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu	Ser																													
1				5							10				15																													
Trp	Val	Trp	Ser	Gln	Gln	Lys	Glu	Val	Glu	Gln	Asn	Ser	Gly	Pro	Leu																													
			20							25				30																														
Ser	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Ile	Ala	Ser	Leu	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Asp																													
			35							40				45																														
Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Phe	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Lys	Ser																													
			50							55				60																														
Pro	Glu	Leu	Ile	Met	Ser	Ile	Tyr	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly																													
			65							70				75				80																										
Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu																													
			85							90				95																														
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val																													
			100							105				110																														

Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
115 120 125

Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 64
<211> 314
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P1A9 β 鏈

<400> 64

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly	Pro	Val	Asp	Ser	Gly	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Lys	His	Leu	Ile	Thr	
			20					25					30			
Ala	Thr	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Pro	Arg	Ser	Gly	Asp	
		35					40					45				
Leu	Ser	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ser	Leu	Asp	Gln	Gly	Leu	Gln	Phe	
	50					55					60					
Leu	Ile	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Gly	Glu	Glu	Arg	Ala	Lys	Gly	Asn	Ile	Leu	
65					70					75					80	
Glu	Arg	Phe	Ser	Ala	Gln	Gln	Phe	Pro	Asp	Leu	His	Ser	Glu	Leu	Asn	
				85					90					95		
Leu	Ser	Ser	Leu	Glu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	
			100					105					110			
Ser	Ala	Glu	Thr	Gly	Pro	Trp	Leu	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	
		115					120					125				
Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	
	130					135					140					
Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	
145					150					155					160	
Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	
				165					170					175		
Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	
			180					185					190			
Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	
		195					200					205				
Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	
	210					215					220					
Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	
225					230					235					240	

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
260 265 270

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
275 280 285

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 65
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P1D7 α 鏈

<400> 65

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 66
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P1D7 β 鏈

<400> 66

Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
65 70 75 80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
130 135 140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 67
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P1G3 α 鏈

<400> 67

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 68
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P1G3 β 鏈

<400> 68

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
第 92 頁

1				5						10					15	
Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Thr	Gln	Asn	Pro	Arg	Tyr	Leu	Ile	Thr	
			20					25					30			
Val	Thr	Gly	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Cys	Ser	Gln	Asn	Met	Asn	His	
		35					40					45				
Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Gln	
	50					55					60					
Ile	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Asp	Lys	Gly	Asp	Val	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Gly	Tyr	Lys	Val	Ser	Arg	Lys	Glu	Lys	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	
				85					90					95		
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	
			100					105					110			
Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	
		115					120					125				
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	
	130					135					140					
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	
145					150					155					160	
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	
				165					170					175		
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	
			180					185					190			
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	
		195					200					205				
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	
	210					215					220					
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	
225					230					235					240	

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 69
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P2B6 α 鏈

<400> 69

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
第 94 頁

100										105										110																	
Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Asp	Gly	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	His																						
		115					120					125																									
Leu	Ile	Ile	Gln	Pro	Tyr	Ile	Gln	Lys	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln																						
		130					135					140																									
Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp																						
		145					150					155			160																						
Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr																						
				165							170					175																					
Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser																						
				180							185					190																					
Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn																						
				195							200					205																					
Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro																						
				210							215					220																					
Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp																						
				225							230					235											240										
Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu																						
				245							250					255																					
Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp																						
				260							265					270																					
Ser	Ser																																				

<210> 70
<211> 319
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R17P2B6 β 鏈

<400> 70

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly
115 120 125

Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp
130 135 140

Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu
145 150 155 160

Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr
165 170 175

Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys
180 185 190

Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln
195 200 205

Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
210 215 220

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

225

230

235

240

Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala

245250255

Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp

260265270

Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr

275280285

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu

290295300

Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe

305310315

<210> 71

<211> 273

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> R11P3D3KE α 鏈

<400> 71

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

151015

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

202530

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

354045

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys

505560

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys

65707580

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr

859095

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 72
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R11P3D3KE β 鏈

<400> 72

Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro	Glu	Asp	Arg	Phe
1				5					10					15	
Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu	Lys	Ile	Gln	Pro
			20					25					30		
Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Gly
		35					40					45			
Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu
	50					55					60				
Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro
65					70					75					80
Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
				85					90					95	
Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
			100					105						110	
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys
		115					120					125			
Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
	130					135					140				
Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
145					150					155					160
Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp
				165					170					175	
Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
			180					185					190		
Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser
		195					200					205			
Ala	Thr	Leu	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala
	210					215					220				

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
225 230 235 240

Ser Arg Gly

<210> 73
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R39P1C12 α 鏈

<400> 73

Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu Gln Leu
1 5 10 15

Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln Arg Leu
20 25 30

Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg Ile Ala
35 40 45

Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu Ile Asp
50 55 60

Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val
65 70 75 80

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
85 90 95

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
100 105 110

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
115 120 125

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
130 135 140

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
145 150 155 160

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
165 170 175

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
180 185 190

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
195 200 205

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
210 215 220

<210> 74
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R39P1C12 β 鏈

<400> 74

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His
35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Gln Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180 185 190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Phe
305

<210> 75
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R39P1F5 α 鏈

<400> 75

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys
115 120 125

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 76
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R39P1F5 β 鏈

<400> 76

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Gly Gln Gly Ala Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

130					135					140					
Val 145	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu 150	Ala	Glu	Ile	Ser	His 155	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr 160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala 165	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro 170	Asp	His	Val	Glu	Leu 175	Ser
Trp	Trp	Val	Asn 180	Gly	Lys	Glu	Val	His 185	Ser	Gly	Val	Ser	Thr 190	Asp	Pro
Gln	Pro	Leu 195	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala 200	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg 205	Tyr	Cys	Leu
Ser	Ser 210	Arg	Leu	Arg	Val	Ser 215	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln 220	Asn	Pro	Arg	Asn
His 225	Phe	Arg	Cys	Gln	Val 230	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu 235	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu 240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg 245	Ala	Lys	Pro	Val	Thr 250	Gln	Ile	Val	Ser	Ala 255	Glu
Ala	Trp	Gly	Arg 260	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe 265	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr 270	Gln	Gln
Gly	Val	Leu 275	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu 280	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu 285	Gly	Lys	Ala
Thr	Leu 290	Tyr	Ala	Val	Leu	Val 295	Ser	Ala	Leu	Val	Leu 300	Met	Ala	Met	Val
Lys 305	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg 310	Gly									

<210> 77
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R40P1C2 α 鏈

<400> 77

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Tyr Leu Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile
115 120 125

Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
第 106 頁

225					230					235					240
Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu
				245					250				255		
Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser
			260					265					270		
<210> 78															
<211> 311															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> R40P1C2 β 鏈															
<400> 78															
Met	Asp	Thr	Trp	Leu	Val	Cys	Trp	Ala	Ile	Phe	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala
1				5					10					15	
Gly	Leu	Thr	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	His	Gln	Val	Thr
			20					25					30		
Gln	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Ile	Leu	Arg	Cys	Val	Pro	Ile	Ser	Asn	His
		35					40					45			
Leu	Tyr	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ile	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Glu	Phe
	50					55					60				
Leu	Val	Ser	Phe	Tyr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Ser	Glu	Ile	Phe
65					70				75					80	
Asp	Asp	Gln	Phe	Ser	Val	Glu	Arg	Pro	Asp	Gly	Ser	Asn	Phe	Thr	Leu
				85					90					95	
Lys	Ile	Arg	Ser	Thr	Lys	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys	Ala
			100					105					110		
Ser	Ser	Glu	Met	Thr	Ala	Val	Gly	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 79
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R41P3E6 α 鏈

<400> 79

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp	Val	Trp	Ser	Gln	Gln	Lys	Glu	Val	Glu	Gln	Asn	Ser	Gly	Pro	Leu	
			20					25					30			
Ser	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Ile	Ala	Ser	Leu	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Asp	
		35					40					45				
Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Phe	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Lys	Ser	
	50					55					60					
Pro	Glu	Leu	Ile	Met	Phe	Ile	Tyr	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	
65					70					75					80	
Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	
				85					90					95		
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ala	
			100					105					110			
Phe	Ser	Gly	Tyr	Ala	Leu	Asn	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Ser	Leu	Leu	Val	
		115					120					125				
Thr	Pro	His	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	
	130					135					140					
Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	
145					150					155					160	
Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	
				165					170					175		
Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	
			180					185					190			
Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	
		195					200					205				
Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	
	210					215					220					
Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	
225					230					235					240	

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 80
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R41P3E6 β 鏈

<400> 80

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Gln Tyr Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
115 120 125

Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 81
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3G4 α 鏈

<400> 81

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Asn Gly Gly Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys
115 120 125

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 82
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R43P3G4 β 鏈

<400> 82

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Gly Gln Gly Ala Leu Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 83
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R44P3B3 α 鏈

<400> 83

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
第 114 頁

35					40					45					
Cys	Asp	Tyr	Thr	Asn	Ser	Met	Phe	Asp	Tyr	Phe	Leu	Trp	Tyr	Lys	Lys
	50					55					60				
Tyr	Pro	Ala	Glu	Gly	Pro	Thr	Phe	Leu	Ile	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Lys
65					70					75					80
Asp	Lys	Asn	Glu	Asp	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Phe	Leu	Asn	Lys	Ser	Ala
				85					90					95	
Lys	His	Leu	Ser	Leu	His	Ile	Val	Pro	Ser	Gln	Pro	Gly	Asp	Ser	Ala
			100					105					110		
Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Tyr	Asn	Gln	Gly	Gly	Lys	Leu
		115					120					125			
Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn
	130					135					140				
Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys
145					150					155					160
Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln
				165					170					175	
Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met
			180					185					190		
Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys
		195					200					205			
Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val
225					230					235					240
Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser
				245					250					255	
Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu
			260					265					270		

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275 280

<210> 84
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R44P3B3 β 鏈

<400> 84

Met Gly Cys Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
85 90 95

Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Gly Asp Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
第 116 頁

165170175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180185190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195200205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210215220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225230235240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245250255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260265270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275280285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290295300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305310

<210> 85
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R44P3E7 α 鏈

<400> 85

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
151015

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
202530

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ile Asn Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val
115 120 125

Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265 270

<210> 86
<211> 320
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R44P3E7 β 鏈

<400> 86

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15
Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30
Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45
Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60
Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80
Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95
Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110
Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Pro Asp Gln Asn
115 120 125
Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu
130 135 140
Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala
145 150 155 160
Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu
180 185 190

Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro
195 200 205

Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
210 215 220

Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
225 230 235 240

Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys
245 250 255

Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
260 265 270

Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
275 280 285

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
290 295 300

Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310 315 320

<210> 87
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R49P2B7 α 鏈

<400> 87

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val
20 25 30

Ser Glu Gly Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45

Pro Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Thr Gly Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr
85 90 95

Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Ile Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 88
<211> 312
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R49P2B7 β 鏈

<400> 88

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Met Gly Glu Leu Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210 215 220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 89
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R55P1G7 α 鏈

<400> 89

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Met Gly Asp Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 90
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R55P1G7 β 鏈

<400> 90

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Phe Gly Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180 185 190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 91
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R59P2A7 α 鏈

<400> 91

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
第 126 頁

35					40					45				
Ser	Gln	Ser	Phe	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Lys	Ser	
55					60									
Leu	Ile	Met	Ser	Ile	Tyr	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	
70					75					80				
Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	
85					90					95				
Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val	
100					105					110				
His	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Lys	
115					120					125				
Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	
135					140									
Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	
150					155					160				
Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	
165					170					175				
Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	
180					185					190				
Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	
195					200					205				
Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	
215					220									
Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	
230					235					240				
Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	
245					250					255				
Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser			
260					265					270				

<210> 92
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R59P2A7 β 鏈

<400> 92

Met Leu Cys Ser Leu Leu Ala Leu Leu Leu Gly Thr Phe Phe Gly Val
1 5 10 15

Arg Ser Gln Thr Ile His Gln Trp Pro Ala Thr Leu Val Gln Pro Val
20 25 30

Gly Ser Pro Leu Ser Leu Glu Cys Thr Val Glu Gly Thr Ser Asn Pro
35 40 45

Asn Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Arg Gly Leu Gln Leu Leu
50 55 60

Phe Tyr Ser Val Gly Ile Gly Gln Ile Ser Ser Glu Val Pro Gln Asn
65 70 75 80

Leu Ser Ala Ser Arg Pro Gln Asp Arg Gln Phe Ile Leu Ser Ser Lys
85 90 95

Lys Leu Leu Leu Ser Asp Ser Gly Phe Tyr Leu Cys Ala Trp Ser Gly
100 105 110

Leu Val Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
115 120 125

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
130 135 140

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
145 150 155 160

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
165 170 175

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
第 128 頁

180

185

190

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195200205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210215220

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

225230235240

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

245250255

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260265270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275280285

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

290295300

Ser Arg Gly

305

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> P2A

<400> 93

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

151015

Pro Gly Pro

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> T2A

<400> 94
Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 95
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E2A

<400> 95
Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
20

<210> 96
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F2A

<400> 96
Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 97
<211> 559
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RD114TR

<400> 97

Met Lys Leu Pro Thr Gly Met Val Ile Leu Cys Ser Leu Ile Ile Val
1 5 10 15

Arg Ala Gly Phe Asp Asp Pro Arg Lys Ala Ile Ala Leu Val Gln Lys
20 25 30

Gln His Gly Lys Pro Cys Glu Cys Ser Gly Gly Gln Val Ser Glu Ala
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Ile Gln Gln Val Thr Cys Pro Gly Lys Thr Ala Tyr
50 55 60

Leu Met Thr Asn Gln Lys Trp Lys Cys Arg Val Thr Pro Lys Ile Ser
65 70 75 80

Pro Ser Gly Gly Glu Leu Gln Asn Cys Pro Cys Asn Thr Phe Gln Asp
85 90 95

Ser Met His Ser Ser Cys Tyr Thr Glu Tyr Arg Gln Cys Arg Arg Ile
100 105 110

Asn Lys Thr Tyr Tyr Thr Ala Thr Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly Ser
115 120 125

Leu Asn Glu Val Gln Ile Leu Gln Asn Pro Asn Gln Leu Leu Gln Ser
130 135 140

Pro Cys Arg Gly Ser Ile Asn Gln Pro Val Cys Trp Ser Ala Thr Ala
145 150 155 160

Pro Ile His Ile Ser Asp Gly Gly Gly Pro Leu Asp Thr Lys Arg Val
165 170 175

Trp Thr Val Gln Lys Arg Leu Glu Gln Ile His Lys Ala Met Thr Pro
180 185 190

Glu Leu Gln Tyr His Pro Leu Ala Leu Pro Lys Val Arg Asp Asp Leu
195 200 205

Ser Leu Asp Ala Arg Thr Phe Asp Ile Leu Asn Thr Thr Phe Arg Leu
210 215 220

Leu Gln Met Ser Asn Phe Ser Leu Ala Gln Asp Cys Trp Leu Cys Leu
225 230 235 240

Lys Leu Gly Thr Pro Thr Pro Leu Ala Ile Pro Thr Pro Ser Leu Thr
245 250 255

Tyr Ser Leu Ala Asp Ser Leu Ala Asn Ala Ser Cys Gln Ile Ile Pro
260 265 270

Pro Leu Leu Val Gln Pro Met Gln Phe Ser Asn Ser Ser Cys Leu Ser
275 280 285

Ser Pro Phe Ile Asn Asp Thr Glu Gln Ile Asp Leu Gly Ala Val Thr
290 295 300

Phe Thr Asn Cys Thr Ser Val Ala Asn Val Ser Ser Pro Leu Cys Ala
305 310 315 320

Leu Asn Gly Ser Val Phe Leu Cys Gly Asn Asn Met Ala Tyr Thr Tyr
325 330 335

Leu Pro Gln Asn Trp Thr Arg Leu Cys Val Gln Ala Ser Leu Leu Pro
340 345 350

Asp Ile Asp Ile Asn Pro Gly Asp Glu Pro Val Pro Ile Pro Ala Ile
355 360 365

Asp His Tyr Ile His Arg Pro Lys Arg Ala Val Gln Phe Ile Pro Leu
370 375 380

Leu Ala Gly Leu Gly Ile Thr Ala Ala Phe Thr Thr Gly Ala Thr Gly
385 390 395 400

Leu Gly Val Ser Val Thr Gln Tyr Thr Lys Leu Ser His Gln Leu Ile
405 410 415

Ser Asp Val Gln Val Leu Ser Gly Thr Ile Gln Asp Leu Gln Asp Gln
420 425 430

Val Asp Ser Leu Ala Glu Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Gly Leu Asp
435 440 445

Leu Leu Thr Ala Glu Gln Gly Gly Ile Cys Leu Ala Leu Gln Glu Lys
450 455 460

Cys Cys Phe Tyr Ala Asn Lys Ser Gly Ile Val Arg Asn Lys Ile Arg
465 470 475 480

Thr Leu Gln Glu Glu Leu Gln Lys Arg Arg Glu Ser Leu Ala Ser Asn
485 490 495

Pro Leu Trp Thr Gly Leu Gln Gly Phe Leu Pro Tyr Leu Leu Pro Leu
500 505 510

Leu Gly Pro Leu Leu Thr Leu Leu Leu Ile Leu Thr Ile Gly Pro Cys
515 520 525

Val Phe Asn Arg Leu Val Gln Phe Val Lys Asp Arg Ile Ser Val Val
530 535 540

Gln Ala Leu Val Leu Thr Gln Gln Tyr His Gln Leu Lys Pro Leu
545 550 555

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 98

Tyr Leu Tyr Asp Ser Glu Thr Lys Asn Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 99

His Leu Met Asp Gln Pro Leu Ser Val
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 100

Gly Leu Leu Lys Lys Ile Asn Ser Val
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 101

Phe Leu Val Asp Gly Ser Ser Ala Leu
1 5

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 102

Phe Leu Phe Asp Gly Ser Ala Asn Leu Val
1 5 10

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 103

Phe Leu Tyr Lys Ile Ile Asp Glu Leu
1 5

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 104

Phe Ile Leu Asp Ser Ala Glu Thr Thr Thr Leu
1 5 10

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 105

Ser Val Asp Val Ser Pro Pro Lys Val

15

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 106

Val Ala Asp Lys Ile His Ser Val

15

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 107

Ile Val Asp Asp Leu Thr Ile Asn Leu

15

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 108

Gly Leu Leu Glu Glu Leu Val Thr Val

15

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 109

Thr Leu Asp Gly Ala Ala Val Asn Gln Val

1510

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 110

Ser Val Leu Glu Lys Glu Ile Tyr Ser Ile

1510

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 111

Leu Leu Asp Pro Lys Thr Ile Phe Leu
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 112

Tyr Thr Phe Ser Gly Asp Val Gln Leu
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 113

Tyr Leu Met Asp Asp Phe Ser Ser Leu
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 114

Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu
1 5

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 115

Leu Leu Trp Gly His Pro Arg Val Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 116

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 116

Lys Ile Trp Glu Glu Leu Ser Val Leu Glu Val
1 5 10

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 117

Leu Leu Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 118

Phe Leu Ile Glu Asn Leu Leu Ala Ala
1 5

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 119

Leu Leu Trp Gly His Pro Arg Val Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 120

Phe Leu Leu Glu Arg Glu Gln Leu Leu
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 121

Ser Leu Ala Glu Thr Ile Phe Ile Val
1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 122

Thr Leu Leu Glu Gly Ile Ser Arg Ala
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 123

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 124

Val Ile Phe Glu Gly Glu Pro Met Tyr Leu
1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 125

Ser Leu Phe Glu Ser Leu Glu Tyr Leu
1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 126
Ser Leu Leu Asn Gln Pro Lys Ala Val
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 127
Gly Leu Ala Glu Phe Gln Glu Asn Val
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 128
Lys Leu Leu Ala Val Ile His Glu Leu
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 129
Thr Leu His Asp Gln Val His Leu Leu
1 5

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 130
Thr Leu Tyr Asn Pro Glu Arg Thr Ile Thr Val
1 5 10

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 131

Lys Leu Gln Glu Lys Ile Gln Glu Leu
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 132

Ser Val Leu Glu Lys Glu Ile Tyr Ser Ile
1 5 10

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 133

Arg Val Ile Asp Asp Ser Leu Val Val Gly Val
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 134

Val Leu Phe Gly Glu Leu Pro Ala Leu
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 135

Gly Leu Val Asp Ile Met Val His Leu
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 136

Phe Leu Asn Ala Ile Glu Thr Ala Leu
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 137

Ala Leu Leu Gln Ala Leu Met Glu Leu
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 138

Ala Leu Ser Ser Ser Gln Ala Glu Val
1 5

<210> 139
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 139

Ser Leu Ile Thr Gly Gln Asp Leu Leu Ser Val
1 5 10

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 140

Gln Leu Ile Glu Lys Asn Trp Leu Leu
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 141

Leu Leu Asp Pro Lys Thr Ile Phe Leu
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 142

Arg Leu His Asp Glu Asn Ile Leu Leu
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 143

Tyr Thr Phe Ser Gly Asp Val Gln Leu
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 144

Gly Leu Pro Ser Ala Thr Thr Thr Val
1 5

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 145

Gly Leu Leu Pro Ser Ala Glu Ser Ile Lys Leu
1 5 10

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 146

Lys Thr Ala Ser Ile Asn Gln Asn Val
1 5

<210> 147
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 147

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 148

Tyr Leu Met Asp Asp Phe Ser Ser Leu
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 149

Leu Met Tyr Pro Tyr Ile Tyr His Val
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 150

Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu
1 5

<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 151

Leu Leu Trp Gly His Pro Arg Val Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 152
Val Leu Asp Gly Lys Val Ala Val Val
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 153
Gly Leu Leu Gly Lys Val Thr Ser Val
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 154
Lys Met Ile Ser Ala Ile Pro Thr Leu
1 5

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 155
Gly Leu Leu Glu Thr Thr Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 156
Thr Leu Asn Thr Leu Asp Ile Asn Leu
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 157

Val Ile Ile Lys Gly Leu Glu Glu Ile
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 158

Tyr Leu Glu Asp Gly Phe Ala Tyr Val
1 5

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 159

Lys Ile Trp Glu Glu Leu Ser Val Leu Glu Val
1 5 10

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 160

Leu Leu Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met
1 5

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 161

Ile Ser Leu Asp Glu Val Ala Val Ser Leu
1 5 10

<210> 162
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 162

Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val
第 145 頁

1	5	10
<210>	163	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	163	
Lys	Leu	Ile Gly Asn Ile His Gly Asn Glu Val
1	5	10
<210>	164	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	164	
Ile	Leu	Leu Ser Val Leu His Gln Leu
1	5	
<210>	165	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	165	
Leu	Asp	Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu
1	5	
<210>	166	
<211>	13	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	166	
Val	Leu	Gln Glu Asn Ser Ser Asp Tyr Gln Ser Asn Leu
1	5	10
<210>	167	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	167	
His	Leu	Leu Gly Glu Gly Ala Phe Ala Gln Val
1	5	10

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 168

Ser Leu Val Glu Asn Ile His Val Leu
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 169

Tyr Thr Phe Ser Gly Asp Val Gln Leu
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 170

Ser Leu Ser Glu Lys Ser Pro Glu Val
1 5

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 171

Ala Met Phe Pro Asp Thr Ile Pro Arg Val
1 5 10

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 172

Phe Leu Ile Glu Asn Leu Leu Ala Ala
1 5

<210> 173

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 173

Phe Thr Ala Glu Phe Leu Glu Lys Val
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 174

Ala Leu Tyr Gly Asn Val Gln Gln Val
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 175

Leu Phe Gln Ser Arg Ile Ala Gly Val
1 5

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 176

Ile Leu Ala Glu Glu Pro Ile Tyr Ile Arg Val
1 5 10

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 177

Phe Leu Leu Glu Arg Glu Gln Leu Leu
1 5

<210> 178
<211> 10
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 178

Leu Leu Leu Pro Leu Glu Leu Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 179

Ser Leu Ala Glu Thr Ile Phe Ile Val
1 5

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 180

Ala Ile Leu Asn Val Asp Glu Lys Asn Gln Val
1 5 10

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 181

Arg Leu Phe Glu Glu Val Leu Gly Val
1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 182

Tyr Leu Asp Glu Val Ala Phe Met Leu
1 5

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 183
Lys Leu Ile Asp Glu Asp Glu Pro Leu Phe Leu
1 5 10

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 184
Lys Leu Phe Glu Lys Ser Thr Gly Leu
1 5

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 185
Ser Leu Leu Glu Val Asn Glu Ala Ser Ser Val
1 5 10

<210> 186
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 186
Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val
1 5 10

<210> 187
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 187
Gly Leu Tyr Pro Val Thr Leu Val Gly Val
1 5 10

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 188

Ala Leu Leu Ser Ser Val Ala Glu Ala
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 189

Thr Leu Leu Glu Gly Ile Ser Arg Ala
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 190

Ser Leu Ile Glu Glu Ser Glu Glu Leu
1 5

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 191

Ala Leu Tyr Val Gln Ala Pro Thr Val
1 5

<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 192

Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Leu Val Ser Val
1 5 10

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 193

Ile Leu Gln Asp Gly Gln Phe Leu Val
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 194

Ser Leu Leu Asp Tyr Glu Val Ser Ile
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 195

Leu Leu Gly Asp Ser Ser Phe Phe Leu
1 5

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 196

Val Ile Phe Glu Gly Glu Pro Met Tyr Leu
1 5 10

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 197

Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Pro Tyr Leu
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 198

Phe Leu Phe Val Asp Pro Glu Leu Val
1 5

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 199

Ser Glu Trp Gly Ser Pro His Ala Ala Val Pro
1 5 10

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 200

Ala Leu Ser Glu Leu Glu Arg Val Leu
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 201

Ser Leu Phe Glu Ser Leu Glu Tyr Leu
1 5

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 202

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 203
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 203

Val Leu Leu Asn Glu Ile Leu Glu Gln Val
1 5 10

<210> 204
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 204

Ser Leu Leu Asn Gln Pro Lys Ala Val
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 205

Lys Met Ser Glu Leu Gln Thr Tyr Val
1 5

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 206

Ala Leu Leu Glu Gln Thr Gly Asp Met Ser Leu
1 5 10

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 207

Val Ile Ile Lys Gly Leu Glu Glu Ile Thr Val
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 208

Lys Gln Phe Glu Gly Thr Val Glu Ile
1 5

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 209

Lys Leu Gln Glu Glu Ile Pro Val Leu
1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 210

Gly Leu Ala Glu Phe Gln Glu Asn Val
1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 211

Asn Val Ala Glu Ile Val Ile His Ile
1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 212

Ala Leu Ala Gly Ile Val Thr Asn Val
1 5

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 213

Asn Leu Leu Ile Asp Asp Lys Gly Thr Ile Lys Leu
1 5 10

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 214

Val Leu Met Gln Asp Ser Arg Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 215

Lys Val Leu Glu His Val Val Arg Val
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 216

Leu Leu Trp Gly Asn Leu Pro Glu Ile
1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 217

Ser Leu Met Glu Lys Asn Gln Ser Leu
1 5

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 218

Lys Leu Leu Ala Val Ile His Glu Leu
1 5

<210> 219
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 219

Ala Leu Gly Asp Lys Phe Leu Leu Arg Val
第 156 頁

1	5	10
<210>	220	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	220	
Phe	Leu	Met
1	5	10
<210>	221	
<211>	10	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	221	
Lys	Leu	Ile
1	5	10
<210>	222	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	222	
Gly	Pro	Gly
1	5	10
<210>	223	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	223	
Ala	Leu	Asn
1	5	
<210>	224	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	智人(Homo sapiens)	
<400>	224	
Gly	Leu	Ala
1	5	

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 225

Leu Leu Leu Glu Ala Val Trp His Leu
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 226

Ser Ile Ile Glu Tyr Leu Pro Thr Leu
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 227

Thr Leu His Asp Gln Val His Leu Leu
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 228

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 229

Phe Leu Leu Asp Lys Pro Gln Asp Leu Ser Ile
1 5 10

<210> 230

<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 230

Tyr Leu Leu Asp Met Pro Leu Trp Tyr Leu
1 5 10

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 231

Gly Leu Leu Asp Cys Pro Ile Phe Leu
1 5

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 232

Val Leu Ile Glu Tyr Asn Phe Ser Ile
1 5

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 233

Thr Leu Tyr Asn Pro Glu Arg Thr Ile Thr Val
1 5 10

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 234

Ala Val Pro Pro Pro Pro Ser Ser Val
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 235

Lys Leu Gln Glu Glu Leu Asn Lys Val
1 5

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 236

Lys Leu Met Asp Pro Gly Ser Leu Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 237

Ala Leu Ile Val Ser Leu Pro Tyr Leu
1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 238

Phe Leu Leu Asp Gly Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 239

Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile
1 5 10

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 240
Ile Leu Ile Lys His Leu Val Lys Val
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 241
Val Leu Leu Asp Thr Ile Leu Gln Leu
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 242
His Leu Ile Ala Glu Ile His Thr Ala
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 243
Ser Met Asn Gly Gly Val Phe Ala Val
1 5

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 244
Met Leu Ala Glu Lys Leu Leu Gln Ala
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 245

Tyr Met Leu Asp Ile Phe His Glu Val
1 5

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 246

Ala Leu Trp Leu Pro Thr Asp Ser Ala Thr Val
1 5 10

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 247

Gly Leu Ala Ser Arg Ile Leu Asp Ala
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 248

Ala Leu Ser Val Leu Arg Leu Ala Leu
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 249

Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Leu
1 5

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 250

Val Tyr Leu Pro Lys Ile Pro Ser Trp
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 251

Asn Tyr Glu Asp His Phe Pro Leu Leu
1 5

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 252

Val Tyr Ile Ala Glu Leu Glu Lys Ile
1 5

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 253

Val His Phe Glu Asp Thr Gly Lys Thr Leu Leu Phe
1 5 10

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 254

Val Leu Ser Pro Phe Ile Leu Thr Leu
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 255

His Leu Leu Glu Gly Ser Val Gly Val
1 5

<210> 256
<211> 607
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> WPREmut1

<400> 256
cagctcgacg tacgcgtaat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga ttgactggta 60
ttcttaacta tgttgctcct tttaacgtat gtggatacgc tgctttaatg cttttgtatc 120
atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt 180
ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc actgtgtttg 240
ctgacgcaac ccccaactggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt tccgggactt 300
tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc cgcttgcctt gcccgtgct 360
ggacaggggc tcggctgttg ggcaactgaca attccgtggt gttgtcgggg aaatcatcgt 420
cctttccttg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg tccttctgct 480
acgtcccttc ggccctcaat ccageggacc ttcttccccg cggcctgctg ccggctctgc 540
ggcctcttcc gcgtcttcgc cttegccttc agacgagtcg gatctccctt tgggccgcct 600
ccccgcc 607

<210> 257
<211> 581
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> WPREmut2

<400> 257
gagcatctta ccgccattta taccatatt tgttctgttt ttcttgattt gggatacat 60
ttaaatgtta ataaaacaaa atggtggggc aatcatttac attttttggg atatgtaatt 120
actagttcag gtgtattgcc acaagacaaa ctgtttaaga aactttcccg ttatttacgc 180
tctgttcctg ttaatcaacc tctggattac aaaatttgtg aaagattgac tgatattctt 240
aactttgttg ctctttttac gctgtgtgga ttgctgctt tattgcctct gtatcttgc 300
attgcttccc gtacggcttt cgttttctcc tccttgataa aatcctggtt gctgtctctt 360
tttgaggagt tgtggcccg tgtccgtcaa cgtggcgtgg tgtgctctgt gtttgctgac 420
gcaaccccca ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg gactttcgt 480

ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca540

ggggctaggt tgctgggcac tgataattcc gtggtgttgt c581

<210> 258

<211> 235

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 258

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu15

15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr30

30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser45

45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala60

60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala80

80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp95

95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr110

110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe125

125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg140

140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg160

160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly175

175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

第 165 頁

180															185															190														
Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His																													
195								200								205																												
Arg	Asn	Arg	Arg	Arg	Val	Cys	Lys	Cys	Pro	Arg	Pro	Val	Val	Lys	Ser																													
210								215								220																												
Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val																																		
225								230								235																												
<210> 259																																												
<211> 235																																												
<212> PRT																																												
<213> 智人(Homo sapiens)																																												
<400> 259																																												
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu																													
1				5							10								15																									
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp	Arg	Thr																													
			20							25								30																										
Trp	Asn	Leu	Gly	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser																													
		35							40								45																											
Asn	Pro	Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala																													
50							55								60																													
Ala	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala																													
65							70								75			80																										
Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp																													
				85							90								95																									
Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Cys																													
			100							105								110																										
Tyr	Phe	Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe																													
115							120								125																													
Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg																													
130							135								140																													

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
180 185 190

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
195 200 205

Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
210 215 220

Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
225 230 235

<210> 260
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8 α 莖

<400> 260

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
20 25 30

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 261
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8 α Ig 樣結構域-2

<400> 261

Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly
20 25 30
Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe
35 40 45
Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp
50 55 60
Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr
65 70 75 80
Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Cys Tyr Phe Cys Ser Ala
85 90 95
Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
100 105 110

Pro Ala

<210> 262
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> m2CD8 α

<400> 262

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30
Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45
Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Cys
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu
145 150 155 160

Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Tyr Ile
165 170 175

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
180 185 190

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys
195 200 205

Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg
210 215 220

Tyr Val
225

<210> 263
<211> 367
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MSCV 啟動子

<400> 263
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
第 169 頁

gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc 360
cctcact 367

<210> 264
<211> 607
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> WPRE

<400> 264
cagtctgacg tacgcgtaat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga ttgactggta 60
ttcttaacta tgttgctcct tttaacgtat gtggatacgc tgctttaatg cttttgtatc 120
atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt 180
ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc actgtgtttg 240
ctgacgcaac cccactgggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt tccgggactt 300
tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcctcgc cgcttgcctt gcccgtgct 360
ggacaggggc tcggctgttg ggcaactgaca attccgtgggt gttgtcgggg aagctgacgt 420
cctttccatg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg tccttctgct 480
acgtcccttc ggccctcaat ccagecgacc ttctttcccg cgccctgctg ccggtcttgc 540
ggcctcttcc gcgtcttcgc cttegccttc agacgagtcg gatctccctt tgggccgcct 600
ccccgcc 607

<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 弗林蛋白酶共有序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可為任何天然發生胺基酸

<400> 265
Arg Xaa Xaa Arg
1

<210> 266
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 266
Ser Gly Ser Gly
1

<210> 267
<211> 4320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b3.CD8a.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 267
tgaaagaccc cacctgtagg ttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttgtaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg cgcccgagac tgtggcttct 420
gctcgccgcg caactgactg tcctgcacgg aaacagcgtg ctgcagcaga caccggccta 480
catcaaagtg cagaccaaca agatggtcac gctgtcctgc gaggccaaga ttccctctc 540
caacatgcgg atctattggt tgcggcagag acaggcgcct tcctcggact cccaccatga 600
gttcttggcc ctgtgggact ccgccaaggg aactattcac ggccaagaag tggaacagga 660
gaagatcgcc gtgtttcgcg atgcctcccg ctttatactg aatctgacct ccgtgaagcc 720
cgaagatagc gggatctact ttgcatgat tgtgggctca cccgaactga ctttcgggaa 780
gggcactcag ctgagcgtgg tggacttcct cccactacc gcccaacca ctaagaagtc 840

aacctgaag aagcgggttt gcagactccc acggccggaa acgcagaagg gtccgctgtg	900
ttccccgatc accttggggc tccttgtggc tggagtgtgt gtcccttctgg tgtcccttgg	960
cgtcgccatt cacctctgct gccggagaag gagggccaga ctgaggttca tgaagcagtt	1020
ctacaagcgg gccaagagat ctggcagcgg cgccaccaat ttcagcctgc tgaacaggc	1080
cggcgacgtg gaagagaacc ctggcccat ggcgcttccc gtgaccgcac tcctgttgcc	1140
ccttgccctg ctgttgacg ccgcacgacc ttcccaattc cgggtgtccc ctctggatcg	1200
cacctggaac ctcggggaaa cgggtggagct caagtgtcaa gtccctctgt cgaacccgac	1260
cagcggatgc agctggctgt tccagccgag aggagctgcc gcctcaccca cttcctcct	1320
gtacttgagc cagaacaagc cgaaggccgc tgagggtctg gacaccagc gcttctcggg	1380
caaacggctg ggagacactt ttgtgtgac tctctccgac ttccggcggg agaacgaggg	1440
ctactacttc tgctctgcgc tctccaattc aatcatgtac ttctcacact tcgtgccggt	1500
gttcctgcct gccaagccca ccaactactc ggccaccaga cctccaactc ccgtcccac	1560
catcgctcc caaccccttt cgtgcgccc tgaagcgtgt cggcctgtgt ctggaggagc	1620
cgtgcatacc cgcggtctgg acttcgcgtg cgacatctac atttgggccc ctttggctgg	1680
cacctgtgga gtgctgtcc tgtcccttgt gatcacctg tactgcaacc accggaatag	1740
gcggagagtc tgcaagtgtc cgcggcctgt cgtgaagtca ggagataagc cgagcctgtc	1800
cgcacgttac gtgcgggcca agagatctgg cagcggcgag ggccagaggca gcctgtgtac	1860
ctgcggcgac gtggaggaga accccggccc catggactct tggaccttct gctgcgtgag	1920
cctgtgcata ctggtggcca agcacacaga cgccggcgtg atccagtccc ctaggcacga	1980
ggtgaccgag atgggccagg aggtgacact gcgctgtaag ccaatctctg gccacaacag	2040
cctgttttgg tatagggaga ccatgatgcg cggcctggag ctgctgatct acttcaataa	2100
caatgtgccc atcgacgatt ccggcatgcc tgaggatcgg ttttctgcca agatgcccaa	2160
tgccagcttc tccacactga agatccagcc tagcgagcca agagactccg ccgtgtattt	2220
ttgcgcctct agcccaggca gcaccgatac acagtacttc ggaccaggaa ccaggctgac	2280
agtgtgtgag gacctgaaga acgtgttccc ccctgaggtg gccgtgtttg agccctctga	2340
ggccgagatc agccacaccc agaaggccac cctggtgtgc ctggcaaccg gcttctatcc	2400
tgatcacgtg gagctgtcct ggtgggtgaa cggcaaggag gtgcacagcg gcgtgtccac	2460
agaccacag cccctgaagg agcagccagc cctgaatgat agccggtatt gcctgtcctc	2520

tgggctgaga	gtgtccgcc	cttttggca	gaacccccgg	aatcacttca	gatgtcaggt	2580
gcagttttac	ggcctgtccg	agaacgatga	gtggaccag	gaccgggcca	agcctgtgac	2640
acagatcgtg	tctgccgagg	catggggaag	agcagactgt	ggcttcacct	ctgagagcta	2700
ccagcagggc	gtgctgagcg	ccaccatcct	gtatgagatc	ctgctgggca	aggccacact	2760
gtacgccgtc	ctggctctccg	ctctgggtgct	gatggcaatg	gtcaaaagaa	aagatagtgc	2820
gggacggggc	aagagatctg	gcagcggcca	gtgcaccaac	tacgccctgc	tgaagctggc	2880
cggcgacgtg	gagagcaacc	ccggccccc	ggagaagaat	ccccctggctg	ccccctgct	2940
gatcctgtgg	tttcacctgg	actgcgtgtc	ctctatcctg	aatgtggaac	agagcccaca	3000
gagcctgcac	gtgcaggagg	gcgactccac	caacttcaca	tgtctttttc	ctagctccaa	3060
cttctacgcc	ctgcactggt	acagaaagga	gaccgcaaag	tccccagagg	ccctgttcgt	3120
gatgacactg	aacggcgatg	agaagaagaa	gggccgcctc	agcgccaccc	tgaatacaaa	3180
ggagggctac	tcctatctgt	acatcaaggg	ctcccagcct	gaggactctg	ccacctatct	3240
gtgcgccctg	tacaacaata	acgatatgcg	gtttggcgcc	ggcaccagac	tgacagtga	3300
gccaacatc	cagaatccag	accccgccgt	gtatcagctg	cgggacagca	agtctagcga	3360
taagagcgtg	tgcctgttca	ccgactttga	ttctcagaca	aacgtgagcc	agtccaagga	3420
cagcgacgtg	tacatcaccg	acaagacagt	gctggatatg	agaagcatgg	acttcaagtc	3480
taacagcgcc	gtggcctggt	ccaataagtc	tgatttcgcc	tgcgccaatg	cttttaataa	3540
ctccatcatc	cccagagata	ctttctttcc	ttctccagag	tcctcttgtg	acgtgaagct	3600
ggtggagaag	tccttcgaga	ccgatacaaa	cctgaatttt	cagaacctga	gcgtgatcgg	3660
cttcaggatc	ctgctgtctg	aggtggcccg	ctttaatctg	ctgatgaccc	tgaggctgtg	3720
gagctcctga	accggtccgg	agcatcttac	cgccatttat	accataattt	gttctgtttt	3780
tcttgatttg	ggtatacatt	taaatgttaa	taaaacaaaa	tgggtggggca	atcatttaca	3840
ttttttggga	tatgtaatta	ctagttcagg	tgtattgcc	caagacaaac	ttgttaagaa	3900
actttcccgt	tatttacgct	ctgttcctgt	taatcaacct	ctggattaca	aaatttgtga	3960
aagattgact	gatattctta	actttgttgc	tcctttttacg	ctgtgtggat	ttgctgcttt	4020
attgcctctg	tatcttgcta	ttgcttcccg	tacggctttc	gttttctcct	ccttgtataa	4080
atcctggttg	ctgtctcttt	ttgaggagtt	gtggcccgtt	gtccgtcaac	gtggcgtggt	4140
gtgctctgtg	tttgcgtgacg	caacccccac	tggctggggc	attgccacca	cctgtcaact	4200
cctttctggg	actttcgctt	tccccctccc	gatcgccacg	gcagaactca	tgcgcgcctg	4260

ccttgcccg tgctggacag gggctaggtt gctgggcact gataattccg tgggtgtgtc 4320

<210> 268
<211> 1110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b3.CD8a.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 268

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe
195 200 205

Tyr Lys Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
210 215 220

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu
225 230 235 240

Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala
245 250 255

Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu
260 265 270

Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr
275 280 285

Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro
290 295 300

Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly
305 310 315 320

Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val
325 330 335

Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys
340 345 350

Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val
355 360 365

Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
370 375 380

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
385 390 395 400

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
405 410 415

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
420 425 430

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
435 440 445

Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys
450 455 460

Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
485 490 495

Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu
500 505 510

Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu
515 520 525

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
530 535 540

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu
545 550 555 560

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly
565 570 575

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
580 585 590

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
595 600 605

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
610 615 620

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
第 176 頁

625					630					635					640
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys
				645					650					655	
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu
			660					665					670		
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr
		675					680					685			
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr
	690					695					700				
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro
705					710					715					720
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn
				725					730					735	
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser
			740					745					750		
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr
		755					760					765			
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly
	770					775					780				
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala
785					790					795					800
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser
				805					810					815	
Gly	Gln	Cys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu
			820					825					830		
Ser	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu
		835					840					845			
Ile	Leu	Trp	Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu
	850					855					860				

Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe
865 870 875 880

Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg
885 890 895

Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn
900 905 910

Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys
915 920 925

Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser
930 935 940

Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly
945 950 955 960

Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro
965 970 975

Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
980 985 990

Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
995 1000 1005

Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
1010 1015 1020

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser
1025 1030 1035

Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu
1040 1045 1050

Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu
1055 1060 1065

Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn
1070 1075 1080

Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
1085 1090 1095

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1100 1105 1110

<210> 269
<211> 4314
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b1(S19).CD8a.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 269
tgaaagacc cacctgtagg ttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttgaaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgttctcgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cgcccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gaattcggcc tgagctggct 420
gttcctggtg gccatcctga agggcgtgca gtgcctgcag cagacaccgg cctacatcaa 480
agtgcagacc aacaagatgg tcatgctgtc ctgcgaggcc aagatttccc tctccaacat 540
gcggatctat tggttgcggc agagacaggc gccttctctg gactcccacc atgagttctt 600
ggccctgtgg gactccgcca agggaactat tcacggcgaa gaagtggaac aggagaagat 660
cgccgtgttt cgcgatgcct cccgctttat actgaatctg acctccgtga agcccgaaga 720
tagcgggatc tacttttgca tgattgtggg ctacccgaa ctgaccttcg ggaagggcac 780
tcagctgagc gtggtggact tcttccccac taccgcccac ccactaaga agtcaaccct 840
gaagaagcgg gtgtgcagac tcccacggcc ggaaacgcag aagggtccgc tgtgttcccc 900
gatcacctg gggtctcttg tggctggagt gctggtcctt ctggtgtccc ttggcgctgc 960
cattcacctc tgctgccgga gaaggagggc cagactgagg ttcataagc agttctacaa 1020
gcgggccaag agatctggca gcggcgccac caatttcagc ctgctgaaac aggccggcga 1080
cgtggaagag aaccctggcc ccatggcgct tcccgtagc gcactcctgt tgccccctgc 1140
cctgctgttg cagccgcac gaccttccca attccgggtg tccccctctg atcgcacctg 1200

gaacctcggg	gaaacggtgg	agctcaagtg	tcaagtcctc	ctgtcgaacc	cgaccagcgg	1260
atgcagctgg	ctgttccagc	cgagaggagc	tgccgcctca	cccaccttcc	tcctgtactt	1320
gagccagaac	aagccgaagg	ccgctgaggg	tctggacacc	cagcgcttct	cgggcaaacg	1380
gctgggagac	acttttgtgc	tgactctctc	cgacttccgg	cgggagaacg	agggctacta	1440
cttctgctct	gcgctctcca	attcaatcat	gtactttctc	cacttcgtgc	cgggtgttct	1500
gcctgccaag	cccaccacta	ctccggcacc	cagacctcca	actcccgcct	ccaccatcgc	1560
gtcccaaccc	ctttcgtgc	gccctgaagc	gtgtcggcct	gctgctggag	gagccgtgca	1620
taccgcggt	ctggacttgc	cgtgcgacat	ctacatttgg	gcccccttgg	ctggcacctg	1680
tggagtgtg	ctcctgtccc	ttgtgatcac	cctgtactgc	aaccaccgga	ataggcggag	1740
agtctgcaag	tgtccgcggc	ctgtcgtgaa	gtcaggagat	aagccgagcc	tgtccgcacg	1800
ctacgtgcgg	gccaagagat	ctggcagcgg	cgagggcaga	ggcagcctgc	tgacctgcgg	1860
cgacgtggag	gagaaccccc	gccccatgga	ctcttggacc	ttctgctgcg	tgagcctgtg	1920
catcctggtg	gccaagcaca	cagacgccgg	cgtgatccag	tcccctaggc	acgaggtgac	1980
cgagatgggc	caggaggtga	cactgcgctg	taagccaatc	tctggccaca	acagcctgtt	2040
ttggtatagg	gagacatga	tgcgcggcct	ggagctgctg	atctacttca	ataacaatgt	2100
gccccatcac	gattccggca	tgcctgagga	tcggttttct	gccaagatgc	ccaatgccag	2160
cttctccaca	ctgaagatcc	agcctagcga	gccaagagac	tccgccgtgt	atttttgcgc	2220
ctctagccca	ggcagcaccg	atacacagta	cttcggacca	ggaaccaggc	tgacagtgtt	2280
ggaggacctg	aagaacgtgt	tccccctga	ggtggccgtg	tttgagccct	ctgaggccga	2340
gatcagccac	accagaaggg	ccacctggt	gtgcctggca	accggcttct	atcctgatca	2400
cgtggagctg	tcctggtggg	tgaacggcaa	ggaggtgcac	agcggcgtgt	ccacagaccc	2460
acagccccctg	aaggagcagc	cagccctgaa	tgatagccgg	tattgcctgt	cctctcggt	2520
gagagtgtcc	gccacctttt	ggcagaaccc	ccggaatcac	ttcagatgtc	aggtgcagtt	2580
ttacggcctg	tccgagaacg	atgagtggac	ccaggaccgg	gccaagcctg	tgacacagat	2640
cgtgtctgcc	gaggcatggg	gaagagcaga	ctgtggcttc	acctctgaga	gctaccagca	2700
gggcgtgctg	agcggccacca	tcctgtatga	gatcctgctg	ggcaaggcca	cactgtacgc	2760
cgtcctggtc	tccgctctgg	tgctgatggc	aatggtcaaa	agaaaagata	gtcggggacg	2820
ggccaagaga	tctggcagcg	gccagtgcac	caactacgcc	ctgctgaagc	tggccggcga	2880

cgtggagagc aaccccggcc ccatggagaa gaatcccctg gctgcccccc tgctgatcct	2940
gtggtttcac ctggactgcg tgtcctctat cctgaatgtg gaacagagcc cacagagcct	3000
gcacgtgcag gagggcgact ccaccaactt cacatgctct tttcctagct ccaacttcta	3060
cgccctgcac tggtagagaa aggagaccgc aaagtcccca gaggccctgt tcgtgatgac	3120
actgaacggc gatgagaaga agaaggggcg catcagcgcc accctgaata caaaggaggg	3180
ctactcctat ctgtacatca agggctccca gcctgaggac tctgccacct atctgtgcgc	3240
cctgtacaac aataacgata tgcggtttgg cgccggcacc agactgacag tgaagccaaa	3300
catccagaat ccagaccccg ccgtgtatca gctgcgggac agcaagtcta gcgataagag	3360
cgtgtgcctg ttcaccgact ttgattctca gacaaacgtg agccagtcca aggacagcga	3420
cgtgtacatc accgacaaga cagtgtctga tatgagaagc atggacttca agtctaacag	3480
cgccgtggcc tggccaata agtctgattt cgccctgcgc aatgccttta ataactccat	3540
catccccgag gataccttct ttccttctcc agagtcctct tgtgacgtga agctggtgga	3600
gaagtctttc gagaccgata caaacctgaa ttttcagaac ctgagcgtga tcggcttcag	3660
gatcctgctg ctgaaggtgg ccggctttta tctgctgatg accctgaggc tgttgagctc	3720
ctgaaccggt ccggagcacc ttaccgccat ttatacccat atttgttctg tttttcttga	3780
tttgggtata catttaaag ttaataaaac aaaatggtgg ggcaatcatt tacatTTTT	3840
gggatatgta attactagtt caggtgtatt gccacaagac aaacttggtta agaaactttc	3900
ccgttatTTA cgctctgttc ctgttaatca acctctggat tacaaaattt gtgaaagatt	3960
gactgatatt cttaactttg ttgctccttt tacgctgtgt ggatttgctg ctttattgcc	4020
tctgtatctt gctattgctt cccgtacggc tttcgTTTT tcctccttgt ataaatcctg	4080
gttgctgtct ctttttgagg agttgtggcc cgttgTccgt caacgtggcg tgggtgtgctc	4140
tgtgtttgct gacgcaacct ccaactggctg gggcattgcc accacctgtc aactcctttc	4200
tgggactttc gttttcccc tcccgatcgc caccgcagaa ctcatcgccg cctgccttgc	4260
ccgctgctgg acaggggcta ggttgctggg cactgataat tccgtggtgt tgtc	4314

- <210> 270
- <211> 1108
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> CD8b1(S19).CD8a.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 270

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn
20 25 30

Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met
35 40 45

Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His
50 55 60

His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly
65 70 75 80

Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg
85 90 95

Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr
100 105 110

Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys
130 135 140

Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr
145 150 155 160

Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala
165 170 175

Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys
180 185 190

Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys
195 200 205

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Ala	Leu	Pro	Val	
225					230					235					240	
Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	His	Ala	Ala	Arg	Pro	
				245					250					255		
Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp	Arg	Thr	Trp	Asn	Leu	Gly	Glu	
			260					265					270			
Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser	Asn	Pro	Thr	Ser	Gly	
		275					280					285				
Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Thr	Phe	
	290					295					300					
Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala	Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	
305					310					315					320	
Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp	Thr	Phe	Val	Leu	Thr	
				325					330					335		
Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Ser	Ala	
			340					345					350			
Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	
		355					360					365				
Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	
	370					375					380					
Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	
385					390					395				400		
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	
				405					410					415		
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	
			420					425					430			
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Arg	Arg	
		435					440					445				

Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser
450 455 460

Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
485 490 495

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
500 505 510

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
515 520 525

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
530 535 540

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
545 550 555 560

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
565 570 575

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
580 585 590

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
595 600 605

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
610 615 620

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
625 630 635 640

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
645 650 655

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
660 665 670

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

675					680					685						
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	
690					695					700						
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	
705					710					715					720	
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	
725					730					735						
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	
740					745					750						
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	
755					760					765						
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	
770					775					780						
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	
785					790					795					800	
Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	
805					810					815						
Cys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn	
820					825					830						
Pro	Gly	Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	
835					840					845						
Trp	Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	
850					855					860						
Pro	Gln	Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	
865					870					875					880	
Ser	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	
885					890					895						
Thr	Ala	Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	
900					905					910						

Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly
915 920 925

Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr
930 935 940

Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly
945 950 955 960

Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
965 970 975

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
980 985 990

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
995 1000 1005

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
1010 1015 1020

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe
1025 1030 1035

Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
1040 1045 1050

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu
1055 1060 1065

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
1070 1075 1080

Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
1085 1090 1095

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1100 1105

<210> 271
<211> 4428
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8b4.CD8a.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 271

tgaaagaccc	cacctgtagg	tttggcaagc	tagcttaagt	aacgccat	ttt	tgcaaggcat	60
ggaaaataca	taactgagaa	tagagaagtt	cagatcaagg	ttaggaacag	agagacagca		120
gaatatgggc	caaacaggat	atctgttgta	agcagttcct	gccccggctc	agggccaaga		180
acagatggtc	cccagatgcg	gtcccgccct	cagcagtttc	tagagaacca	tcagatgttt		240
ccagggtgcc	ccaaggacct	gaaaatgacc	ctgtgcctta	tttgaactaa	ccaatcagtt		300
cgcttctcgc	ttctgttcgc	gcgtttctgc	tccccgagct	caataaaaga	gccacaacc		360
cctcactcag	cggccgcccc	gggtcgacgc	taccaccatg	cggccgagac	tgtggcttct		420
gctcgccgcg	caactgactg	tcctgcacgg	aaacagcgtg	ctgcagcaga	caccggccta		480
catcaaagtg	cagaccaaca	agatggtcac	gctgtcctgc	gaggccaaga	tttccctctc		540
caacatgcgg	atctattggt	tgcggcagag	acaggcgccct	tcctcggact	cccaccatga		600
gttcttggcc	ctgtgggact	ccgccaaggg	aactattcac	ggcgaagaag	tggaacagga		660
gaagatcgcc	gtgtttcgcg	atgcctcccc	ctttatactg	aatctgacct	ccgtgaagcc		720
cgaagatagc	gggatctact	tttgcattat	tgtgggctca	cccgaactga	ccttcgggaa		780
gggcactcag	ctgagcgtgg	tggacttcct	ccccactacc	gcccaccca	ctaagaagtc		840
aacctgaag	aagcgggttt	gcagactccc	acggccggaa	acgcagaagg	gtccgctgtg		900
ttccccgatc	accttggggc	tccttgtggc	tggagtgtct	gtccttcttg	tgtcccttgg		960
cgtcgccatt	cacctctgct	gccggagaag	gagggccaga	ctgaggttca	tgaagcagaa		1020
gttcaacata	gtctgcctga	agatttccgg	gttcaactact	tgtctgtgct	tccaaatact		1080
ccagatttca	cgagaatatg	ggttcgggtg	gttgctccaa	aaagacatcg	gtcaacgggc		1140
caagagatct	ggcagcggcg	ccaccaat	ttt	cagcctgctg	aaacaggccg	gcgacgtgga	1200
agagaaccct	ggcccatagg	cgtttcccg	gaccgcactc	ctgttgcccc	ttgccctgct		1260
gttgacgccc	gcacgacctt	cccaattccg	ggtgtccctt	ctggatcgca	cctggaacct		1320
cggggaaacg	gtggagctca	agtgtcaagt	cctcctgtcg	aaccgacca	gcggatgcag		1380
ctggctgttc	cagccgagag	gagctgccgc	ctcaccacc	ttcctcctgt	acttgagcca		1440
gaacaagccg	aaggccgctg	agggtctgga	caccagcgc	ttctcgggca	aacggctggg		1500
agacactttt	gtgctgactc	tctccgactt	ccggcgggag	aacgagggt	actacttctg		1560

ctctgcgctc	tccaattcaa	tcatgtactt	ctcacacttc	gtgccggtgt	tcctgcctgc	1620
caagcccacc	actactccgg	cacccagacc	tccaactccc	gtcccccacca	tcgcgtccca	1680
acccctttcg	ctgcgccctg	aagcgtgtcg	gcctgctgct	ggaggagccg	tgcatacccg	1740
cggctctggac	ttcgcgtgcg	acatctacat	ttggggccct	ttggctggca	cctgttgagt	1800
gctgctcctg	tcccttgtga	tcacctgtga	ctgcaaccac	cggaataggc	ggagagtctg	1860
caagtgtccg	cggcctgtcg	tgaagtcagg	agataagccg	agcctgtccg	cacgctacgt	1920
gcggggccaag	agatctggca	gcggcgaggg	cagaggcagc	ctgctgacct	gcggcgacgt	1980
ggaggagAAC	cccgggccca	tggactcttg	gaccttctgc	tgcgtgagcc	tgtgcatcct	2040
ggtggccaag	cacacagacg	ccggcgatg	ccagtcacct	aggcacgagg	tgaccgagat	2100
gggccaggag	gtgacactgc	gctgtaagcc	aatctctggc	cacaacagcc	tgttttggta	2160
tagggagacc	atgatgcgcg	gcctggagct	gctgatctac	ttcaataaca	atgtgcccat	2220
cgacgattcc	ggcatgcctg	aggatcggtt	ttctgccaaG	atgcccaatg	ccagcttctc	2280
cacactgaag	atccagccta	gcgagccaag	agactccgcc	gtgtatTTTT	gcgcctctag	2340
cccaggcagc	accgatacac	agtacttcgg	accaggaacc	aggctgacag	tgctggagga	2400
cctgaagaac	gtgttccccc	ctgaggtggc	cgtgtttgag	ccctctgagg	ccgagatcag	2460
ccacaccag	aaggccaccc	tgggtgtgct	ggcaaccggc	ttctatcctg	atcacgtgga	2520
gctgtcctgg	tgggtgaacg	gcaaggaggt	gcacagcggc	gtgtccacag	accacagcc	2580
cctgaaggag	cagccagccc	tgaatgatag	ccggtattgc	ctgtcctctc	ggctgagagt	2640
gtccgccacc	ttttggcaga	acccccggaa	tcacttcaga	tgtcaggtgc	agttttacgg	2700
cctgtccgag	aacgatgagt	ggaccagga	ccggggccaag	cctgtgacac	agatcgtgtc	2760
tgccgaggca	tggggaagag	cagactgtgg	cttcacctct	gagagctacc	agcagggcgt	2820
gctgagcgcc	accatcctgt	atgagatcct	gctgggcaag	gccacactgt	acgccgtcct	2880
ggtctccgct	ctgggtctga	tggcaatggt	caaaagaaaa	gatagtcggg	gacggggcca	2940
gagatctggc	agcggccagt	gcaccaacta	cgccctgctg	aagctggccg	gcgacgtgga	3000
gagcaacccc	ggccccatgg	agaagaatcc	cctggctgcc	ccctgctga	tcctgtggtt	3060
tcacctggac	tgcgtgtcct	ctatcctgaa	tgtggaacag	agcccacaga	gcctgcacgt	3120
gcaggagggc	gactccacca	acttcacatg	ctcttttctt	agctccaact	tctacgccct	3180
gcactggtac	agaaaggaga	ccgcaaagtc	cccagaggcc	ctgttcgtga	tgacactgaa	3240

cggcgatgag aagaagaagg gccgcatcag cgccaccctg aatacaaagg agggctactc 3300
ctatctgtac atcaagggtt cccagcctga ggactctgcc acctatctgt gcgccctgta 3360
caacaataac gatatgcgtt ttggcgccgg caccagactg acagtgaagc caaacatcca 3420
gaatccagac cccgccgtgt atcagctgcg ggacagcaag tctagcgata agagcgtgtg 3480
cctgttcacc gactttgatt ctcagacaaa cgtgagccag tccaaggaca gcgacgtgta 3540
catcaccgac aagacagtgc tggatatgag aagcatggac ttcaagtcta acagcgccgt 3600
ggcctgggtcc aataagtctg atttcgcctg cgccaatgcc ttttaataact ccatcatccc 3660
cgaggatacc ttctttcctt ctccagagtc ctcttgtgac gtgaagctgg tggagaagtc 3720
tttcgagacc gatacaaacc tgaattttca gaacctgagc gtgatcggct tcaggatcct 3780
gctgctgaag gtggccggct ttaatctgct gatgacctg aggcctgtgga gctcctgaac 3840
cgggccggag catcttaccg ccattttatac ccatatttgt tctgtttttc ttgatttggg 3900
tatacattta aatgttaata aaacaaaatg gtggggcaat catttacatt ttttgggata 3960
tgtaattact agttcaggtg tattgccaca agacaaactt gttaagaaac tttcccgtaa 4020
tttacgctct gttcctgtta atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa gattgactga 4080
tattcttaac tttgttgctc cttttacgct gtgtggattt gctgctttat tgcctctgta 4140
tcttgcattt gcttcccgta cggttttcgt tttctcctcc ttgtataaat cctggttgct 4200
gtctcttttt gaggagtgtt ggcccgttgt ccgtcaacgt ggcggtggtgt gctctgtgtt 4260
tgctgacgca acccccactg gctggggcat tgccaccacc tgtcaactcc tttctgggac 4320
tttcgctttc cccctcccgga tcgccacggc agaactcadc gccgcctgcc ttgcccgtg 4380
ctggacaggg gctaggttgc tgggcactga taattccgtg gtgtttgtc 4428

<210> 272
<211> 1146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b4.CD8a.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 272

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys
195 200 205

Phe Asn Ile Val Cys Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys
210 215 220

Phe Gln Ile Leu Gln Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu
225 230 235 240

Gln Lys Asp Ile Gly Gln Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr
245 250 255

Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
260 265 270

Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
275 280 285

Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg
290 295 300

Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu
305 310 315 320

Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala
325 330 335

Ala Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys
340 345 350

Ala Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly
355 360 365

Asp Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly
370 375 380

Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His
385 390 395 400

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
405 410 415

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
420 425 430

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
435 440 445

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
450 455 460

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
465 470 475 480

His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys
485 490 495

Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg
500 505 510

Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val
515 520 525

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser
530 535 540

Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser
545 550 555 560

Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys
565 570 575

Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met
580 585 590

Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile
595 600 605

Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn
610 615 620

Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser
625 630 635 640

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr
645 650 655

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
660 665 670

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
675 680 685

His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
690 695 700

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser

705					710					715					720
Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn
				725					730					735	
Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe
			740					745					750		
Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly
		755					760					765			
Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr
	770					775					780				
Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr
785					790					795					800
Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu
				805					810					815	
Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu
			820					825					830		
Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys
		835					840					845			
Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Cys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala
	850					855					860				
Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala
865					870					875				880	
Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile
				885					890					895	
Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp
		900						905					910		
Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu
		915					920					925			
His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala	Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val
	930					935					940				

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr
945 950 955 960

Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln
965 970 975

Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp
980 985 990

Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln
995 1000 1005

Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
1010 1015 1020

Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn
1025 1030 1035

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
1040 1045 1050

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
1055 1060 1065

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
1070 1075 1080

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
1085 1090 1095

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
1100 1105 1110

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
1115 1120 1125

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
1130 1135 1140

Trp Ser Ser
1145

<210> 273
<211> 4308
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b1(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 273
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccatit tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gaattcggcc tgagctggct 420
gttcctggtg gccatcctga agggcggtgca gtgcctgcag cagacaccgg cctacatcaa 480
agtgcagacc aacaagatgg tcatgctgtc ctgcgaggcc aagatttccc tctccaacat 540
gcggatctat tggttgcggc agagacaggc gccttctctg gactcccacc atgagttctt 600
ggccctgtgg gactccgcca agggaactat tcacggcgaa gaagtggaaac aggagaagat 660
cgccgtgttt cgcgatgcct cccgctttat actgaatctg acctccgtga agcccgaaga 720
tagcgggatc tacttttgca tgattgtggg ctaccccgaa ctgaccttcg ggaagggcac 780
tcagctgagc gtggtggact tcctccccac taccgcccac ccactaaga agtcaaccct 840
gaagaagcgg gtttgcagac tcccacggcc ggaaacgcag aagggtccgc tgtgttcccc 900
gatcacctg gggtctcttg ttgctggagt gctggtcctt ctggtgtccc ttggcgctgc 960
cattcacctc tgctgccgga gaaggagggc cagactgagg ttcattgaagc agttctacaa 1020
gcgggccaag agatctggca gcggcgccac caatttcagc ctgctgaaac aggccggcga 1080
cgtggaagag aacctggcc ccatggagtt cggcctgagc ttgctgttcc tgggtggccat 1140
cctgaagggc gtgcagtgt cccaattccg ggtgtccctt ctggatcgca cctggaacct 1200
cggggaaacg gtggagctca agtgtcaagt cctcctgtcg aaccgacca gcgcatgcag 1260
ctggctgttc cagccgagag gagctgccgc ctacccacc ttctcctgt acttgagcca 1320
gaacaagccg aaggccgctg aggtcttga caccagcgc ttctcgggca aacggctggg 1380
agacactttt gtgctgactc tctccgactt ccggcgggag aacgagggt actacttctg 1440

ctctgcgctc	tccaattcaa	tcatgtactt	ctcacacttc	gtgccggtgt	tcctgcctgc	1500
caagcccacc	actactccgg	cacccagacc	tccaactccc	gtcccccacca	tcgcgtccca	1560
acccctttcg	ctgcgccctg	aagcgtgtcg	gcctgctgct	ggaggagccg	tgcatacccg	1620
cggctctggac	ttcgcgtgcg	acatctacat	ttggggccct	ttggctggca	cctgttgagt	1680
gctgctcctg	tcccttgtga	tcacctgta	ctgcaaccac	cggaataggc	ggagagtctg	1740
caagtgtccg	cggcctgtcg	tgaagtcagg	agataagccg	agcctgtccg	cacgctacgt	1800
gcggggccaag	agatctggca	gcggcgaggg	cagaggcagc	ctgctgacct	gcggcgacgt	1860
ggaggagAAC	cccgggccca	tggactcttg	gaccttctgc	tgctgagcc	tgtgcatcct	1920
ggtggccaag	cacacagacg	ccggcgtgat	ccagtcacct	aggcacgagg	tgaccgagat	1980
gggccaggag	gtgacactgc	gctgtaagcc	aatctctggc	cacaacagcc	tgttttggta	2040
tagggagacc	atgatgcgcg	gcctggagct	gctgatctac	ttcaataaca	atgtgcccat	2100
cgacgattcc	ggcatgcctg	aggatcggtt	ttctgccaaG	atgcccaatg	ccagcttctc	2160
cacactgaag	atccagccta	gcgagccaag	agactccgcc	gtgtatTTTT	gcgcctctag	2220
cccaggcagc	accgatacac	agtacttcgg	accaggaacc	aggctgacag	tgctggagga	2280
cctgaagaac	gtgttccccc	ctgaggtggc	cgtgtttgag	ccctctgagg	ccgagatcag	2340
ccacaccag	aaggccaccc	tgggtgtgcct	ggcaaccggc	ttctatcctg	atcacgtgga	2400
gctgtcctgg	tgggtgaacg	gcaaggaggt	gcacagcggc	gtgtccacag	accacagcc	2460
cctgaaggag	cagccagccc	tgaatgatag	ccggtattgc	ctgtcctctc	ggctgagagt	2520
gtccgccacc	ttttggcaga	acccccggaa	tcacttcaga	tgtcaggtgc	agttttacgg	2580
cctgtccgag	aacgatgagt	ggaccagga	ccggggccaag	cctgtgacac	agatcgtgtc	2640
tgccgaggca	tggggaagag	cagactgtgg	cttcacctct	gagagctacc	agcagggcgt	2700
gctgagcgcc	accatcctgt	atgagatcct	gctgggcaag	gccacactgt	acgccgtcct	2760
ggtctccgct	ctgggtctga	tggcaatggt	caaaagaaaa	gatagtcggg	gacggggcca	2820
gagatctggc	agcggccagt	gcaccaacta	cgccctgctg	aagctggccg	gcgacgtgga	2880
gagcaacccc	ggccccatgg	agaagaatcc	cctggctgcc	ccctgctga	tcctgtggtt	2940
tcacctggac	tgctgttctt	ctatcctgaa	tgtggaacag	agcccacaga	gcctgcacgt	3000
gcaggagggc	gactccacca	acttcacatg	ctcttttctt	agctccaact	tctacgccct	3060
gcactggtac	agaaaggaga	ccgcaaagtc	cccagaggcc	ctgttcgtga	tgacactgaa	3120

cggcgatgag aagaagaagg gccgcatcag cgccaccctg aatacaaagg agggctactc 3180
ctatctgtac atcaagggct cccagcctga ggactctgcc acctatctgt gcgccctgta 3240
caacaataac gatatgcggt ttggcgccgg caccagactg acagtgaagc caaacatcca 3300
gaatccagac cccgccgtgt atcagctgcg ggacagcaag tctagcgata agagcgtgtg 3360
cctgttcacc gactttgatt ctcagacaaa cgtgagccag tccaaggaca gcgacgtgta 3420
catcaccgac aagacagtgc tggatatgag aagcatggac ttcaagtcta acagcgccgt 3480
ggcctgggtcc aataagtctg atttcgcctg cgccaatgcc ttttaataact ccatcatccc 3540
cgaggatacc ttctttcctt ctccagagtc ctcttgtgac gtgaagctgg tggagaagtc 3600
tttcgagacc gatacaaacc tgaattttca gaacctgagc gtgatcggct tcaggatcct 3660
gctgctgaag gtggccggct ttaatctgct gatgacctg aggcctgtgga gctcctgaac 3720
cgggccggag catcttaccg ccattttatac ccatatttgt tctgtttttc ttgatttggg 3780
tatacattta aatgttaata aaacaaaatg gtggggcaat catttacatt ttttgggata 3840
tgtaattact agttcaggtg tattgccaca agacaaactt gttaagaaac tttcccgtaa 3900
tttacgctct gttcctgtta atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa gattgactga 3960
tattcttaac tttgttgctc cttttacgct gtgtggattt gctgctttat tgcctctgta 4020
tcttgcattt gcttcccgta cggttttctg tttctcctcc ttgtataaat cctggttgct 4080
gtctcttttt gaggagtgtt ggccccgttg cctgcaacgt ggcggtggtgt gctctgtgtt 4140
tgctgacgca acccccactg gctggggcat tgccaccacc tgtcaactcc tttctgggac 4200
tttcgctttc cccctcccgga tcgccacggc agaactcadc gccgcctgcc ttgcccgtg 4260
ctggacaggg gctaggttgc tgggcactga taattccgtg gtgtttgtc 4308

<210> 274
<211> 1106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b1(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 274

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn
20 25 30

Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met
35 40 45

Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His
50 55 60

His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly
65 70 75 80

Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg
85 90 95

Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr
100 105 110

Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys
130 135 140

Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr
145 150 155 160

Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala
165 170 175

Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys
180 185 190

Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe Tyr Lys
195 200 205

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
210 215 220

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Phe Gly Leu
225 230 235 240

Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val Gln Cys Ser Gln
245 250 255

Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val
260 265 270

Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser
275 280 285

Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu
290 295 300

Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln
305 310 315 320

Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser
325 330 335

Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser
340 345 350

Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala
355 360 365

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
370 375 380

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
385 390 395 400

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
405 410 415

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
420 425 430

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys
435 440 445

Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser
450 455 460

Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly
465 470 475 480

Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp
485 490 495

Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His
500 505 510

Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met
515 520 525

Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser
530 535 540

Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile
545 550 555 560

Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp
565 570 575

Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile
580 585 590

Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser
595 600 605

Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
610 615 620

Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
625 630 635 640

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
645 650 655

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
660 665 670

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
675 680 685

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
690 695 700

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe

705					710					715					720
Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr
				725					730					735	
Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp
			740					745					750		
Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val
		755					760					765			
Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu
	770					775					780				
Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg
785					790					795					800
Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Cys	Thr
				805					810					815	
Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn	Pro	Gly
			820					825					830		
Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe
		835					840					845			
His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln
	850					855					860				
Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe
865					870					875					880
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala
				885					890					895	
Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys
			900					905					910		
Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser
		915					920					925			
Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu
	930					935					940				

Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg
945 950 955 960

Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
965 970 975

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
980 985 990

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
995 1000 1005

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
1010 1015 1020

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
1025 1030 1035

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
1040 1045 1050

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser
1055 1060 1065

Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
1070 1075 1080

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
1085 1090 1095

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1100 1105

<210> 275
<211> 4416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b4(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 275
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccat t tgcaggcat 60

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gaattcggcc tgagctggct	420
gttcctggtg gccatcctga agggcgtagc gtgcctgcag cagacaccgg cctacatcaa	480
agtgcagacc aacaagatgg tcatgctgtc ctgcgaggcc aagatttccc tctccaacat	540
gcggatctat tggttgcggc agagacaggc gccttctctg gactcccacc atgagttctt	600
ggccctgtgg gactccgcca agggaactat tcacggcgaa gaagtggaac aggagaagat	660
cgccgtgttt cgcgatgcct cccgctttat actgaatctg acctccgtga agcccgaaga	720
tagcgggatc tacttttgca tgattgtggg ctcacccgaa ctgaccttcg ggaagggcac	780
tcagctgagc gtggtggact tcctccccac taccgcccac ccactaaga agtcaaccct	840
gaagaagcgg gtttgagac tcccacggcc ggaaacgcag aagggtccgc tgtgttcccc	900
gatcacctg gggctccttg tggttgaggt gctggtcctt ctggtgtccc ttggcgctgc	960
cattcacctc tgctgccgga gaaggagggc cagactgagg ttcatgaagc agaagttcaa	1020
catagtctgc ctgaagattt ccgggttcac tacttgctgc tgcttccaaa tactccagat	1080
ttcacgagaa tatgggttcg gtgtgttgct caaaaagac atcgggtcaac gggccaagag	1140
atctggcagc ggcgccacca atttcagcct gctgaaacag gccggcgacg tggaagagaa	1200
ccctggcccc atggagttcg gcctgagctg gctgttccctg gtggccatcc tgaagggcgt	1260
gcagtgtccc caattccggg tgccccctct ggatcgcacc tggaacctcg gggaaacggt	1320
ggagctcaag tgtcaagtc tctgtcgaa cccgaccagc ggatgcagct ggctgttcca	1380
gccgagagga gctgccgct caccacctt cctcctgtac ttgagccaga acaagccgaa	1440
ggccgctgag ggtctggaca cccagcgctt ctggggcaaa cggctgggag acacttttgt	1500
gctgactctc tccgacttcc ggccgggagaa cgagggtac tacttctgct ctgcgctctc	1560
caattcaatc atgtacttct cacacttcgt gccggtgttc ctgcctgcca agcccaccac	1620
tactccggca cccagacctc caactccgc tcccaccatc gcgtcccaac ccttttcgt	1680
gcgccctgaa gcgtgtcggc ctgctgctgg aggagccgtg catacccgcg gtctggactt	1740
cgcgtgcgac atctacattt gggccccctt ggctggcacc tgtggagtgc tgctcctgtc	1800

ccttgtgatc	accctgtact	gcaaccaccg	gaataggcgg	agagtctgca	agtgtccgcg	1860
gcctgtcgtg	aagtcaggag	ataagccgag	cctgtccgca	cgctacgtgc	gggccaaagag	1920
atctggcagc	ggcgagggca	gaggcagcct	gctgacctgc	ggcgacgtgg	aggagaaccc	1980
cggcccatg	gactcttggg	ccttctgctg	cgtgagcctg	tgcatcctgg	tggccaagca	2040
cacagacgcc	ggcgtgatcc	agtcccctag	gcacgaggtg	accgagatgg	gccaggaggt	2100
gacactgcg	tgtaagccaa	tctctggcca	caacagcctg	ttttggtata	gggagaccat	2160
gatgcgcggc	ctggagctgc	tgatctactt	caataacaat	gtgcccacgc	acgattccgg	2220
catgcctgag	gatcggtttt	ctgccaagat	gcccattgcc	agcttctcca	cactgaagat	2280
ccagcctagc	gagccaagag	actccgccgt	gtatTTTTgc	gcctctagcc	caggcagcac	2340
cgatacacag	tacttcggac	caggaaccag	gctgacagtg	ctggaggacc	tgaagaacgt	2400
gttccccct	gaggtggccg	tgtttgagcc	ctctgaggcc	gagatcagcc	acaccagaa	2460
ggccaccctg	gtgtgcctgg	caaccggctt	ctatcctgat	cacgtggagc	tgtcctggtg	2520
ggtgaacggc	aaggaggtgc	acagcggcgt	gtccacagac	ccacagcccc	tgaaggagca	2580
gccagccctg	aatgatagcc	ggtattgcct	gtcctctcgg	ctgagagtgt	ccgccacctt	2640
ttggcagaac	ccccggaatc	acttcagatg	tcaggtgcag	ttttacggcc	tgtccgagaa	2700
cgatgagtgg	accagggacc	gggccaagcc	tgtgacacag	atcgtgtctg	ccgaggcatg	2760
gggaagagca	gactgtggct	tcacctctga	gagctaccag	cagggcgtgc	tgagcgccac	2820
catcctgtat	gagatcctgc	tgggcaaggc	cacactgtac	gccgtcctgg	tctccgtctt	2880
ggtgctgatg	gcaatggtea	aaagaaaaga	tagtcgggga	cgggccaaga	gatctggcag	2940
cggccagtgc	accaactacg	ccctgctgaa	gctggccggc	gacgtggaga	gcaaccccg	3000
cccatggag	aagaatcccc	tggttgcccc	cctgctgac	ctgtggtttc	acctggactg	3060
cgtgtcctct	atcctgaatg	tggaaacagag	cccacagagc	ctgcacgtgc	aggagggcga	3120
ctccaccaac	ttcacatgct	cttttccctag	ctccaacttc	tacgccctgc	actggtacag	3180
aaaggagacc	gcaaagtccc	cagaggccct	gttcgtgatg	acactgaacg	gcgatgagaa	3240
gaagaagggc	cgcatcagcg	ccacctgaa	tacaaaggag	ggctactcct	atctgtacat	3300
caagggtccc	cagcctgagg	actctgccac	ctatctgtgc	gccctgtaca	acaataacga	3360
tatgcggttt	ggcgccggca	ccagactgac	agtgaagcca	aacatccaga	atccagaccc	3420
cgccgtgtat	cagctgcggg	acagcaagtc	tagcgataag	agcgtgtgcc	tgttcaccga	3480

ctttgattct cagacaaacg tgagccagtc caaggacagc gacgtgtaca tcaccgacaa 3540
gacagtgcctg gatatgagaa gcatggactt caagtctaac agcgccgtgg cctgggtccaa 3600
taagtctgat ttgcctgcg ccaatgcctt taataactcc atcatccccg aggatacctt 3660
ctttccttct ccagagtcct cttgtgacgt gaagctgggtg gagaagtctt tcgagaccga 3720
tacaaacctg aattttcaga acctgagcgt gatcggttc aggatcctgc tgctgaaggt 3780
ggccggcttt aatctgctga tgacctgag gctgtggagc tcctgaaccg gtccggagca 3840
tcttaccgcc atttatacc atatttggtt tgtttttctt gatttgggta tacatttaaa 3900
tgtaataaaa acaaaatggt ggggcaatca ttacatttt ttgggatatg taattactag 3960
ttcaggtgta ttgccacaag acaaacttgt taagaaactt tcccgttatt tacgctctgt 4020
tcctgttaat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga ttgactgata ttcttaactt 4080
tgttgctcct ttacgctgt gtggatttgc tgccttattg cctctgtatc ttgctattgc 4140
ttcccgtagc gctttcgttt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt ctctttttga 4200
ggagtgtggt cccgttgctc gtcaacgtgg cgtgggtgtgc tctgtgtttg ctgacgcaac 4260
ccccactggc tggggcattg ccaccacctg tcaactcctt tctgggactt tcgctttccc 4320
cctcccgatc gccacggcag aactcatgc cgcctgcctt gcccgtgct ggacaggggc 4380
taggttgctg ggcactgata attccgtggt gttgtc 4416

<210> 276
<211> 1142
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b4(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 276

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn
20 25 30

Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met
35 40 45

Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His
50 55 60

His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly
65 70 75 80

Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg
85 90 95

Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr
100 105 110

Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys
130 135 140

Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr
145 150 155 160

Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala
165 170 175

Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys
180 185 190

Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys Phe Asn
195 200 205

Ile Val Cys Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys Phe Gln
210 215 220

Ile Leu Gln Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu Gln Lys
225 230 235 240

Asp Ile Gly Gln Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
245 250 255

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
260 265 270

Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
275 280 285

Gln Cys Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu
290 295 300

Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr
305 310 315 320

Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro
325 330 335

Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly
340 345 350

Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val
355 360 365

Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys
370 375 380

Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val
385 390 395 400

Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
405 410 415

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
420 425 430

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
435 440 445

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
450 455 460

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
465 470 475 480

Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys
485 490 495

Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
500 505 510

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
515 520 525

Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu
530 535 540

Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu
545 550 555 560

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
565 570 575

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu
580 585 590

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly
595 600 605

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
610 615 620

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
625 630 635 640

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
645 650 655

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
660 665 670

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
675 680 685

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
690 695 700

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
705 710 715 720

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
725 730 735

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

740																745																750															
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn																																
755																760																765															
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser																																
770																775																780															
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr																																
785																790																795															
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly																																
805																810																815															
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala																																
820																825																830															
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser																																
835																840																845															
Gly	Gln	Cys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu																																
850																855																860															
Ser	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu																																
865																870																875															
Ile	Leu	Trp	Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu																																
885																890																895															
Gln	Ser	Pro	Gln	Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe																																
900																905																910															
Thr	Cys	Ser	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg																																
915																920																925															
Lys	Glu	Thr	Ala	Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn																																
930																935																940															
Gly	Asp	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys																																
945																950																955															
Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser																																
965																970																975															

Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly
980 985 990

Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro
995 1000 1005

Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
1010 1015 1020

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
1025 1030 1035

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
1040 1045 1050

Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn
1055 1060 1065

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
1070 1075 1080

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
1085 1090 1095

Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
1100 1105 1110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
1115 1120 1125

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1130 1135 1140

<210> 277
<211> 4407
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b5(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 277
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gaattcggcc tgagctggct	420
gttcctggtg gccatcctga agggcgtgca gtgcctgcag cagacaccgg cctacatcaa	480
agtgcagacc aacaagatgg tcatgctgtc ctgcgaggcc aagatttccc tctccaacat	540
gcggatctat tggttgcggc agagacaggc gccttctctg gactcccacc atgagttctt	600
ggccctgtgg gactccgcca agggaactat tcacggcgaa gaagtggaac aggagaagat	660
cgccgtgttt cgcgatgcct cccgctttat actgaatctg acctccgtga agcccgaaga	720
tagcgggatc tacttttgca tgattgtggg ctaccccgaa ctgaccttcg ggaagggcac	780
tcagctgagc gtggtggact tcttccccac taccgcccac ccactaaga agtcaacct	840
gaagaagcgg gtttgagac tcccacggcc ggaaacgcag aagggtccgc tgtgttcccc	900
gatcacctg gggctccttg tggttgaggt gctggtcctt ctggtgtccc ttggcgctgc	960
cattcacctc tgctgccgga gaaggagggc cagactgagg ttcattgaagc agcctcaggg	1020
agaggggatc agtggcactt tegtccaca atgcctccat ggctactatt ccaacaccac	1080
cacctgcaa aagctgctga acccctggat cctgaaaacc cgggccaaga gatctggcag	1140
cggcgccacc aatttcagcc tgctgaaaca ggccggcgac gtggaagaga acctggccc	1200
catggagttc ggctgagct ggctgttctt ggtggccatc ctgaagggcg tgcagtgtc	1260
ccaattccgg gtgtccctc tggatcgcac ctggaacctc ggggaaacgg tggagctcaa	1320
gtgtcaagtc ctctgtcga acccgaccag cggatgcagc ttgctgttcc agccgagagg	1380
agctgccgcc tcaccacct tcttctgtga cttagaccag aacaagccga aggccgctga	1440
gggtctggac acccagcgt tctcgggcaa acggctggga gacacttttg tgctgactct	1500
ctccgacttc cggcgggaga acgagggcta ctacttctgc tctgcgtctt ccaattcaat	1560
catgtacttc tcacacttcg tgccggtgtt cctgcctgcc aagcccacca ctactccggc	1620
accagacct ccaactcccg ctcccacat cgcgtcccaa cccctttcgc tgcgccctga	1680
agcgtgtcgg cctgctgctg gaggagccgt gcataccgc ggtctggact tcgcgtgcga	1740
catctacatt tgggccccctt tggttggcac ctgtggagtg ctgctcctgt ccttgtgat	1800

cacctgtac tgcaaccacc ggaataggcg gagagtctgc aagtgtccgc ggcctgtcgt	1860
gaagtcagga gataagccga gcctgtccgc acgctacgtg cgggccaaga gatctggcag	1920
cggcgagggc agaggcagcc tgctgacctg cggcgacgtg gaggagaacc cgggccccat	1980
ggactcttgg accttctgct gcgtgagcct gtgcatcctg gtggccaagc acacagacgc	2040
cggcgtgac cagtccccta ggcacgaggt gaccgagatg ggccaggagg tgacactgcg	2100
ctgtaagcca atctctggcc acaacagcct gttttggtat agggagacca tgatgcgcgg	2160
cctggagctg ctgatctact tcaataacaa tgtgcccata gacgattccg gcatgcctga	2220
ggatcggttt tctgccaaga tgcccaatgc cagcttctcc aactgaaga tccagcctag	2280
cgagccaaga gactccgccg tgtatTTTTg cgctctagc ccaggcagca ccgatacaca	2340
gtacttcgga ccaggaacca ggctgacagt gctggaggac ctgaagaacg tgttcccccc	2400
tgaggtggcc gtgtttgagc cctctgaggc cgagatcagc cacaccaga aggccacct	2460
ggtgtgcctg gcaaccggct tctatcctga tcacgtggag ctgtcctggt gggatgaacgg	2520
caaggaggtg cacagcggcg tgtccacaga cccacagccc ctgaaggagc agccagccct	2580
gaatgatagc cggtaattgcc tgtcctctcg gctgagagtg tccgccacct tttggcagaa	2640
ccccggaat cacttcagat gtcaggtgca gttttacggc ctgtccgaga acgatgagtg	2700
gaccaggac cgggccaagc ctgtgacaca gatcgtgtct gccgaggcat ggggaagagc	2760
agactgtggc ttcacctctg agagctacca gcaggggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta	2820
tgagatcctg ctgggcaagg ccacactgta cgccgtcctg gtctccgctc tgggtgctgat	2880
ggcaatggtc aaaagaaaag atagtcgggg acgggccaag agatctggca gcggccagtg	2940
caccaactac gccctgctga agctggccgg cgacgtggag agcaaccccg gccccatgga	3000
gaagaatccc ctggtgccc cctgctgat cctgtggttt cactggact gcgtgtcctc	3060
tatcctgaat gtggaacaga gcccacagag cctgcacgtg caggagggcg actccaccaa	3120
cttcacatgc tcttttcta gctccaactt ctacgccctg cactggtaca gaaaggagac	3180
cgcaaagtcc ccagaggccc tgttcgtgat gacactgaac ggcgatgaga agaagaaggg	3240
ccgcatcagc gccacctga atacaaagga gggctactcc tatctgtaca tcaagggtc	3300
ccagcctgag gactctgcca cctatctgtg cgccctgtac aacaataacg atatgcggtt	3360
tggcgccggc accagactga cagtgaagcc aaacatccag aatccagacc ccgccgtgta	3420
tcagctgcgg gacagcaagt ctagegataa gagcgtgtgc ctgttcaccg actttgattc	3480

tcagacaaac gtgagccagt ccaaggacag cgacgtgtac atcaccgaca agacagtgct 3540
ggatatgaga agcatggact tcaagtctaa cagcgccgtg gcctgggtcca ataagtctga 3600
tttcgcctgc gccaatgcct ttaataactc catcatcccc gaggatacct tctttccttc 3660
tccagagtcc tcttgtgacg tgaagctggt ggagaagtct ttcgagaccg atacaaacct 3720
gaattttcag aacctgagcg tgatcggtt caggatcctg ctgctgaagg tggccggctt 3780
taatctgctg atgacctga ggctgtggag ctctgaacc ggtccggagc atcttaccgc 3840
catttatacc catatttggt ctgttttct tgatttgggt atacatttaa atgttaataa 3900
aacaaaatgg tggggcaatc atttacattt tttgggatat gtaattacta gttcaggtgt 3960
attgccacaa gacaaacttg ttaagaaact tccccgttat ttacgctctg ttctgttaa 4020
tcaacctctg gattacaaaa tttgtgaaag attgactgat attcttaact ttgttgctcc 4080
ttttacgctg tgtggatttg ctgctttatt gcctctgtat cttgctattg cttcccgta 4140
ggctttcggt ttctcctcct tgtataaatc ctggttgctg tctctttttg aggagtgtg 4200
gcccgttgct cgtaacgtg gcgtgggtgt ctctgtgttt gctgacgcaa cccccactgg 4260
ctggggcatt gccaccacct gtcaactcct ttctgggact ttcgctttcc cctccccgat 4320
cgccacggca gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgtgc tggacagggg ctaggttgc 4380
gggcactgat aattccgtgg tgttgtc 4407

<210> 278
<211> 1139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8b5(S19).CD8a(S19).TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 278

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln Thr Asn
20 25 30

Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser Asn Met
35 40 45

Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp Ser His
50 55 60

His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile His Gly
65 70 75 80

Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala Ser Arg
85 90 95

Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly Ile Tyr
100 105 110

Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys
130 135 140

Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr
145 150 155 160

Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala
165 170 175

Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys
180 185 190

Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Pro Gln Gly
195 200 205

Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu His Gly Tyr Tyr
210 215 220

Ser Asn Thr Thr Thr Ser Gln Lys Leu Leu Asn Pro Trp Ile Leu Lys
225 230 235 240

Thr Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
245 250 255

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Phe Gly
260 265 270

Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val Gln Cys Ser
275 280 285

Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr
290 295 300

Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys
305 310 315 320

Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe Leu
325 330 335

Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp Thr
340 345 350

Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr Leu
355 360 365

Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala Leu
370 375 380

Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro
385 390 395 400

Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
405 410 415

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
420 425 430

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
435 440 445

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
450 455 460

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val
465 470 475 480

Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu
485 490 495

Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg
500 505 510

Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
515 520 525

Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys
530 535 540

His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu
545 550 555 560

Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn
565 570 575

Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu
580 585 590

Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu
595 600 605

Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys
610 615 620

Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
625 630 635 640

Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
645 650 655

Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
660 665 670

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
675 680 685

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
690 695 700

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
705 710 715 720

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
725 730 735

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His

740					745					750					
Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp
		755					760					765			
Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala
	770					775					780				
Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly
785					790					795					800
Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr
				805					810					815	
Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys
			820					825					830		
Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Cys
		835					840					845			
Thr	Asn	Tyr	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn	Pro
	850					855					860				
Gly	Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp
865					870					875					880
Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro
				885					890					895	
Gln	Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser
			900					905					910		
Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr
		915					920					925			
Ala	Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu
	930					935					940				
Lys	Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr
945					950					955					960
Ser	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr
				965					970					975	

Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr
980 985 990

Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
995 1000 1005

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
1010 1015 1020

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
1025 1030 1035

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met
1040 1045 1050

Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
1055 1060 1065

Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
1070 1075 1080

Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val
1085 1090 1095

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
1100 1105 1110

Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
1115 1120 1125

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1130 1135

<210> 279
<211> 3573
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a(S19).CD8bstalk.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 279
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccat t tgc aaggcat 60

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cgggcgcccc gggtcgacgc taccaccatg gagttcggcc tgagctggct	420
gttcctggtg gccatcctga agggcgtagc gtgctcccaa ttccgggtgt cccctctgga	480
tgcacctgg aacctcgggg aaacggtgga gctcaagtgt caagtcctcc tgtcgaaccc	540
gaccagcgga tgcagctggc tgttccagcc gagaggagct gccgcctcac ccaccttct	600
cctgtacttg agccagaaca agccgaaggc cgctgagggt ctggacaccc agcgcttctc	660
gggcaaacgg ctgggagaca cttttgtgct gactctctcc gacttccggc gggagaacga	720
gggctactac ttctgctctg cgctctccaa ttcaatcatg tacttctcac acttcgtgcc	780
ggtgttcctg cctgccagcg tgggtggactt cctccccact accgccaac ccactaagaa	840
gtcaaccctg aagaagcggg ttgcagact cccacggccg gaaacgcaga agggtcgct	900
gtgttccccg atctacattt gggccccitt ggctggcacc tgtggagtgc tgcctctgtc	960
ccttgtgac accctgtact gcaaccaccg gaataggcgg agagtctgca agtgtccgcg	1020
gcctgtcgtg aagtcaggag ataagccgag cctgtccgca cgctacgtgc gggccaagag	1080
atctggcagc ggcgccacca atttcagcct gctgaaacag gccggcgacg tggaagagaa	1140
ccctggcccc atggactctt ggaccttctg ctgcgtgagc ctgtgcatcc tgggtggccaa	1200
gcacacagac gccggcgtag tccagtcccc taggcacgag gtgaccgaga tgggccagga	1260
ggtgacactg cgctgtaagc caatctctgg ccacaacagc ctgttttggt atagggagac	1320
catgatgcgc ggcttgagc tgcctgatcta ctcaataac aatgtgcca tcgacgattc	1380
cggcattgct gaggatcgtt tttctgccaa gatgccaat gccagcttct ccacactgaa	1440
gatccagcct agcgagccaa gagactccgc cgtgtatttt tgcgcctcta gcccaggcag	1500
caccgataca cagtacttcg gaccaggaac caggctgaca gtgctggagg acctgaagaa	1560
cgtgttcccc cctgaggtgg ccgtgtttga gccctctgag gccgagatca gccacacca	1620
gaaggccacc ctggtgtgcc tggcaaccgg ctctatctct gatcacgtgg agctgtcctg	1680
gtgggtgaac ggcaaggagg tgcacagcgg cgtgtccaca gaccacagc ccctgaagga	1740
gcagccagcc ctgaatgata gccggtattg cctgtcctct cggtgagag tgtccgccac	1800

cttttggcag aacccccgga atcacttcag atgtcaggtg cagttttacg gcctgtccga	1860
gaacgatgag tggaccagg accgggcca gcctgtgaca cagatcgtgt ctgccgaggc	1920
atggggaaga gcagactgtg gcttcacctc tgagagctac cagcagggcg tgctgagcgc	1980
caccatcctg tatgagatcc tgctgggcaa ggccacactg tacgccgtcc tggctctccgc	2040
tctggtgctg atggcaatgg tcaaaagaaa agatagtcgg ggacgggcca agagatctgg	2100
cagcggcgag ggagaggga gcctgtgac ctgcggcgac gtggaggaga accccggccc	2160
catggagaag aatccccctg ctgccccct gctgatcctg tggtttcacc tggactgcgt	2220
gtcctctatc ctgaatgtgg aacagagccc acagagcctg cacgtgcagg agggcgactc	2280
caccaacttc acatgctctt ttcttagctc caacttctac gccctgcact ggtacagaaa	2340
ggagaccgca aagtccccag aggccctgtt cgtgatgaca ctgaacggcg atgagaagaa	2400
gaagggccgc atcagcgcca cctgaatac aaaggagggc tactcctatc tgtacatcaa	2460
gggctcccag cctgaggact ctgccaccta tctgtgcgcc ctgtacaaca ataacgatat	2520
gcggtttggc gccggcacca gactgacagt gaagccaaac atccagaatc cagacccgc	2580
cgtgtatcag ctgcgggaca gcaagtctag cgataagagc gtgtgcctgt tcaccgactt	2640
tgattctcag acaaacgtga gccagtccaa ggacagcgac gtgtacatca ccgacaagac	2700
agtgtggat atgagaagca tggacttcaa gtctaacagc gccgtggcct ggtccaataa	2760
gtctgatttc gcctgcgcca atgcctttaa taactccatc atccccgagg ataccttctt	2820
tccttctcca gagtctctt gtgacgtgaa gctggtggag aagtctttcg agaccgatac	2880
aaacctgaat ttccagaacc tgagcgtgat cggcttcagg atcctgctgc tgaaggtggc	2940
cggctttaat ctgctgatga cctgaggct gtggagctcc tgaaccggtc cggagcatct	3000
taccgccatt tataccata ttgtttctgt tttcttgat ttgggtatac atttaaatgt	3060
taataaaaca aaatggtggg gcaatcattt acattttttg ggatatgtaa ttactagttc	3120
aggtgtattg ccacaagaca aacttgtaa gaaactttcc cgttatctac gctctgttcc	3180
tgtaaatcaa cctctggatt acaaaatttg tgaagattg actgatattc ttaactttgt	3240
tgctcctttt acgtgtgtg gatttgctgc ttattgcct ctgtatcttg ctattgttc	3300
ccgtacggct ttggtttct cctccttgta taaatcctgg ttgctgtctc tttttgagga	3360
gttgtggccc gttgtccgtc aacgtggcgt ggtgtgtctt gtgtttgctg acgcaacccc	3420
cactggctgg ggcatgcca ccacctgtca actcctttct gggactttcg ctttccccct	3480

cccgatcgcc acggcagaac tcatcgccgc ctgccttgcc cgctgctgga caggggctag3540

gttgctgggc actgataatt ccgtggtggt gtc3573

<210> 280

<211> 861

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8a(S19).CD8bstalk.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 280

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
15

Val Gln Cys Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn
202530

Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro
354045

Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser
505560

Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu
65707580

Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe
859095

Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe
100105110

Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
115120125

Val Phe Leu Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln
130135140

Pro Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg
145150155160

Pro Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Tyr Ile Trp Ala
165170175

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
180 185 190

Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg
195 200 205

Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
210 215 220

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
225 230 235 240

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr
245 250 255

Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala
260 265 270

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
275 280 285

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
290 295 300

Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn
305 310 315 320

Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
325 330 335

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
340 345 350

Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser
355 360 365

Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu
370 375 380

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
385 390 395 400

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
405 410 415

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
420 425 430

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
435 440 445

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
450 455 460

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
465 470 475 480

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
485 490 495

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
500 505 510

Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
515 520 525

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
530 535 540

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
545 550 555 560

Arg Gly Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu
565 570 575

Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn
580 585 590

Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp Cys Val
595 600 605

Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln
610 615 620

Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe
625 630 635 640

Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala
645 650 655

Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile
660 665 670

Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys
675 680 685

Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn
690 695 700

Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro
705 710 715 720

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
725 730 735

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
740 745 750

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
755 760 765

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
770 775 780

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
785 790 795 800

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
805 810 815

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
820 825 830

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
835 840 845

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

850 855 860

<210> 281
<211> 4284
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TCRba.CD8a.CD8b1.2.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 281
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccatTT tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgccTTa tttgaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgttctcgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gactcttgga ctttctgctg 420
cgtgagcctg tgcattctgg tggccaagca cacagacgcc ggcgatgatcc agtccccTag 480
gcacgaggtg accgagatgg gccaggaggt gacactgcgc tgtaagccaa tctctggcca 540
caacagcctg ttttggtata gggagaccat gatgcgcggc ctggagctgc tgatctactt 600
caataacaat gtgcccacgc acgattccgg catgcctgag gatcggtttt ctgccaagat 660
gccaatgcc agcttctcca cactgaagat ccagcctagc gagccaagag actccgccgt 720
gtatttttgc gcctctagcc caggcagcac cgatacacag tacttcggac caggaaccag 780
gctgacagtg ctggaggacc tgaagaacgt gtccccccct gaggtggccg tgtttgagcc 840
ctctgaggcc gagatcagcc acaccagaa ggccaccctg gtgtgcctgg caaccggctt 900
ctatcctgat cacgtggagc tgtcctggtg ggtgaacggc aaggaggtgc acagcggcgt 960
gtccacagac ccacagcccc tgaaggagca gccagccctg aatgatagcc ggtattgcct 1020
gtcctctcgg ctgagagtgt cggccacctt ttggcagaac ccccggaatc acttcagatg 1080
tcagggtcag ttttacggcc tgtccgagaa cgatgagtgg acccaggacc gggccaagcc 1140
tgtgacacag atcgtgtctg ccgaggcatg gggaagagca gactgtggct tcacctctga 1200
gagctaccag cagggcgtgc tgagcgccac catcctgtat gagatcctgc tgggcaaggc 1260
cacactgtac gccgtcctgg tctccgctct ggtgctgatg gcaatggtca aaagaaaaga 1320
tagtcgggga cgggccaaga gatctggcag cggcgagggc agaggcagcc tgctgacctg 1380

cggcgacgtg gaggagaacc ccggcccat ggagaagaat cccctggctg ccccccctgct	1440
gatcctgtgg ttccacctgg actgcgtgtc ctctatcctg aatgtggaac agagcccaca	1500
gagcctgcac gtgcaggagg ggcactccac caacttcaca tgctcttttc ctagctccaa	1560
cttctacgcc ctgcactggt acagaaagga gaccgcaaag tccccagagg cctgttctgt	1620
gatgacactg aacggcgatg agaagaagaa gggccgcctc agcgccaccc tgaatacaaa	1680
ggagggctac tcctatctgt acatcaaggg ctcccagcct gaggactctg ccacctatct	1740
gtgcgccctg tacaacaata acgatatgcg gtttggcgcc ggcaccagac tgacagtga	1800
gccaaacatc cagaatccag accccgccgt gtatcagctg cgggacagca agtctagcga	1860
taagagcgtg tgccgtgtca ccgactttga ttctcagaca aacgtgagcc agtccaagga	1920
cagcgacgtg tacatcaccg acaagacagt gctggatatg agaagcatgg acttcaagtc	1980
taacagcgcc gtggcctggt ccaataagtc tgatttcgcc tgcgccaatg cttttaataa	2040
ctccatcatc cccgaggata ctttctttcc ttctccagag tcctcttgtg acgtgaagct	2100
ggtggagaag tctttcgaga ccgatacaaa cctgaatttt cagaacctga gcgtgatcgg	2160
cttcaggatc ctgctgtga aggtggccgg ctttaatctg ctgatgacct tgaggctgtg	2220
gagctcccgg gccaaagat ctggcagcgg ccagtgcacc aactacgcc tgctgaagct	2280
ggccggcgac gtggagagca accccggccc catggcgctt cccgtgaccg cactcctgtt	2340
gccccttgcc ctgctgttgc acgccgcacg acctagccag ttcagagtgt ccccccctgga	2400
ccggacctgg aacctgggag agacagtgga actgaagtgc caggtgctgc tgagcaaccc	2460
caccagcggc tgctcttggc tgtttcagcc tagaggcgcc gctgccagcc ctacctttct	2520
gctgtacctg agccagaaca agcccaaggc cgccgagggc ctggacaccc agagattcag	2580
cggaagaga ctgggcgaca ctttcgtgct gacctgagc gacttcagaa gagagaacga	2640
gggctactac ttctgcagcg ccttgagcaa cagcatcatg tacttcagcc acttcgtgcc	2700
cgtgtttctg cccgccaagc ctaccacaac cctgccccct agacctccta cccagcccc	2760
tacaatcgcc agccagcctc tgtctctgag gcccgaggct tgtagacctg ctgctggcgg	2820
agccgtgcac accagaggac tggatttcgc ctgcgacatc tacatctggg cccctctggc	2880
cggcacatgt ggcgtgctgc tgctgtccct cgtgatcacc ctgtactgca accaccggaa	2940
ccggcggaga gtgtgcaagt gccctagacc cgtcgtgaag tccggcgaca agcctagcct	3000
gagcgccaga tacgtgcggg ccaagagatc tggcagcggc gccaccaatt tcagcctgct	3060

gaaacaggcc ggcgacgtgg aagagaaccc tggcccccattg cgcccagagac tgttggtttct 3120
gctcgccgcg caactgactg tcctgcacgg aaacagcgtg ctgcagcaga caccggccta 3180
catcaaagtg cagaccaaca agatgggtcat gctgtcctgc gaggccaaga ttccctctc 3240
caacatgcgg atctattggt tgcggcagag acaggcgctt tcctcggact cccacatga 3300
gttcttggcc ctgtgggact ccgccaaggg aactattcac ggccaagaag tggaacagga 3360
gaagatcgcc gtgtttcgcg atgcctcccg ctttatactg aatctgacct ccgtgaagcc 3420
cgaagatagc gggatctact ttgcatgat tgtgggctca cccgaactga cttcgggaa 3480
gggcactcag ctgagcgtgg tggacttcct cccactacc gcccaacca ctaagaagtc 3540
aacctgaag aagcgggttt gcagactccc acggccggaa acgcagaagg gtctgaaagg 3600
taaggtttac caagagcctt tgtcacgaa cgcttgatg gacacgaccg ctatcctcca 3660
accgcatagg tcttgtctca ctacgggtc atgaaccggt ccggagcatc ttaccgcat 3720
ttatacccat atttgttctg tttttcttga ttgggtata catttaaag ttaataaaac 3780
aaaatgggtg ggcaatcatt tacatTTTTT gggatatgta attactagtt cagggtgtatt 3840
gccacaagac aaacttgta agaaactttc ccgttatTTA cgctctgttc ctgttaatca 3900
acctctggat tacaaaattt gtgaaagatt gactgatatt ctttaactttg ttgtctcttt 3960
tacgctgtgt ggatttgctg ctttattgcc tctgtatctt gctattgctt cccgtacggc 4020
tttcgttttc tcctccttgt ataaatcctg gttgctgtct ctttttgagg agttgtggcc 4080
cgttgtccgt caacgtggcg tgggtgtgctc tgtgtttgct gacgcaaccc ccactggctg 4140
gggcattgcc accacctgtc aactcctttc tgggactttc gctttccccc tcccgatcgc 4200
cacggcagaa ctcatcgccg cctgccttgc ccgctgctgg acaggggcta ggttgctggg 4260
cactgataat tccgtggtgt tgtc 4284

<210> 282
<211> 1098
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TCRba.CD8a.CD8b1.2.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 282

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu

245																250																255															
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln																																
			260							265				270																																	
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala																																
			275							280				285																																	
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val																																
			290							295				300																																	
Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Glu																																
			305							310				315							320																										
Gly	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Thr	Cys	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly																																
			325							330				335																																	
Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe																																
			340							345				350																																	
His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln																																
			355							360				365																																	
Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe																																
			370							375				380																																	
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala																																
			385							390				395							400																										
Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys																																
			405							410				415																																	
Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser																																
			420							425				430																																	
Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu																																
			435							440				445																																	
Cys	Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg																																
			450							455				460																																	
Leu	Thr	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln																																
			465							470				475							480																										

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
485 490 495

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
500 505 510

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
515 520 525

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
530 535 540

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
545 550 555 560

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
565 570 575

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
580 585 590

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
595 600 605

Ser Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala
610 615 620

Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Ala
625 630 635 640

Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala
645 650 655

Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn
660 665 670

Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro
675 680 685

Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser
690 695 700

Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu
705 710 715 720

Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe
725 730 735

Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe
740 745 750

Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
755 760 765

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
770 775 780

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
785 790 795 800

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
805 810 815

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
820 825 830

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
835 840 845

Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp
850 855 860

Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
865 870 875 880

Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu
885 890 895

Asn Pro Gly Pro Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln
900 905 910

Leu Thr Val Leu His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr
915 920 925

Ile Lys Val Gln Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys
930 935 940

Ile Ser Leu Ser Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala
945 950 955 960

Pro Ser Ser Asp Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala
965 970 975

Lys Gly Thr Ile His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val
980 985 990

Phe Arg Asp Ala Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro
995 1000 1005

Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu
1010 1015 1020

Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu
1025 1030 1035

Pro Thr Thr Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg
1040 1045 1050

Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly Leu Lys Gly
1055 1060 1065

Lys Val Tyr Gln Glu Pro Leu Ser Pro Asn Ala Cys Met Asp Thr
1070 1075 1080

Thr Ala Ile Leu Gln Pro His Arg Ser Cys Leu Thr His Gly Ser
1085 1090 1095

<210> 283
<211> 3606
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> WT-SPa/CD8a-Ig 樣結構域 1/CD8b莖/CD4 TM+IC/TCRba/WPREmut2 構築體核苷酸序
列

<400> 283
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgtttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gcgtttcccg tgaccgcact	420
cctgttgccc ctggccctgc tgttgcaacgc cgcacgacct tcccaattcc ggggtgtcccc	480
tctggatcgc acctggaacc tgggggaaac ggtggagctc aagtgtcaag tcttctgtc	540
gaacccgacc agcggatgca gctggctgtt ccagccgaga ggagctgccg cctcaccac	600
cttcttctg tacttgagcc agaacaagcc gaaggccgct gagggctctgg acaccagcg	660
cttctcgggc aaacggctgg gagacacttt tgtgtgact ctctccgact tccggcggga	720
gaacgagggc tactacttct gctctgcgct ctccaattca atcatgtact tctcacactt	780
cgtgccggtg ttcttgccctg ccagcgtggt ggacttccctc cccactaccg cccaaccac	840
taagaagtca acctgaaga agcgggtttg cagactccca cggccggaaa cgcagaagg	900
tccgtgtgt tccccgatgg cctgattgt gctggggggc gtcgccggcc tctgtcttt	960
catgggcta ggcatcttct tctgtgtcag gtgccggcac cgaaggcgcc aagcagagcg	1020
gatgtctcag atcaagagac tctcagtga gaagaagacc tgccagtgtc ctcaccggtt	1080
tcagaagaca ttagcccca ttccggccaa gagatctggc agcggcgcca ccaatttcag	1140
cctgtgaaa caggccggcg acgtggaaga gaacctggc cccatggact cttggacctt	1200
ctgtgcgtg agcctgtgca tcttggtggc caagcacaca gacgccggcg tgatccagtc	1260
ccctaggcac gagtgaccg agatgggcca ggaggtgaca ctgcgctgta agccaatctc	1320
tggccacaac agcctgtttt ggtataggga gaccatgatg cgcggcctgg agctgtgat	1380
ctacttcaat aacaatgtgc ccatcgacga ttccggcatg cctgaggatc ggttttctgc	1440
caagatgccc aatgccagct tctccacact gaagatccag cctagcgagc caagagactc	1500
cgccgtgtat ttttgcgct ctagcccagg cagcaccgat acacagtact tcggaccagg	1560
aaccaggctg acagtgttg aggacctgaa gaacgtgttc cccctgagg tggccgtgtt	1620
tgagccctct gaggccgaga tcagccacac ccagaaggcc accctggtgt gcctggcaac	1680
cggcttctat cctgatcacg tggagctgtc ctggtgggtg aacggcaagg aggtgcacag	1740
cggcgtgtcc acagaccac agccctgaa ggagcagcca gccctgaatg atagccggt	1800

ttgcctgtcc tctcggctga gagtgtccgc caccttttgg cagaaccccc ggaatcactt	1860
cagatgtcag gtgcagtttt acggcctgtc cgagaacgat gagtggaccc aggaccgggc	1920
caagcctgtg acacagatcg tgtctgccga ggcatgggga agagcagact gtggcttcac	1980
ctctgagagc taccagcagg gcgtgctgag cgccaccatc ctgtatgaga tcttgcctggg	2040
caaggccaca ctgtacgccg tcttggcttc cgctctgggt ctgatggcaa tgggtcaaaag	2100
aaaagatagt cggggacggg ccaagagatc tggcagcggc gagggcagag gcagcctgct	2160
gacctgcggc gacgtggagg agaacccccg ccccatggag aagaatcccc tggctgcccc	2220
cctgctgata ctgtggtttc acctggactg cgtgtcctct atcctgaatg tggaacagag	2280
cccacagagc ctgcacgtgc aggagggcga ctccaccaac ttcacatgct cttttcctag	2340
ctccaacttc tacgccctgc actggtacag aaaggagacc gcaaagtccc cagaggccct	2400
gttcgtgatg aactgaacg gcgatgagaa gaagaagggc cgcatcagcg ccacctgaa	2460
tacaaaggag ggctactcct atctgtacat caagggtccc cagcctgagg actctgccac	2520
ctatctgtgc gccctgtaca acaataacga tatgcggttt ggcgccggca ccagactgac	2580
agtgaagcca aacatccaga atccagacct cgccgtgtat cagctgcggg acagcaagtc	2640
tagcgataag agcgtgtgcc tgttcaccga ctttgattct cagacaaacg tgagccagtc	2700
caaggacagc gacgtgtaca tcaccgacaa gacagtgtg gatatgagaa gcatggactt	2760
caagtctaac agcgccgtgg cctgggtccaa taagtctgat ttgcctgcg ccaatgcctt	2820
taataactcc atcatcccc aggatacctt ctttccttct ccagagtcct cttgtgacgt	2880
gaagctgggt gagaagtctt tcgagaccga taaaacctg aattttcaga acctgagcgt	2940
gatcggcttc aggatcctgc tgctgaaggt ggccggcttt aatctgctga tgacctgag	3000
gctgtggagc tctgaaccg gtccggagca tcttaccgcc atttataccc atatttgttc	3060
tgtttttctt gatttgggta tacatttaaa tgttaataaa aaaaaatggt ggggcaatca	3120
tttacatttt ttgggatatg taattactag ttcagggtga ttgccacaag acaacttgt	3180
taagaaactt tcccgttatt tacgctctgt tctgtttaat caacctctgg attacaaaat	3240
ttgtgaaaga ttgactgata ttcttaactt tgttgctcct ttacgctgt gtggatttgc	3300
tgctttattg cctctgtatc ttgctattgc tccccgtacg gctttcgttt tctcctcctt	3360
gtataaatcc tggttgctgt ctctttttga ggagtgtgg cccgttgtcc gtcaacgtgg	3420
cgtggtgtgc tctgtgtttg ctgacgcaac cccactggc tggggcattg ccaccacctg	3480

tcaactcctt tctgggactt tcgctttccc cctcccgatc gccacggcag aactcatcgc 3540
cgctgcctt gcccgtgct ggacaggggc taggttgctg ggcactgata attccgtggt 3600
gttgtc 3606

<210> 284
<211> 872
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> WT-SPa/CD8a-Ig 樣結構域 1/CD8b莖/CD4 TM+IC/TCRba/WPREmut2
胺基酸序列

<400> 284

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Pro Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu
145 150 155 160

Pro Arg Pro Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Met Ala Leu
165 170 175

Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly
180 185 190

Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg
195 200 205

Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys
210 215 220

Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile Arg Ala Lys Arg Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
245 250 255

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser
260 265 270

Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser
275 280 285

Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys
290 295 300

Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met
305 310 315 320

Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile
325 330 335

Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn
340 345 350

Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser
355 360 365

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr
370 375 380

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
385 390 395 400

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
405 410 415

His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser
435 440 445

Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
450 455 460

Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
465 470 475 480

Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
485 490 495

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
500 505 510

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
515 520 525

Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
530 535 540

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
545 550 555 560

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys
565 570 575

Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
580 585 590

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro
595 600 605

Leu Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn
第 237 頁

610					615					620					
Val 625	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln 630	Ser	Leu	His	Val	Gln 635	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr 640
Asn	Phe	Thr	Cys	Ser 645	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn 650	Phe	Tyr	Ala	Leu	His 655	Trp
Tyr	Arg	Lys	Glu 660	Thr	Ala	Lys	Ser	Pro 665	Glu	Ala	Leu	Phe	Val 670	Met	Thr
Leu	Asn	Gly 675	Asp	Glu	Lys	Lys	Lys 680	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala 685	Thr	Leu	Asn
Thr	Lys 690	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr 695	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly 700	Ser	Gln	Pro	Glu
Asp 705	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu 710	Cys	Ala	Leu	Tyr	Asn 715	Asn	Asn	Asp	Met	Arg 720
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr 725	Arg	Leu	Thr	Val	Lys 730	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn 735	Pro
Asp	Pro	Ala	Val 740	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp 745	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp 750	Lys	Ser
Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp 760	Ser	Gln	Thr	Asn	Val 765	Ser	Gln	Ser
Lys	Asp 770	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile 775	Thr	Asp	Lys	Thr	Val 780	Leu	Asp	Met	Arg
Ser 785	Met	Asp	Phe	Lys	Ser 790	Asn	Ser	Ala	Val	Ala 795	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser 800
Asp	Phe	Ala	Cys	Ala 805	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn 810	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu 815	Asp
Thr	Phe	Phe	Pro 820	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser 825	Cys	Asp	Val	Lys	Leu 830	Val	Glu
Lys	Ser	Phe 835	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn 840	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn 845	Leu	Ser	Val

Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
850 855 860

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
865 870

<210> 285
<211> 3579
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a.CD8b stalk.TCR.WRPEmut2 構築體核苷酸序列

<400> 285	
tgaaagacc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat	60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttgaaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gcgcttcccg tgaccgcact	420
cctgttgccc ctgcccctgc tgttgcacgc cgcacgacct tcccaattcc gggtgtcccc	480
tctggatcgc acctggaacc tccgggaaac ggtggagctc aagtgtcaag tcttctgtc	540
gaaccgacc agcggatgca gctggctgtt ccagccgaga ggagctgccg cctcaccac	600
cttctctctg tacttgagcc agaacaagcc gaaggccgct gagggctctgg acaccagcg	660
cttctcgggc aaacggctgg gagacacttt tgtgtgact ctctccgact tccggcggga	720
gaacgagggc tactacttct gctctgcgct ctccaattca atcatgtact tctcacactt	780
cgtgccggtg ttcttgccctg ccagcgtggt ggacttcctc cccactaccg cccaaccac	840
taagaagtca accctgaaga agcgggtttg cagactccca cggccggaaa cgcagaaggg	900
tccgtgtgt tccccgatct acatttgggc cccittggct ggacacctgtg gagtgtgtct	960
cctgtccctt gtgatcacc tgtactgcaa ccaccggaat aggcggagag tctgcaagtg	1020
tccgcggcct gtcgtgaagt caggagataa gccgagcctg tccgcacgct acgtgcgggc	1080
caagagatct ggcagcggcg ccaccaattt cagcctgctg aaacaggccg gcgacgtgga	1140

agagaaccct	ggccccatgg	actcttggac	cttctgctgc	gtgagcctgt	gcctcctggt	1200
ggccaagcac	acagacgccg	gcgtgatcca	gtcccctagg	cacgaggtga	ccgagatggg	1260
ccaggaggtg	acactgcgct	gtaagccaat	ctctggccac	aacagcctgt	tttggtatag	1320
ggagaccatg	atgcgcggcc	tggagctgct	gatctacttc	aataacaatg	tgcccatcga	1380
cgattccggc	atgcctgagg	atcggttttc	tgccaaagatg	cccaatgcc	gcttctccac	1440
actgaagatc	cagcctagcg	agccaagaga	ctccgccgtg	tatttttgcg	cctctagccc	1500
aggcagcacc	gatacacagt	acttcggacc	aggaaccagg	ctgacagtgc	tggaggacct	1560
gaagaacgtg	ttccccctg	aggtggccgt	gtttgagccc	tctgaggccg	agatcagcca	1620
caccagaag	gccaccctgg	tgtgcctggc	aaccggcttc	tatcctgac	acgtggagct	1680
gtcctgggtg	gtgaacggca	aggaggtgca	cagcggcgtg	tccacagacc	cacagcccct	1740
gaaggagcag	ccagccctga	atgatagccg	gtattgcctg	tcctctcggc	tgagagtgtc	1800
cgccaccttt	tggcagaacc	cccggaatca	cttcagatgt	caggtgcagt	tttacggcct	1860
gtccgagaac	gatgagtgga	cccaggaccg	ggccaagcct	gtgacacaga	tcgtgtctgc	1920
cgaggcatgg	ggaagagcag	actgtggctt	cacctctgag	agctaccagc	agggcgtgct	1980
gagcgccacc	atcctgtatg	agatcctgct	gggcaaggcc	acactgtacg	ccgtcctggt	2040
ctccgctctg	gtgctgatgg	caatggtcaa	aagaaaagat	agtcggggac	gggccaagag	2100
atctggcagc	ggcgagggca	gaggcagcct	gctgacctgc	ggcgacgtgg	aggagaaccc	2160
cggccccatg	gagaagaatc	ccctggctgc	ccccctgctg	atcctgtggt	ttcacctgga	2220
ctgcgtgtcc	tctatcctga	atgtggaaca	gagcccacag	agcctgcacg	tgcaggaggg	2280
cgactccacc	aacttcacat	gctcttttcc	tagctccaac	ttctacgccc	tgcactggta	2340
cagaaaggag	accgcaaagt	ccccagaggc	cctgttcgtg	atgacactga	acggcgatga	2400
gaagaagaag	ggccgcatca	gcgccaccct	gaatacaaag	gagggctact	cctatctgta	2460
catcaagggc	tcccagcctg	aggactctgc	cacctatctg	tgcgccctgt	acaacaataa	2520
cgatatgcgg	tttggcgccg	gcaccagact	gacagtgaag	ccaaacatcc	agaatccaga	2580
ccccgccgtg	tatcagctgc	gggacagcaa	gtctagcgat	aagagcgtgt	gcctgttcac	2640
cgactttgat	tctcagacaa	acgtgagcca	gtccaaggac	agcgacgtgt	acatcaccca	2700
caagacagtg	ctggatatga	gaagcatgga	cttcaagtct	aacagcgccg	tggcctggtc	2760
caataagtct	gatttcgect	gcgccaatgc	ctttaataac	tccatcatcc	ccgaggatac	2820
cttctttcct	tctccagagt	cctcttgtga	cgtgaagctg	gtggagaagt	ctttcgagac	2880

cgatacaaac ctgaattttc agaacctgag cgtgatcggc ttcaggatcc tgctgctgaa 2940
ggatggccggc tttaatctgc tgatgacct gaggcctgtgg agctcctgaa ccggtccgga 3000
gcattcttacc gccatttata cccatatttg ttctgttttt cttgatttgg gtatacattt 3060
aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcattttacat tttttgggat atgtaattac 3120
tagttcaggt gtattgccac aagacaaact tgtaagaaa ctttcccgtt atttacgctc 3180
tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa 3240
ctttgttgct ctttttacgc tgtgtggatt tgctgcttta ttgcctctgt atcttgctat 3300
tgcttcccgt acggctttcg ttttctctc cttgtataaa tccctggttg tgtctctttt 3360
tgaggagtig tggcccggtg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc 3420
aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt 3480
ccccctcccg atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgt gctggacagg 3540
ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtc 3579

<210> 286
<211> 863
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a.CD8bstalk.TCR.WRPEmut2 胺基酸序列

<400> 286

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
第 241 頁

85								90				95				
Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Tyr	
			100					105					110			
Tyr	Phe	Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	
		115					120					125				
Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Ser	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Pro	Thr	Thr	
	130					135					140					
Ala	Gln	Pro	Thr	Lys	Lys	Ser	Thr	Leu	Lys	Lys	Arg	Val	Cys	Arg	Leu	
145					150					155					160	
Pro	Arg	Pro	Glu	Thr	Gln	Lys	Gly	Pro	Leu	Cys	Ser	Pro	Ile	Tyr	Ile	
				165					170					175		
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
			180					185					190			
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Arg	Arg	Val	Cys	Lys	Cys	
		195					200					205				
Pro	Arg	Pro	Val	Val	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	
	210					215					220					
Tyr	Val	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser	Leu	
225					230					235					240	
Leu	Lys	Gln	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Asp	Ser	
				245					250					255		
Trp	Thr	Phe	Cys	Cys	Val	Ser	Leu	Cys	Ile	Leu	Val	Ala	Lys	His	Thr	
			260					265					270			
Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Gln	Ser	Pro	Arg	His	Glu	Val	Thr	Glu	Met	Gly	
		275					280					285				
Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His	Asn	Ser	Leu	
	290					295					300					
Phe	Trp	Tyr	Arg	Glu	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu	Leu	Ile	Tyr	
305					310					315					320	

Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
325 330 335

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
340 345 350

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
355 360 365

Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
370 375 380

Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
385 390 395 400

Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
405 410 415

Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
435 440 445

Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
450 455 460

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
465 470 475 480

Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
485 490 495

Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
500 505 510

Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
515 520 525

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
530 535 540

Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys
545 550 555 560

Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly
565 570 575

Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu
580 585 590

Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp
595 600 605

Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His
610 615 620

Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser
625 630 635 640

Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro
645 650 655

Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly
660 665 670

Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr
675 680 685

Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu
690 695 700

Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val
705 710 715 720

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
725 730 735

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
740 745 750

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
755 760 765

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
770 775 780

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
785 790 795 800

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
805 810 815

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
820 825 830

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
835 840 845

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
850 855 860

<210> 287
<211> 3606
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 287
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccacatg gcgcttcccg tgaccgcaact 420
cctgttgccc ctgcccctgc tgttgcaagc cgcacgacct tcccaattcc ggggtgtcccc 480
tctggatcgc acctggaacc tcggggaaac ggtggagctc aagtgtcaag tcctcctgtc 540
gaacccgacc agcggatgca gctggctgtt ccagccgaga ggagctgccg cctcaccac 600
cttcctcctg tacttgagcc agaacaagcc gaaggccgct gagggctctgg acaccagcg 660
cttctcgggc aaacggctgg gagacacttt tgtgctgact ctctccgact tccggcggga 720

gaacgagggc tactacttct gctctgcgct ctccaattca atcatgtact tctcacactt	780
cgtagccgtg ttcttgccgt ccaagcccac cactactccg gcacccagac ctccaactcc	840
cgctcccacc atcgcgctcc aacccctttc gctgcgccct gaagcgtgtc ggcctgctgc	900
tggaggagcc gtgcataccc gcggtctgga cttcgcgtgc gacatctaca ttggggcccc	960
tttggtggc acctgtggag tgctgtcct gtcccttgtg atcacctgt actgcaacca	1020
ccggaatagg cggagagtct gcaagtgtcc gcggcctgtc gtgaagtcag gagataagcc	1080
gagcctgtcc gcacgctacg tgcgggccaa gagatctggc agcggcgcca ccaatttcag	1140
cctgctgaaa caggccggcg acgtggaaga gaacctggc cccatggact cttggacctt	1200
ctgctgcgtg agcctgtgca tcctggtggc caagcacaca gacgccggcg tgatccagtc	1260
ccctaggcac gagtgaccg agatgggcca ggaggtgaca ctgcgctgta agccaatctc	1320
tggccacaac agcctgtttt ggtataggga gaccatgatg cgcggcctgg agctgctgat	1380
ctacttcaat aacaatgtgc ccatcgacga ttccggcatg cctgaggatc ggttttctgc	1440
caagatgccc aatgccagct tctccacact gaagatccag cctagcgagc caagagactc	1500
cgccgtgtat ttttgcgcct ctagcccagg cagcaccgat acacagtact tcggaccagg	1560
aaccaggctg acagtgtgg aggacctgaa gaacgtgttc cccctgagg tggccgtgtt	1620
tgagccctct gagggcgaga tcagccacac ccagaaggcc accctggtgt gcctggcaac	1680
cggcttctat cctgatcacg tggagctgtc ctggtgggtg aacggcaagg aggtgcacag	1740
cggcgtgtcc acagaccac agccctgaa ggagcagcca gccctgaatg atagccggtg	1800
ttgcctgtcc tctcggtga gagtgtccgc cactttttgg cagaaccccc ggaatcactt	1860
cagatgtcag gtgcagtttt acggcctgtc cgagaacgat gagtggacct aggaccgggc	1920
caagcctgtg acacagatcg tgtctgccga ggcatgggga agagcagact gtggcttcac	1980
ctctgagagc taccagcagg gcgtgctgag cgccaccatc ctgtatgaga tcctgctggg	2040
caaggccaca ctgtacgccg tcctggtctc cgctctggtg ctgatggcaa tgggtcaaaag	2100
aaaagatagt cggggacggg ccaagagatc tggcagcggc gagggcagag gcagcctgct	2160
gacctgcggc gacgtggagg agaaccgccg ccccatggag aagaatcccc tggctgcccc	2220
cctgctgata ctgtggtttc acctggactg cgtgtcctct atcctgaatg tggaacagag	2280
cccacagagc ctgcacgtgc aggagggcga ctccaccaac ttacatgct cttttcctag	2340
ctccaacttc tacgccctgc actggtacag aaaggagacc gcaaagtccc cagaggccct	2400
gttcgtgatg aactgaacg gcgatgagaa gaagaagggc cgcatcagcg ccacctgaa	2460

tacaaaggag ggctactcct atctgtacat caagggtccc cagcctgagg actctgccac 2520
ctatctgtgc gccctgtaca acaataacga tatgcggttt ggcgccggca ccagactgac 2580
agtgaagcca aacatccaga atccagaccc cgccgtgtat cagctgcggg acagcaagtc 2640
tagcgataag agcgtgtgcc tgttcaccga ctttgattct cagacaaacg tgagccagtc 2700
caaggacagc gacgtgtaca tcaccgacaa gacagtgtct gatatgagaa gcatggactt 2760
caagtctaac agcgccgtgg cctgggtccaa taagtctgat ttgcctgcg ccaatgcctt 2820
taataactcc atcatccccg aggatacctt ctttccttct ccagagtcct cttgtgacgt 2880
gaagctggtg gagaagtctt tcgagaccga tacaaacctg aattttcaga acctgagcgt 2940
gatcggcttc aggatcctgc tgctgaaggt ggccggcttt aatctgtga tgacctgag 3000
gctgtggagc tcctgaaccg gtccggagca tcttaccgcc atttataccc atatttgttc 3060
tgtttttctt gatttgggta tacatttaaa tgttaataaa aaaaatggt ggggcaatca 3120
tttacatttt ttgggatatg taattactag ttcaggtgta ttgccacaag acaaacttgt 3180
taagaaactt tcccgttatt tacgctctgt tcctgttaat caacctctgg attacaaaat 3240
ttgtgaaaga ttgactgata ttcttaactt tgttgctcct ttacgctgt gtggatttgc 3300
tgctttattg cctctgtatc ttgctattgc tcccgtacg gctttcgttt tctcctcctt 3360
gtataaatcc tggttgtgt cttttttga ggagtgtgg cccgttgtcc gtcaacgtgg 3420
cgtggtgtgc tctgtgtttg ctgacgcaac cccactggc tggggcattg ccaccacctg 3480
tcaactcctt tctgggactt tcgctttccc cctcccgatc gccacggcag aactcatcgc 3540
cgctgcctt gcccgctgct ggacaggggc taggttgctg ggcaactgata attccgtggt 3600
gttgct 3606

<210> 288
<211> 872
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 288

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
第 247 頁

20					25					30					
Trp	Asn	Leu	Gly	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser
		35					40					45			
Asn	Pro	Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala
	50					55				60					
Ala	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala
65					70					75					80
Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp
				85					90					95	
Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Phe	Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe
		115					120					125			
Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg
	130					135					140				
Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg
145					150					155					160
Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly
				165					170					175	
Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr
			180					185					190		
Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His
		195					200					205			
Arg	Asn	Arg	Arg	Arg	Val	Cys	Lys	Cys	Pro	Arg	Pro	Val	Val	Lys	Ser
	210					215					220				
Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser
225					230					235					240
Gly	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser	Leu	Leu	Lys	Gln	Ala	Gly	Asp	Val
				245					250					255	

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser
260 265 270

Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser
275 280 285

Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys
290 295 300

Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met
305 310 315 320

Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile
325 330 335

Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn
340 345 350

Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser
355 360 365

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr
370 375 380

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
385 390 395 400

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
405 410 415

His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser
435 440 445

Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
450 455 460

Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
465 470 475 480

Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
485 490 495

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
500 505 510

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
515 520 525

Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
530 535 540

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
545 550 555 560

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys
565 570 575

Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
580 585 590

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro
595 600 605

Leu Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn
610 615 620

Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr
625 630 635 640

Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp
645 650 655

Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr
660 665 670

Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn
675 680 685

Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu
690 695 700

Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg
705 710 715 720

Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro
725 730 735

Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
740 745 750

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
755 760 765

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg
770 775 780

Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser
785 790 795 800

Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
805 810 815

Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu
820 825 830

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
835 840 845

Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
850 855 860

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
865 870

<210> 289
<211> 3633
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> WT-SPa/CD8a-Ig 樣結構域 1(co)/CD8a莖(co)/CD4 TM+IC/TCRba/WPREmut2 構築體
核苷酸序列

<400> 289
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat 60

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gcgtttcccg tgaccgcact	420
cctgttgccc ctgcccctgc tgttgcacgc cgcacgacct tcccaattcc ggggtgtcccc	480
tctggatcgc acctggaacc tcggggaaac ggtggagctc aagtgtcaag tctcctgtc	540
gaacccgacc agcggatgca gctggctgtt ccagccgaga ggagctgccg cctcaccac	600
cttctcctg tacttgagcc agaacaagcc gaaggccgct gagggctctgg acaccagcg	660
cttctcgggc aaacggctgg gagacacttt tgtgtgact ctctccgact tccggcggga	720
gaacgagggc tactacttct gctctgcgct ctccaattca atcatgtact tctcacactt	780
cgtgccggtg ttcttgccctg ccaagcccac cactactccg gcaccagac ctccaactcc	840
cgctcccacc atcgcgtccc aaccctttc gctgcgccct gaagcgtgtc ggcctgctgc	900
tggaggagcc gtgcataccc gcggtctgga cttcgcgtgc gacatggccc tgattgtgct	960
ggggggcgct gccggcctcc tgcttttcat tgggctaggc atcttcttct gtgtcaggtg	1020
ccggcaccga aggcgccaag cagagcggat gtctcagatc aagagactcc tcagtgagaa	1080
gaagacctgc cagtgtctc accggtttca gaagacatgt agccccattc gggccaagag	1140
atctggcagc ggcgccacca atttcagcct gctgaaacag gccggcgacg tggaagagaa	1200
ccctggcccc atggactctt ggaccttctg ctgcgtgagc ctgtgcatcc tgggtggccaa	1260
gcacacagac gccggcgta tccagtcccc taggcacgag gtgaccgaga tgggccagga	1320
ggtgacactg cgctgtaagc caatctctgg ccacaacagc ctgttttggt atagggagac	1380
catgatgcgc ggcctggagc tgctgatcta ctcaataac aatgtgcca tcgacgattc	1440
cggcatgcct gaggatcgtt tttctgccaa gatgcccaat gccagcttct ccacactgaa	1500
gatccagcct agcgagccaa gagactccgc cgtgtatfff tgcgcctcta gccaggcag	1560
caccgataca cagtacttcg gaccaggaac caggctgaca gtgctggagg acctgaagaa	1620
cgtgttcccc cctgaggtgg ccgtgtttga gccctctgag gccgagatca gccacacca	1680
gaaggccacc ctgggtgtgc tggcaaccgg ctctatcct gatcacgtgg agctgtcctg	1740
gtgggtgaac ggcaaggagg tgcacagcgg cgtgtccaca gaccacagc ccctgaagga	1800

gcagccagcc ctgaatgata gccggtattg cctgtcctct cggctgagag tgtccgccac	1860
cttttggcag aacccccgga atcacttcag atgtcaggtg cagttttacg gcctgtccga	1920
gaacgatgag tggaccagg accgggcca gacctgaca cagatcgtgt ctgccaggc	1980
atggggaaga gcagactgtg gcttcacctc tgagagctac cagcaggcg tgctgagcgc	2040
caccatcctg tatgagatcc tgctgggcaa ggccacctg tacgccgtcc tggctctccgc	2100
tctggtgctg atggcaatgg tcaaaagaaa agatagtcgg ggacgggcca agagatctgg	2160
cagcggcgag ggcagaggca gcctgctgac ctgcggcgac gtggaggaga accccggccc	2220
catggagaag aatccccctg ctgccccct gctgatacctg tggtttcacc tggactgcgt	2280
gtcctctatc ctgaatgtgg aacagagccc acagagcctg cacgtgcagg agggcgactc	2340
caccaacttc acatgctctt ttcttagctc caacttctac gccctgcact ggtacagaaa	2400
ggagaccgca aagtccccag aggccctgtt cgtgatgaca ctgaacggcg atgagaagaa	2460
gaagggccgc atcagcgcca cctgaatac aaaggagggc tactcctatc tgtacatcaa	2520
gggctcccag cctgaggact ctgccacctt tctgtgcgcc ctgtacaaca ataacgatat	2580
gcggtttggc gccggcacca gactgacagt gaagccaaac atccagaatc cagacccgc	2640
cgtgtatcag ctgcgggaca gcaagtctag cgataagagc gtgtgcctgt tcaccgactt	2700
tgattctcag acaaacgtga gccagtccaa ggacagcgac gtgtacatca ccgacaagac	2760
agtgtggtgat atgagaagca tggacttcaa gtctaacagc gccgtggcct ggtccaataa	2820
gtctgatttc gcctgcgcca atgcctttaa taactccatc atccccgagg ataccttctt	2880
tccttctcca gagtctctt gtgacgtgaa gctggtggag aagtctttcg agaccgatac	2940
aaacctgaat ttccagaacc tgagcgtgat cggcttcagg atcctgctgc tgaaggtggc	3000
cggctttaat ctgctgatga cctgaggct gtggagctcc tgaaccggtc cggagcatct	3060
taccgccatt tataccata ttgtttctgt tttcttgat ttgggtatac atttaaatgt	3120
taataaaaca aaatgggtgg gcaatcattt acattttttg ggatatgtaa ttactagttc	3180
aggtgtattg ccacaagaca aacttgtaa gaaactttcc cgttatttac gctctgttcc	3240
tgtaatacaa cctctggatt acaaaatttg tgaagattg actgatattc ttaactttgt	3300
tgctcctttt acgtgtgtg gatttgctgc ttattgcct ctgtatcttg ctattgcttc	3360
ccgtacggct ttcgttttct cctccttgta taaatcctgg ttgctgtctc ttttgagga	3420
gttgtggccc gttgtccgtc aacgtggcgt ggtgtgtctt gtgtttgctg acgcaacccc	3480

cactggctgg ggcattgcca ccacctgtca actcctttct gggactttcg ctttccccct 3540
cccgatcgcc acggcagaac tcategccgc ctgccttgcc cgctgctgga caggggctag 3600
gttgctgggc actgataatt ccgtggtgtt gtc 3633

<210> 290
<211> 881
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> WT-SPa/CD8a-Ig 樣結構域 1(co)/CD8a莖(co)/CD4 TM+IC/TCRba/WPREmut2 胺基酸
序列

<400> 290

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30
Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45
Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60
Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95
Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110
Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125
Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
130 135 140
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala
180 185 190

Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys
195 200 205

Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu
210 215 220

Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr
225 230 235 240

Cys Ser Pro Ile Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
245 250 255

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
260 265 270

Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys
275 280 285

His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu
290 295 300

Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn
305 310 315 320

Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu
325 330 335

Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu
340 345 350

Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys
355 360 365

Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
370 375 380

Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	Leu
385					390					395					400
Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val
				405					410					415	
Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu
			420					425					430		
Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp
		435					440					445			
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln
	450					455					460				
Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser
465					470					475					480
Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His
				485					490					495	
Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp
			500					505					510		
Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala
		515					520					525			
Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly
	530					535					540				
Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr
545					550					555					560
Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys
				565					570					575	
Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly
			580					585					590		
Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Thr	Cys	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro
		595					600					605			

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
610 615 620

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
625 630 635 640

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
645 650 655

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
660 665 670

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
675 680 685

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
690 695 700

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
705 710 715 720

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
725 730 735

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
740 745 750

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
755 760 765

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
770 775 780

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
785 790 795 800

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
805 810 815

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
820 825 830

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr

835840845

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
850855860

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
865870875880

Ser

<210> 291
<211> 4419
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PTE.CD8ab.TCR.WPREmut2 構築體核苷酸序列

<400> 291

tgaaagaccc cacctgtagg ttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat60

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca120

gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga180

acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt240

ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttgaaactaa ccaatcagtt300

cgcttctcgc ttctgttcgc gcgttctcgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc360

cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg cgcccgagac tgtggcttct420

gctcgccgcg caactgactg tcttgcacgg aaacagcgtg ctgcagcaga caccggccta480

catcaaagtg cagaccaaca agatggtcac gctgtcctgc gaggccaaga ttccctctc540

caacatgcgg atctattggt tgcggcagag acaggcgccct tctcggact cccaccatga600

gttcttggcc ctgtgggact ccgccaaggg aactattcac ggccaagaag tggaacagga660

gaagatcgcc gtgtttcgcg atgcctcccg ctttatactg aatctgacct ccgtgaagcc720

cgaagatagc gggatctact ttgcatgat tgtgggctca ccgaactga cttcgggaa780

gggcactcag ctgagcgtgg tggacttcct cccactacc gcccaacca ctaagaagtc840

aacctgaag aagcgggttt gcagactccc acggccggaa acgcagaagg gtccgctgtg900

ttccccgatc acctgggggc tcttgtggc tggagtgtg gtccttctgg tgtcccttgg960

cgtcgccatt cacctctgct gccggagaag gagggccaga ctgaggttca tgaagcagcc1020

第 258 頁

tcaggagag	gggatcagt	gcactttcgt	gccacaatgc	ctccatggct	actattccaa	1080
caccaccacc	tcgcaaaagc	tgctgaaccc	ctggatcctg	aaaacccggg	ccaagagatc	1140
tggcagcggc	gccaccaatt	tcagcctgct	gaaacaggcc	ggcgacgtgg	aagagaaccc	1200
tggcccatg	gcgcttccc	tgaccgcact	cctgtttgcc	cttgccctgc	tgttgcacgc	1260
cgcacgacct	tcccaattcc	gggtgtcccc	tctggatcgc	acctggaacc	tcggggaaac	1320
ggtggagctc	aagtgtcaag	tcttctctgc	gaacccgacc	agcggatgca	gctggctgtt	1380
ccagccgaga	ggagctgcc	cctcaccac	cttcttctg	tacttgagcc	agaacaagcc	1440
gaaggccgct	gagggtctgg	acaccagcg	cttctcgggc	aaacggctgg	gagacacttt	1500
tgtgctgact	ctctccgact	tccggcggga	gaacgagggc	tactacttct	gctctgcgct	1560
ctccaattca	atcatgtact	tctcacactt	cgtgccgggtg	ttcttgccctg	ccaagccac	1620
cactactccg	gcaccagac	ctccaactcc	cgtccccacc	atcgcgctcc	aaccctttc	1680
gctgcgccct	gaagcgtgtc	ggcctgctgc	tggaggagcc	gtgcataccc	gcggtctgga	1740
cttcgcgtgc	gacatctaca	tttgggcccc	tttggctggc	acctgtggag	tgctgtctct	1800
gtcccttgtg	atcacctgt	actgcaacca	ccggaatagg	cggagagtct	gcaagtgtcc	1860
gcggcctgtc	gtgaagtcag	gagataagcc	gagcctgtcc	gcacgctacg	tgcgggccaa	1920
gagatctggc	agcggcgagg	gcagaggcag	cctgctgacc	tgcggcgacg	tggaggagaa	1980
ccccggcccc	atggactctt	ggaccttctg	ctgcgtgagc	ctgtgcatcc	tggtggccaa	2040
gcacacagac	gccggcggtga	tccagtcccc	taggcacgag	gtgaccgaga	tgggccagga	2100
ggtgacactg	cgctgtaagc	caatctctgg	ccacaacagc	ctgttttggt	atagggagac	2160
catgatgcgc	ggcctggagc	tgctgatcta	cttcaataac	aatgtgcca	tcgacgattc	2220
cggcatgcct	gaggatcggt	tttctgccaa	gatgcccaat	gccagcttct	ccacactgaa	2280
gatccagcct	agcgagccaa	gagactccgc	cgtgtatfff	tgcgcctcta	gcccaggcag	2340
caccgataca	cagtacttcg	gaccaggaac	caggctgaca	gtgctggagg	acctgaagaa	2400
cgtgttcccc	cctgagggtg	ccgtgtttga	gccctctgag	gccgagatca	gccacacca	2460
gaaggccacc	ctggtgtgcc	tggcaaccgg	cttctatcct	gatcacgtgg	agctgtcctg	2520
gtgggtgaac	ggcaaggagg	tgcacagcgg	cgtgtccaca	gaccacagc	ccctgaagga	2580
gcagccagcc	ctgaatgata	gccggtattg	cctgtcctct	cggctgagag	tgtccgccac	2640
cttttggcag	aacccccgga	atcacttcag	atgtcagggtg	cagttttacg	gcctgtccga	2700

gaacgatgag tggaccagg accgggcca gacctgtgaca cagatcgtgt ctgccgaggc	2760
atggggaaga gcagactgtg gcttcacctc tgagagctac cagcagggcg tgctgagcgc	2820
caccatcctg tatgagatcc tgctgggcaa ggccacactg tacgccgtcc tggctctccgc	2880
tctggtgctg atggcaatgg tcaaaagaaa agatagtcgg ggacgggcca agagatctgg	2940
cagcggccag tgcaccaact acgccctgct gaagctggcc ggcgacgtgg agagcaaccc	3000
cggcccatg gagaagaatc ccctggctgc cccctgctg atcctgtggt ttcacctgga	3060
ctgcgtgtcc tctatcctga atgtggaaca gagccacag agcctgcacg tgcaggaggg	3120
cgactccacc aacttcacat gctcttttcc tagctccaac ttctacgcc tgcactggta	3180
cagaaaggag accgcaaagt ccccagaggc cctgttcgtg atgacactga acggcgatga	3240
gaagaagaag ggccgcatca gcgccacct gaatacaaag gagggctact cctatctgta	3300
catcaagggc tcccagcctg aggactctgc cacctatctg tgcgccctgt acaacaataa	3360
cgatatgcgg tttggcgccg gcaccagact gacagtgaag ccaaacatcc agaatccaga	3420
ccccgccgtg tatcagctgc gggacagcaa gtctagcgat aagagcgtgt gcctgttcac	3480
cgactttgat tctcagacaa acgtgagcca gtccaaggac agcgacgtgt acatcacga	3540
caagacagtg ctggatatga gaagcatgga ctccaagtct aacagcgccg tggcctggtc	3600
caataagtct gatttcgct gcgccaatgc cttaataaac tccatcatcc ccgaggatac	3660
cttctttcct tctccagagt cctcttgtga cgtgaagctg gtggagaagt ctttcgagac	3720
cgatacaaac ctgaattttc agaacctgag cgtgatcggc ttcaggatcc tgctgctgaa	3780
ggtggccggc tttaatctgc tgatgacct gaggcgtgtg agctcctgaa ccggtccgga	3840
gcattctacc gccatttata cccatatttg ttctgttttt ctgtatttgg gtatacattt	3900
aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat tttttgggat atgtaattac	3960
tagttcaggt gtattgccac aagacaaact tgtaaagaaa ctttcccgtt atttacgctc	4020
tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa	4080
ctttgttgct ctttttacgc tgtgtggatt tgctgcttta ttgcctctgt atcttgctat	4140
tgcttcccgt acggttttcg ttttctctc ctgtataaa tcctggttgc tgtctctttt	4200
tgaggagtig tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc	4260
aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt	4320
ccccctccc atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgt gctggacagg	4380
ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtc	4419

<210> 292
<211> 1143
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PTE.CD8ab.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 292

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
第 261 頁

180										185										190									
Leu	Cys	Cys	Arg	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Arg	Phe	Met	Lys	Gln	Pro														
		195					200					205																	
Gln	Gly	Glu	Gly	Ile	Ser	Gly	Thr	Phe	Val	Pro	Gln	Cys	Leu	His	Gly														
		210					215					220																	
Tyr	Tyr	Ser	Asn	Thr	Thr	Thr	Ser	Gln	Lys	Leu	Leu	Asn	Pro	Trp	Ile														
225					230					235																			
Leu	Lys	Thr	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser														
						245					250					255													
Leu	Leu	Lys	Gln	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Ala														
						260					265					270													
Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	His	Ala														
		275					280					285																	
Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp	Arg	Thr	Trp	Asn														
		290					295					300																	
Leu	Gly	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser	Asn	Pro														
305					310					315					320														
Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Ala	Ser														
						325					330					335													
Pro	Thr	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala	Ala	Glu														
						340					345					350													
Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp	Thr	Phe														
		355					360					365																	
Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Tyr	Tyr	Phe														
		370					375					380																	
Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro														
385					390					395					400														
Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro														
						405					410					415													

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
420 425 430

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
435 440 445

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
450 455 460

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
465 470 475 480

Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp
485 490 495

Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
500 505 510

Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
515 520 525

Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile
530 535 540

Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His
545 550 555 560

Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile
565 570 575

Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly
580 585 590

Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser
595 600 605

Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe
610 615 620

Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr
625 630 635 640

Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro
645 650 655

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
660 665 670

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
675 680 685

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
690 695 700

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
705 710 715 720

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
725 730 735

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
740 745 750

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
755 760 765

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
770 775 780

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
785 790 795 800

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
805 810 815

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
820 825 830

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys Arg Ser Gly
835 840 845

Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
850 855 860

Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu
865 870 875 880

Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val
885 890 895

Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn
900 905 910

Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr
915 920 925

Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu
930 935 940

Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr
945 950 955 960

Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp
965 970 975

Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
980 985 990

Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
995 1000 1005

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
1010 1015 1020

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln
1025 1030 1035

Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp
1040 1045 1050

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
1055 1060 1065

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
1070 1075 1080

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
第 265 頁

1085

1090

1095

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
1100 1105 1110

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
1115 1120 1125

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1130 1135 1140

<210> 293
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 293

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val
20

<210> 294
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 294

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 295
<211> 3631
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> CD8a.TCR.WPRE 構築體核苷酸序列

<400> 295	
tgaaagacc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccatit tgcaaggcat	60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc	360
cctcactagc ggccgccccg ggtcgacgct accaccatgg cgcttcccgt gaccgcactc	420
ctgttgcccc ttgccctgct gttgcacgcc gcacgacctt cccaattccg ggtgtccct	480
ctggatcgca cctggaacct cggggaaacg gtggagctca agtgtcaagt ctcctgtcg	540
aaccgacca gcggatgcag ctggctgttc cagccgagag gagctgccgc ctcaccacc	600
ttctcctgt acttgagcca gaacaagccg aaggccgctg agggctctgga caccagcgc	660
ttctcgggca aacggctggg agacactttt gtgctgactc tctccgactt ccggcgggag	720
aacgagggt actacttctg ctctgcgctc tccaattcaa tcatgtactt ctcacacttc	780
gtgccggtgt tcctgcctgc caagcccacc actactccgg caccagacc tccaactccc	840
gtcccacca tcgcgtccca acccttttcg ctgcgccttg aagcgtgtcg gcctgtgtct	900
ggaggagccg tgcataccg cggtctggac ttgcgctgcg acatctacat ttgggcccct	960
ttggctggca cctgtggagt gctgctcctg tcccttgtga tcacctgta ctgcaaccac	1020
cggaataggc ggagagtctg caagtgtccg cggcctgtcg tgaagtcagg agataagccg	1080
agcctgtccg cacgtacgt gcgggccaag agatctggca gcggcgccac caatttcagc	1140
ctgctgaaac aggccggcga cgtggaagag aaccttggcc ccatggactc ttggaccttc	1200
tgctgcgtga gcctgtgcat cctggtggcc aagcacacag acgccggcgt gatccagtc	1260
cctaggcacg aggtgaccga gatgggccag gaggtgacac tgcgctgtaa gccaatctct	1320
ggccacaaca gcctgttttg gtataggag accatgatgc gcggcctgga gctgctgac	1380
tacttcaata acaatgtgcc catcgacgat tccggcatgc ctgaggatcg gttttctgcc	1440
aagatgcca atgccagctt ctccacactg aagatccagc ctacgagcc aagagactcc	1500
gccgtgtatt ttgcgccctc tagcccaggc agcaccgata cacagtactt cggaccagga	1560
accaggctga cagtgtgga ggacctgaag aacgtgttcc cccctgaggt ggccgtgttt	1620

gagccctctg aggccgagat cagccacacc cagaaggcca ccctggtgtg cctggcaacc	1680
ggcttctatc ctgatacgt ggagctgtcc tgggtgggtga acggcaagga ggtgcacagc	1740
ggcgtgtcca cagaccaca gcccctgaag gagcagccag ccctgaatga tagccggtat	1800
tgcctgtcct ctgggtgag agtgtccgcc accttttggc agaacccccg gaatcacttc	1860
agatgtcagg tgcagtttta cggcctgtcc gagaacgatg agtggacca ggaccgggcc	1920
aagcctgtga cacagatcgt gtctgccgag gcatggggaa gagcagactg tggcttcacc	1980
tctgagagct accagcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtatgagat cctgctgggc	2040
aaggccacac tgtacgccgt cctggtctcc gctctggtgc tgatggcaat ggtcaaaaga	2100
aaagatagtc ggggacgggc caagagatct ggcagcggcg agggcagagg cagcctgctg	2160
acctgcggcg acgtggagga gaacccccgc cccatggaga agaatcccc tggctgcccc	2220
ctgctgatcc tgtggtttca cctggactgc gtgtcctcta tcctgaatgt ggaacagagc	2280
ccacagagcc tgcacgtgca ggagggcgac tccaccaact tcacatgctc ttttcctagc	2340
tccaacttct acgccctgca ctggtacaga aaggagaccg caaagtcccc agaggccctg	2400
ttcgtgatga cactgaacgg cgatgagaag aagaagggcc gcatcagcgc caccctgaat	2460
acaaaggagg gctactccta tctgtacatc aagggtctcc agcctgagga ctctgccacc	2520
tatctgtgcg ccctgtacaa caataacgat atgcggtttg gcgccggcac cagactgaca	2580
gtgaagccaa acatccagaa tccagacccc gccgtgtatc agctgcggga cagcaagtct	2640
agcgataaga gcgtgtgcct gttcacccgac ttgtattctc agacaaacgt gagccagtcc	2700
aaggacagcg acgtgtacat caccgacaag acagtgtctg atatgagaag catggacttc	2760
aagtctaaca gcgccgtggc ctggtccaat aagtctgatt tcgcctgcgc caatgccttt	2820
aataactcca tcatccccga ggataccttc tttccttctc cagagtcttc ttgtgacgtg	2880
aagctggtgg agaagtcttt cgagaccgat acaaacctga attttcagaa cctgagcgtg	2940
atcggttca ggatcctgct gctgaagggt gccggcttta atctgtgat gaccctgagg	3000
ctgtggagct cctgaaccgg tccgcagtct gacgtacgcg taatcaacct ctggattaca	3060
aaatttgtga aagattgact ggtattctta actatgttgc tccttttacg ctatgtggat	3120
acgtgcttt aatgcctttg tatcatgcta ttgcttcccg tatggctttc attttctct	3180
ccttgataa atcctggttg ctgtctcttt atgaggagtt gtggcccgtt gtcaggcaac	3240
gtggcgtggt gtgactgtg tttgctgacg caacccccac tggttggggc attgccacca	3300
cctgtcagct cctttccggg actttcgctt tccccctccc tattgccacg gcggaactca	3360

tcgccgcctg ccttgccccg tgctggacag gggctcggct gttgggcact gacaattccg 3420
tggtgttgtc ggggaagctg acgtcccttc catggctgct cgctgtgtt gccacctgga 3480
ttctgcgcgg gacgtccctc tgctacgtcc ctteggccct caatccagcg gaccttcctt 3540
cccgcggcct gctgccggct ctgcggcctc ttccgcgtct tcgccttcgc cctcagacga 3600
gtcggatctc cctttgggcc gcctccccgc c 3631

<210> 296
<211> 872
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a.TCR.WPRE 胺基酸序列

<400> 296

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
130 135 140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
180 185 190

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
195 200 205

Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
210 215 220

Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
245 250 255

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser
260 265 270

Leu Cys Ile Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser
275 280 285

Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys
290 295 300

Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met
305 310 315 320

Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile
325 330 335

Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn
340 345 350

Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser
355 360 365

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr
370 375 380

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
385 390 395 400

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
405 410 415

His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser
435 440 445

Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
450 455 460

Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
465 470 475 480

Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
485 490 495

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
500 505 510

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
515 520 525

Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
530 535 540

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
545 550 555 560

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys
565 570 575

Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
580 585 590

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro

595					600					605					
Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe	His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn
	610					615					620				
Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr
625					630					635					640
Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp
				645					650					655	
Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala	Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr
			660					665					670		
Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn
		675					680					685			
Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu
	690					695					700				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg
705					710					715					720
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro
				725					730					735	
Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser
			740					745					750		
Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser
		755					760					765			
Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg
	770					775					780				
Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser
785					790					795					800
Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp
				805					810					815	
Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu
			820					825					830		

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
835 840 845

Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
850 855 860

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
865 870

<210> 297
<211> 4419
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8ba.TCR.WPRE 核苷酸序列

<400> 297
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccatft tgcaaggcat 60
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca 120
gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgccfta tttgaactaa ccaatcagtt 300
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc 360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg cgcccgagac tgtggcttct 420
gctcgccgcg caactgactg tcttgacagg aaacagcgtg ctgcagcaga caccggccta 480
catcaaagtg cagaccaaca agatggatcat gctgtcctgc gaggccaaga ttccctctc 540
caacatgcgg atctattggt tgcggcagag acaggcgcct tctcggact cccacatga 600
gttcttggcc ctgtgggact ccgccaaggg aactattcac ggccaagaag tggaacagga 660
gaagatcgcc gtgtttcgcg atgcctcccc ctttatactg aatctgacct ccgtgaagcc 720
cgaagatagc gggatctact tttgcatgat tgtgggctca cccgaactga cttcgggaa 780
gggcactcag ctgagcgtgg tggacttctt cccactacc gcccaacca ctaagaagtc 840
aacctgaag aagcgggttt gcagactccc acggccggaa acgcagaagg gtccgctgtg 900
ttccccgatc accctggggc tcttgtggc tggagtgtg gtcttcttg tgctcccttg 960
cgtcgccatt cacctctgct gccggagaag gagggccaga ctgaggttca tgaagcagcc 1020

tcagggagag	gggatcagtg	gcactttcgt	gccacaatgc	ctccatggct	actattccaa	1080
caccaccacc	tcgcaaaagc	tgctgaaccc	ctggatcctg	aaaacccggg	ccaagagatc	1140
tggcagcggc	gccaccaatt	tcagcctgct	gaaacaggcc	ggcgacgtgg	aagagaaccc	1200
tggcccatg	gcgcttcccg	tgaccgcact	cctgtttgcc	cttgccctgc	tgttgcacgc	1260
cgcacgacct	tcccaattcc	gggtgtcccc	tctggatcgc	acctggaacc	tcggggaaac	1320
ggtggagctc	aagtgtcaag	tcttctctgc	gaacccgacc	agcggatgca	gctggctgtt	1380
ccagccgaga	ggagctgccg	cctcaccac	cttcttctg	tacttgagcc	agaacaagcc	1440
gaaggccgct	gagggtctgg	acaccagcg	cttctcgggc	aaacggctgg	gagacacttt	1500
tgtgctgact	ctctccgact	tccggcggga	gaacgagggc	tactacttct	gctctgcgct	1560
ctccaattca	atcatgtact	tctcacactt	cgtgccgggtg	ttcttgccctg	ccaagcccac	1620
cactactccg	gcaccagac	ctccaactcc	cgtccccacc	atcgcgctcc	aaccccttcc	1680
gctgcgccct	gaagcgtgtc	ggcctgctgc	tggaggagcc	gtgcataccc	gcggtctgga	1740
cttcgcgtgc	gacatctaca	tttgggcccc	tttggctggc	acctgtggag	tgctgtctct	1800
gtcccttgtg	atcacctgt	actgcaacca	ccggaatagg	cggagagtct	gcaagtgtcc	1860
gcggcctgtc	gtgaagtcag	gagataagcc	gagcctgtcc	gcacgctacg	tgcgggccaa	1920
gagatctggc	agcggcgagg	gcagaggcag	cctgctgacc	tgcggcgacg	tggaggagaa	1980
ccccggcccc	atggactctt	ggaccttctg	ctgcgtgagc	ctgtgcatcc	tgggtggccaa	2040
gcacacagac	gccggcgatg	tccagtcccc	taggcacgag	gtgaccgaga	tgggccagga	2100
ggtgacactg	cgctgtaagc	caatctctgg	ccacaacagc	ctgttttggt	atagggagac	2160
catgatgcgc	ggcctggagc	tgctgatcta	cttcaataac	aatgtgcca	tcgacgattc	2220
cggcatgcct	gaggatcggt	tttctgccaa	gatgcccaat	gccagcttct	ccacactgaa	2280
gatccagcct	agcgagccaa	gagactccgc	cgtgtatfff	tgcgcctcta	gcccaggcag	2340
caccgataca	cagtacttcc	gaccaggaac	caggctgaca	gtgctggagg	acctgaagaa	2400
cgtgttcccc	cctgagggtg	ccgtgtttga	gccctctgag	gccgagatca	gccacaccca	2460
gaaggccacc	ctgggtgtgc	tggcaaccgg	cttctatcct	gatcacgtgg	agctgtcctg	2520
gtgggtgaac	ggcaaggagg	tgcacagcgg	cgtgtccaca	gaccacagc	ccctgaagga	2580
gcagccagcc	ctgaatgata	gccggtattg	cctgtcctct	cggctgagag	tgtccgccac	2640
cttttggcag	aacccccgga	atcacttcag	atgtcagggtg	cagttttacg	gcctgtccga	2700
gaacgatgag	tggaccaggg	accgggccaa	gcctgtgaca	cagatcgtgt	ctgccgaggc	2760

atggggaaga gcagactgtg gcttcacctc tgagagctac cagcagggcg tgctgagcgc	2820
caccatcctg tatgagatcc tgctgggcaa ggccacactg tacgccgtcc tggctctccgc	2880
tctggtgctg atggcaatgg tcaaaagaaa agatagtcgg ggacgggcca agagatctgg	2940
cagcggccag tgcaccaact acgccctgct gaagctggcc ggcgacgtgg agagcaaccc	3000
cggcccatg gagaagaatc ccctggctgc cccctgctg atcctgtggt ttcacctgga	3060
ctgcgtgtcc tctatcctga atgtggaaca gagcccacag agcctgcacg tgcaggaggg	3120
cgactccacc aacttcacat gctcttttcc tagctccaac ttctacgcc tgcactggta	3180
cagaaaggag accgcaaagt cccagaggc cctgttcgtg atgacactga acggcgatga	3240
gaagaagaag ggccgcatca gcgccaccct gaatacaaag gagggctact cctatctgta	3300
catcaagggc tcccagcctg aggactctgc cacctatctg tgcgccctgt acaacaataa	3360
cgatatgcgg tttggcgccg gcaccagact gacagtgaag ccaaacatcc agaatccaga	3420
ccccgccgtg tatcagctgc gggacagcaa gtctagcgat aagagcgtgt gcctgttcac	3480
cgactttgat tctcagacaa acgtgagcca gtccaaggac agcgacgtgt acatcaccga	3540
caagacagtg ctggatatga gaagcatgga ctccaagtct aacagcgccg tggcctggtc	3600
caataagtct gatttcgctt gcgccaatgc cttaataaac tccatcatcc ccgaggatac	3660
cttctttcct tctccagagt cctcttgtga cgtgaagctg gtggagaagt ctttcgagac	3720
cgatacaaac ctgaattttc agaacctgag cgtgatcggc ttcaggatcc tgctgctgaa	3780
ggtggccggc tttaatctgc tgatgacct gaggctgtgg agctcctgaa ccggtccgga	3840
gcattctacc gccatttata cccatatttg ttctgttttt cttgatttgg gtatacatTT	3900
aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacct tttttgggat atgtaattac	3960
tagttcaggt gtattgccac aagacaaact tgtaaagaaa ctttcccgtt atttacgctc	4020
tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa	4080
ctttgttgct ccttttacgc tgtgtggatt tgctgcttta ttgcctctgt atcttgctat	4140
tgcttcccgt acggttttcg ttttctctc ctgtataaa tcctggttgc tgtctctttt	4200
tgaggagtig tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc	4260
aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt	4320
ccccctccc atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgt gctggacagg	4380
ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtc	4419

<210> 298
<211> 1143
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8ba.TCR.WPRE 胺基酸序列

<400> 298

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Pro
195 200 205

Gln Gly Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu His Gly
210 215 220

Tyr Tyr Ser Asn Thr Thr Thr Ser Gln Lys Leu Leu Asn Pro Trp Ile
225 230 235 240

Leu Lys Thr Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
245 250 255

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala
260 265 270

Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala
275 280 285

Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn
290 295 300

Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro
305 310 315 320

Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser
325 330 335

Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu
340 345 350

Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe
355 360 365

Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe
370 375 380

Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
385 390 395 400

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
405 410 415

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
420 425 430

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
435 440 445

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
450 455 460

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
465 470 475 480

Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp
485 490 495

Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
500 505 510

Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
515 520 525

Pro Gly Pro Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile
530 535 540

Leu Val Ala Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His
545 550 555 560

Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile
565 570 575

Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly
580 585 590

Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser
595 600 605

Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe
610 615 620

Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr
625 630 635 640

Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro
645 650 655

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
660 665 670

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
675 680 685

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
690 695 700

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
705 710 715 720

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
725 730 735

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
740 745 750

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
755 760 765

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
770 775 780

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
785 790 795 800

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
805 810 815

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
820 825 830

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys Arg Ser Gly
835 840 845

Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
850 855 860

Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu

865					870					875						880
Leu	Ile	Leu	Trp	Phe 885	His	Leu	Asp	Cys	Val 890	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn 895	Val	
Glu	Gln	Ser	Pro 900	Gln	Ser	Leu	His	Val 905	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser 910	Thr	Asn	
Phe	Thr	Cys 915	Ser	Phe	Pro	Ser	Ser 920	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu 925	His	Trp	Tyr	
Arg	Lys 930	Glu	Thr	Ala	Lys	Ser 935	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe 940	Val	Met	Thr	Leu	
Asn 945	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys 950	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser 955	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr 960	
Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser 965	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys 970	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu 975	Asp	
Ser	Ala	Thr	Tyr 980	Leu	Cys	Ala	Leu	Tyr 985	Asn	Asn	Asn	Asp	Met 990	Arg	Phe	
Gly	Ala	Gly 995	Thr	Arg	Leu	Thr	Val 1000	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln 1005	Asn	Pro	Asp	
Pro	Ala 1010	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg 1015	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser 1020	Asp	Lys	Ser		
Val	Cys 1025	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe 1030	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn 1035	Val	Ser	Gln		
Ser	Lys 1040	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr 1045	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr 1050	Val	Leu	Asp		
Met	Arg 1055	Ser	Met	Asp	Phe	Lys 1060	Ser	Asn	Ser	Ala	Val 1065	Ala	Trp	Ser		
Asn	Lys 1070	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys 1075	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn 1080	Asn	Ser	Ile		
Ile	Pro 1085	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe 1090	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser 1095	Ser	Cys	Asp		

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
1100 1105 1110

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
1115 1120 1125

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
1130 1135 1140

<210> 299
<211> 7751
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TCR.WPRE 核苷酸序列

<400> 299
aaacgccagc aacgcggcct ttttacgggt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat 60
gttcttgctg cttcgcgatg tacgggccag atatacgcgt tgacattgat tattgactag 120
ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc ccatatatgg agttccgcgt 180
tacataactt acggtaaatg gcccgcctgg ctgaccgccc aacgaccccc gcccatlgac 240
gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg actttccatt gacgtcaatg 300
ggtaggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtagat caagtgtatc atatgccaa 360
tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc tggcattatg cccagtacat 420
gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta ttagtcatcg ctattaccat 480
ggtagatgcg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag cggtttgact cacggggatt 540
tccaagtctc caccceattg acgtcaatgg gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga 600
ctttccaaaa tgtcgtaaca actccgcccc attgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg 660
gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgg ggtctctctg gttagaccag 720
atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaaccac tgcttaagcc tcaataaagc 780
ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga 840
tcctcagac ctttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccg aacagggact 900
tgaaagcgaa agggaacca gaggagctct ctgcacgcag gactcggctt gctgaagcgc 960
gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgcc aaaaattttg actagcggag 1020

gctagaagga	gagagatggg	tgcgagagcg	tcagtattaa	gcgggggaga	attagatcgc	1080
gatgggaaaa	aattcggtta	aggccagggg	gaaagaaaaa	atataaatta	aaacatatag	1140
tatgggcaag	caggagagcta	gaacgattcg	cagttaatcc	tggcctgtta	gaaacatcag	1200
aaggctgtag	acaaatactg	ggacagctac	aaccatccct	tcagacagga	tcagaagaac	1260
ttagatcatt	atataatata	gtagcaaccc	tctatttgtt	gcatcaaagg	atagagataa	1320
aagacaccaa	ggaagcttta	gacaagatag	aggaagagca	aaacaaaagt	aagaccaccg	1380
cacagcaaga	ggcctctgat	cttcagacct	ggaggaggag	atatgaggga	caattggaga	1440
agtgaattat	ataaatataa	agtagtaaaa	attgaaccat	taggagtagc	accaccaag	1500
gcaaagagaa	gagtgggtga	gagagaaaaa	agagcagtgg	gaataggagc	tttgttcctt	1560
gggttcttgg	gagcagcagg	aagcactatg	ggcgcagcgt	caatgacgct	gacggtacag	1620
gccagacaat	tattgtctgg	tatagtgcag	cagcagaaca	atttgctgag	ggctattgag	1680
gcgcaacagc	atctgttgca	actcacagtc	tggggcatca	agcagctcca	ggcaagaatc	1740
ctggctgtgg	aaagatacct	aaaggatcaa	cagctcctgg	ggatttgggg	ttgctctgga	1800
aaactcattt	gcaccactgc	tgtgccttgg	aatgctagtt	ggagtaataa	atctctggaa	1860
cagatttggg	atcacacgac	ctggatggag	tgggacagag	aaattaacaa	ttacacaagc	1920
ttaatacact	ccttaattga	agaatcgcaa	aaccagcaag	aaaagaatga	acaagaatta	1980
ttggaattag	ataaatgggc	aagtttgtgg	aattggttta	acataacaaa	ttggctgtgg	2040
tatataaaat	tattcataat	gatagtagga	ggcttggtag	gtttaagaat	agtttttgc	2100
gtactttcta	tagtgaatag	agttaggcag	ggatattcac	cattatcggt	taacttttaa	2160
aagaaaagg	gggattgggg	ggtacagtgc	aggggaaaga	atagtagaca	taatagcaac	2220
agacatacaa	actaaagaat	tacaaaaaca	aattacaaaa	attcaaaatt	ttatcgatca	2280
cgagactagc	ctcgaatctg	cagaattcgc	ccttatcgat	tgaaagaccc	cacctgtagg	2340
tttggaagc	tagcttaagt	aacgccattt	tgcaaggcat	ggaaaataca	taactgagaa	2400
tagagaagtt	cagatcaagg	ttaggaacag	agagacagca	gaatatgggc	caaacaggat	2460
atctgtggta	agcagttcct	gccccggctc	agggccaaga	acagatggtc	cccagatgcg	2520
gtcccgccct	cagcagtttc	tagagaacca	tcagatgttt	ccagggtgcc	ccaaggacct	2580
gaaaatgacc	ctgtgcctta	tttgaactaa	ccaatcagtt	cgcttctcgc	ttctgttcgc	2640
gcgcttctgc	tccccgagct	caataaaaga	gccacaacc	cctcactcag	cggccgcccc	2700
gggtcgacgc	taccacatg	gactcttgga	ccttctgctg	cgtgagcctg	tgcacccctg	2760

tggccaagca	cacagacgcc	ggcgtgatcc	agtcccctag	gcacgaggtg	accgagatgg	2820
gccaggaggt	gacactgcgc	tgtaagccaa	tctctggcca	caacagcctg	ttttggtata	2880
gggagaccat	gatgcgcggc	ctggagctgc	tgatctactt	caataacaat	gtgcccacgc	2940
acgattccgg	catgcctgag	gatcggtttt	ctgccaagat	gcccgaatgcc	agctttctcca	3000
cactgaagat	ccagcctagc	gagccaagag	actccgccgt	gtatTTTTTgc	gcctctagcc	3060
caggcagcac	cgatacacag	tacttcggac	caggaaccag	gctgacagtg	ctggaggacc	3120
tgaagaacgt	gttccccctt	gaggtggccg	tgtttgagcc	ctctgaggcc	gagatcagcc	3180
acaccagaa	ggccaccctg	gtgtgcctgg	caaccggctt	ctatcctgat	cacgtggagc	3240
tgtcctgggtg	ggtgaacggc	aaggaggtgc	acagcggcgt	gtccacagac	ccacagcccc	3300
tgaaggagca	gccagccctg	aatgatagcc	ggtattgcct	gtcctctcgg	ctgagagtgt	3360
ccgccacctt	ttggcagaac	ccccggaatc	acttcagatg	tcaggtgcag	ttttacggcc	3420
tgtccgagaa	cgatgagtgg	accaggacc	gggccaagcc	tgtgacacag	atcgtgtctg	3480
ccgaggcatg	gggaagagca	gactgtggct	tcacctctga	gagctaccag	cagggcgtgc	3540
tgagcgccac	catcctgtat	gagatcctgc	tgggcaaggc	cacactgtac	gccgtcctgg	3600
tctccgctct	ggtgctgatg	gcaatggtea	aaagaaaaga	tagtcgggga	tctggcagcg	3660
gcgccaccaa	tttcagcctg	ctgaaacagg	ccggcgacgt	ggaagagAAC	cctggcccca	3720
tggagaagaa	tccccTggt	gccccctgc	tgatcctgtg	gtttcacctg	gactgcgtgt	3780
cctctatcct	gaatgtggaa	cagagcccac	agagcctgca	cgtgcaggag	ggcgactcca	3840
ccaacttcac	atgctctttt	cctagctcca	acttctacgc	cctgcactgg	tacagaaagg	3900
agaccgcaaa	gtccccagag	gccctgttcg	tgatgacact	gaacggcgat	gagaagaaga	3960
agggccgcat	cagcgccacc	ctgaatacaa	aggagggcta	ctcctatctg	tacatcaagg	4020
gctcccagcc	tgaggactct	gccacctatc	tgtgcgccct	gtacaacaat	aacgatatgc	4080
ggtttggcgc	cggcaccaga	ctgacagtga	agccaaacat	ccagaatcca	gaccccgccg	4140
tgtatcagct	gcgggacagc	aagtctagcg	ataagagcgt	gtgcctgttc	accgactttg	4200
attctcagac	aaacgtgagc	cagtccaagg	acagcgacgt	gtacatcacc	gacaagacag	4260
tgctggatat	gagaagcatg	gacttcaagt	ctaacagcgc	cgtggcctgg	tccaataagt	4320
ctgatttcgc	ctgcgccaat	gcctttaata	actccatcat	ccccaggat	accttctttc	4380
cttctccaga	gtcctcttgt	gacgtgaagc	tggtggagaa	gtctttcgag	accgatacaa	4440

acctgaat	tttcagaacctg	agcgtgatcg	gcttcaggat	cctgctgctg	aaggtggccg	4500
gctttaatct	gctgatgacc	ctgaggctgt	ggagctcctg	aaccgggtccg	cagtctgacg	4560
tacgcgtaat	caacctctgg	attacaaaat	ttgtgaaaga	ttgactggta	ttcttaacta	4620
tgttgctcct	tttacgctat	gtggatacgc	tgctttaatg	cctttgtatc	atgctattgc	4680
ttcccgtatg	gctttcattt	tctcctcctt	gtataaatcc	tggttgctgt	ctctttatga	4740
ggagtgtgtg	cccgtttgtca	ggcaacgtgg	cgtgggtgtgc	actgtgtttg	ctgacgcaac	4800
ccccactgg	tggggcattg	ccaccacctg	tcagctcctt	tccgggactt	tcgctttccc	4860
cctccctatt	gccacggcgg	aactcatcgc	cgccctgcctt	gcccgtgct	ggacaggggc	4920
tcggctgttg	ggcactgaca	attccgtgg	gttgctgggg	aagctgacgt	cctttccatg	4980
gctgctcgcc	tgtgttgcca	cctggattct	gcgcgggacg	tccttctgct	acgtcccttc	5040
ggccctcaat	ccagcggacc	ttccttcccc	cggcctgctg	ccggctctgc	ggcctcttcc	5100
gcgtcttcgc	cttcgccctc	agacgagtcg	gatctccctt	tgggccgcct	ccccgcccgt	5160
acgtgtacat	tacgcgccta	ggattttaa	ccactcctga	caactactct	ttaatgcacg	5220
aggtgtcagt	aggtgaagga	gtcgtagt	tcgataagca	gcaacatctt	actacactgg	5280
tctcaactcc	ggatccgagc	tcggctac	taagaccaat	gacttacaag	gcagctgtag	5340
atcttagcca	ctttttaaaa	gaaaagggg	gactggaagg	gctaattcac	tcccaacgaa	5400
gacaagatct	gctttttgct	tgtactgg	ctctctgg	agaccagatc	tgagcctggg	5460
agctctctgg	ctaactagg	aaccactgc	ttaagcctca	ataaagcttg	ccttgagtgc	5520
ttcaagtagt	gtgtgcccgt	ctgttgtgtg	actctggtaa	ctagagatcc	ctcagaccct	5580
tttagtcagt	gtggaaaatc	tctagcagca	tctagagggc	ccgtttaaac	ccgctgatca	5640
gcctcgactg	tgccttctag	ttgccagcca	tctgtttgtt	gccccctccc	cgtgccttcc	5700
ttgaccctgg	aaggtgccac	tcccactgtc	ctttccta	aaaatgagga	aattgcatcg	5760
cattgtctga	gtaggtgtca	ttctattctg	gggggtgggg	tggggcagga	cagcaagggg	5820
gaggattggg	aagacaatag	caggcatgct	ggggatgcgg	tgggctctat	ggcttctact	5880
gggcggtttt	atggacagca	agcgaaccgg	aattgccagc	tggggcgccc	tctggtaagg	5940
ttgggaagcc	ctgcaaagta	aactggatgg	ctttcttgcc	gccaaggatc	tgatggcgca	6000
ggggatcaag	ctctgatcaa	gagacaggat	gaggatcg	tcgcatgatt	gaacaagatg	6060
gattgcacgc	aggttctccg	gccgcttggg	tggagaggct	attcggctat	gactgggcac	6120
aacagacaat	cggctgctct	gatgccgccc	tgttccggct	gtcagcgcag	gggcgcccgg	6180

t t c t t t t t g t	c a a g a c c g a c	c t g t c c g g t g	c c c t g a a t g a	a c t g c a a g a c	g a g g c a g c g c	6240
g g c t a t c g t g	g c t g g c c a c g	a c g g g c g t t c	c t t g c g c a g c	t g t g c t c g a c	g t t g t c a c t g	6300
a a g c g g g a a g	g g a c t g g c t g	c t a t t g g g c g	a a g t g c c g g g	g c a g g a t c t c	c t g t c a t c t c	6360
a c c t t g c t c c	t g c c g a g a a a	g t a t c c a t c a	t g g c t g a t g c	a a t g c g g c g g	c t g c a t a c g c	6420
t t g a t c c g g c	t a c c t g c c c a	t t c g a c c a c c	a a g c g a a a c a	t c g c a t c g a g	c g a g c a c g t a	6480
c t c g g a t g g a	a g c c g g t c t t	g t c g a t c a g g	a t g a t c t g g a	c g a a g a g c a t	c a g g g g c t c g	6540
c g c c a g c c g a	a c t g t t c g c c	a g g c t c a a g g	c g a g c a t g c c	c g a c g g c g a g	g a t c t c g t c g	6600
t g a c c c a t g g	c g a t g c c t g c	t t g c c g a a t a	t c a t g g t g g a	a a a t g g c c g c	t t t t c t g g a t	6660
t c a t c g a c t g	t g g c c g g c t g	g g t g t g g c g g	a c c g c t a t c a	g g a c a t a g c g	t t g g c t a c c c	6720
g t g a t a t t g c	t g a a g a g c t t	g g c g g c g a a t	g g g c t g a c c g	c t t c c t c g t g	c t t t a c g g t a	6780
t c g c c g t c c c	c g a t t c g c a g	c g c a t c g c c t	t c t a t c g c c t	t c t t g a c g a g	t t c t t c t g a a	6840
t t a t t a a c g c	t t a c a a t t t c	c t g a t g c g g t	a t t t t c t c c t	t a c g c a t c t g	t g c g g t a t t t	6900
c a c a c c g c a t	c a g g t g g c a c	t t t t c g g g g a	a a t g t g c g c g	g a a c c c c t a t	t t g t t t a t t t	6960
t t c t a a a t a c	a t t c a a a t a t	g t a t c c g c t c	a t g a g a c a a t	a a c c c t g a t a	a a t g c t t c a a	7020
t a a t a g c a c g	t g c t a a a a c t	t c a t t t t t a a	t t t a a a a g g a	t c t a g g t g a a	g a t c c t t t t t	7080
g a t a a t c t c a	t g a c c a a a a t	c c c t t a a c g t	g a g t t t t c g t	t c c a c t g a g c	g t c a g a c c c c	7140
g t a g a a a a g a	t c a a a g g a t c	t t c t t g a g a t	c c t t t t t t t c	t g c g c g t a a t	c t g c t g c t t g	7200
c a a a c a a a a a	a a c c a c c g c t	a c c a g c g g t g	g t t t g t t t g c	c g g a t c a a g a	g c t a c c a a c t	7260
c t t t t t c c g a	a g g t a a c t g g	c t t c a g c a g a	g c g c a g a t a c	c a a a t a c t g t	t c t t c t a g t g	7320
t a g c c g t a g t	t a g g c c a c c a	c t t c a a g a a c	t c t g t a g c a c	c g c c t a c a t a	c c t c g c t c t g	7380
c t a a t c c t g t	t a c c a g t g g c	t g c t g c c a g t	g g c g a t a a g t	c g t g t c t t a c	c g g g t t g g a c	7440
t c a a g a c g a t	a g t t a c c g g a	t a a g g c g c a g	c g g t c g g g c t	g a a c g g g g g g	t t c g t g c a c a	7500
c a g c c c a g c t	t g g a g e g a a c	g a c c t a c a c c	g a a c t g a g a t	a c c t a c a g c g	t g a g c t a t g a	7560
g a a a g c g c c a	c g c t t c c c g a	a g g g a g a a a g	g c g g a c a g g t	a t c c g g t a a g	c g g c a g g g t c	7620
g g a a c a g g a g	a g c g c a c g a g	g g a g c t t c c a	g g g g g a a a c g	c c t g g t a t c t	t t a t a g t c c t	7680
g t c g g g t t t c	g c c a c c t c t g	a c t t g a g c g t	c g a t t t t t g t	g a t g c t c g t c	a g g g g g g c g g	7740
a g c c t a t g g a	a					7751

<211> 607
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TCR.WPRE 胺基酸序列

<400> 300

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
305 310 315 320

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu
325 330 335

Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His Leu Asp
340 345 350

Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His
355 360 365

Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser
370 375 380

Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro
385 390 395 400

Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly
405 410 415

Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr

420425430

Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu
435440445

Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val
450455460

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
465470475480

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
485490495

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
500505510

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
515520525

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
530535540

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
545550555560

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
565570575

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
580585590

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595600605

<210> 301
<211> 3828
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8aNCAM1Fusion.TCR.WPREmut2 核苷酸序列

<400> 301
tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat

ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	120
gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	180
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	240
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta ttggaactaa ccaatcagtt	300
cgtttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc	360
cctcactcag cggccgcccc gggtcgacgc taccaccatg gcgtttcccg tgaccgcaact	420
cctgttgccc ctgcccctgc tgttgcaacgc cgcacgacct tcccaattcc ggggtgtcccc	480
tctggatcgc acctggaacc tcgggggaaac ggtggagctc aagtgtcaag tcttctgtc	540
gaacccgacc agcggatgca gctggctgtt ccagccgaga ggagctgccg cctcaccac	600
cttcttctg tacttgagcc agaacaagcc gaaggccgct gagggctctgg acaccagcg	660
cttctcgggc aaacggctgg gagacacttt tgtgtgact ctctccgact tccggcggga	720
gaacgagggc tactacttct gctctgcgct ctccaattca atcatgtact tctcacactt	780
cgtgccggtg ttcttgccctg ccagcgtggt ggacttccctc cccactaccg cccaaccac	840
taagaagtca acctgaaga agcgggtttg cagactccca cgcccgaaa cgcagaagg	900
tccgtgtgt tccccggcca tcgtgggcat cctgatcgtg atcttcgtgc tgctgtggt	960
ggtggtggac atcacctgt acttctgaa caagtgcggc ctgttcatgt gcatcgccgt	1020
gaacctgtgc ggcaaggccg gccccggcgc caagggaag gacatggagg agggcaaggc	1080
cgccttcagc aaggacgaga gcaaggagcc catcgtggag gtgaggaccg aggaggagag	1140
gaccccaac cacgacggcg gcaagcacac cgagcccaac gagaccacc cctgaccga	1200
gcccgagaag ggccccgtgg aggccaagcc cgagtgccag gagaccgaga ccaagccgc	1260
ccccgccgag gtgaagaccg tgcccaacga cgccaccag accaaggaga acgagagcaa	1320
ggccccggcc aagagatctg gcagcggcgc caccaatttc agcctgtga aacaggccgg	1380
cgacgtggaa gagaacctg gcccattgga ctcttgacc ttctgtcgc tgagcctgtg	1440
catcctggtg gccaagcaca cagacgccgg cgtgatccag tcccctaggc acgaggtgac	1500
cgagatgggc caggaggtga cactgcgctg taagccaatc tctggccaca acagcctgtt	1560
ttggtatagg gagacatga tgcgcggcct ggagctgctg atctacttca ataacaatgt	1620
gcccacgac gattccggca tgccctgagga tcggttttct gccaatatgc ccaatgccag	1680
cttctccaca ctgaagatcc agcctagcga gccaaagac tccgccgtgt atttttgcgc	1740

ctctagccca	ggcagcaccg	atacacagta	cttcggacca	ggaaccaggc	tgacagtgtc	1800
ggaggacctg	aagaacgtgt	tccccctga	ggtggccgtg	tttgagccct	ctgaggccga	1860
gatcagccac	accagaagg	ccacctggt	gtgcctggca	accggcttct	atcctgatca	1920
cgtggagctg	tcctggtggg	tgaacggcaa	ggaggtgcac	agcggcgtgt	ccacagaccc	1980
acagcccctg	aaggagcagc	cagccctgaa	tgatagccgg	tattgcctgt	cctctcggct	2040
gagagtgtcc	gccacctttt	ggcagaaccc	ccggaatcac	ttcagatgtc	aggtgcagtt	2100
ttacggcctg	tccgagaacg	atgagtggac	ccaggaccgg	gccaagcctg	tgacacagat	2160
cgtgtctgcc	gaggcatggg	gaagagcaga	ctgtggcttc	acctctgaga	gctaccagca	2220
gggcgtgtg	agcgccacca	tcctgtatga	gatcctgtct	ggcaaggcca	cactgtacgc	2280
cgtcctggtc	tccgctctgg	tgctgatggc	aatggtcaaa	agaaaagata	gtcggggacg	2340
ggccaagaga	tctggcagcg	gcgagggcag	aggcagcctg	ctgacctgcg	gcgacgtgga	2400
ggagaacccc	ggcccatgg	agaagaatcc	cctggctgcc	ccccctgtga	tcctgtggtt	2460
tcacctggac	tgctgttctt	ctatcctgaa	tgtggaacag	agcccacaga	gcctgcacgt	2520
gcaggagggc	gactccacca	acttcacatg	ctcttttctt	agctccaact	tctacgccct	2580
gcactggtac	agaaaggaga	ccgcaaagtc	cccagaggcc	ctgttcgtga	tgacactgaa	2640
cggcgatgag	aagaagaagg	gccgcatcag	cgccaccctg	aatacaaagg	agggctactc	2700
ctatctgtac	atcaagggtt	cccagcctga	ggactctgcc	acctatctgt	gcgccctgta	2760
caacaataac	gatatgcggt	ttggcgccgg	caccagactg	acagtgaagc	caaacatcca	2820
gaatccagac	cccgccgtgt	atcagctgcg	ggacagcaag	tctagcgata	agagcgtgtg	2880
cctgttcacc	gactttgatt	ctcagacaaa	cgtgagccag	tccaaggaca	gcgacgtgta	2940
catcaccgac	aagacagtgc	tggatatgag	aagcatggac	ttcaagtcta	acagcgccgt	3000
ggcctggtcc	aataagtctg	atttcgcctg	cgccaatgcc	tttaataact	ccatcatccc	3060
cgaggatacc	ttcttttctt	ctccagagtc	ctcttgtgac	gtgaagctgg	tggagaagtc	3120
tttcgagacc	gatacaaacc	tgaattttca	gaacctgagc	gtgatcggct	tcaggatcct	3180
gctgctgaag	gtggccggct	ttaatctgct	gatgaccctg	aggctgtgga	gctcctgaac	3240
cggtcgggag	catcttaccg	ccatttatac	ccatatattgt	tctgtttttc	ttgatttggg	3300
tatacattta	aatgttaata	aaacaaaatg	gtggggcaat	catttacatt	ttttgggata	3360
tgtaattact	agttcaggtg	tattgccaca	agacaaactt	gttaagaaac	tttcccgtta	3420
tttacgtctt	gttcctgtta	atcaacctct	ggattacaaa	atttgtgaaa	gattgactga	3480

tattcttaac tttgttgctc cttttacgct gtgtggattt gctgctttat tgcctctgta 3540
tcttgctatt gcttcccga cggttttctg tttctcctcc ttgtataaat cctggttgct 3600
gtctcttttt gaggagtgtt ggcccggtt cctgcaacgt ggcgtggtgt gctctgtgtt 3660
tgctgacgca acccccactg gctggggcat tgccaccacc tgtcaactcc tttctgggac 3720
tttcgctttc cccctccga tcgccacggc agaactcacc gccgcctgcc ttgcccgtg 3780
ctggacaggg gctaggttgc tgggcactga taattccgtg gtgttgtc 3828

<210> 302
<211> 946
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8aNCAM1Fusion.TCR.WPREmut2 胺基酸序列

<400> 302

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr

130					135					140					
Ala 145	Gln	Pro	Thr	Lys	Lys 150	Ser	Thr	Leu	Lys	Lys 155	Arg	Val	Cys	Arg	Leu 160
Pro	Arg	Pro	Glu	Thr 165	Gln	Lys	Gly	Pro	Leu 170	Cys	Ser	Pro	Ala	Ile 175	Val
Gly	Ile	Leu	Ile 180	Val	Ile	Phe	Val	Leu 185	Leu	Leu	Val	Val	Val 190	Asp	Ile
Thr	Cys	Tyr 195	Phe	Leu	Asn	Lys	Cys 200	Gly	Leu	Phe	Met	Cys 205	Ile	Ala	Val
Asn	Leu 210	Cys	Gly	Lys	Ala	Gly 215	Pro	Gly	Ala	Lys	Gly 220	Lys	Asp	Met	Glu
Glu 225	Gly	Lys	Ala	Ala	Phe 230	Ser	Lys	Asp	Glu	Ser 235	Lys	Glu	Pro	Ile	Val 240
Glu	Val	Arg	Thr	Glu 245	Glu	Glu	Arg	Thr	Pro 250	Asn	His	Asp	Gly	Gly 255	Lys
His	Thr	Glu	Pro 260	Asn	Glu	Thr	Thr	Pro 265	Leu	Thr	Glu	Pro	Glu 270	Lys	Gly
Pro	Val	Glu 275	Ala	Lys	Pro	Glu	Cys 280	Gln	Glu	Thr	Glu	Thr 285	Lys	Pro	Ala
Pro	Ala 290	Glu	Val	Lys	Thr	Val 295	Pro	Asn	Asp	Ala	Thr 300	Gln	Thr	Lys	Glu
Asn 305	Glu	Ser	Lys	Ala	Arg 310	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly 315	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn 320
Phe	Ser	Leu	Leu	Lys 325	Gln	Ala	Gly	Asp	Val 330	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly 335	Pro
Met	Asp	Ser	Trp 340	Thr	Phe	Cys	Cys	Val 345	Ser	Leu	Cys	Ile	Leu 350	Val	Ala
Lys	His	Thr 355	Asp	Ala	Gly	Val	Ile 360	Gln	Ser	Pro	Arg	His 365	Glu	Val	Thr

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
370 375 380

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
385 390 395 400

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
405 410 415

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
420 425 430

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
435 440 445

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
450 455 460

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
465 470 475 480

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
485 490 495

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
500 505 510

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
515 520 525

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
530 535 540

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
545 550 555 560

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
565 570 575

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
580 585 590

Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
		595					600					605			
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala
	610					615					620				
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val
625					630					635					640
Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Glu
				645					650					655	
Gly	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Thr	Cys	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly
			660					665					670		
Pro	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe
		675					680					685			
His	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln
	690					695					700				
Ser	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe
705					710					715					720
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ala
				725					730					735	
Lys	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys
			740					745					750		
Lys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser
		755					760					765			
Tyr	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu
	770					775					780				
Cys	Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg
785					790					795					800
Leu	Thr	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln
				805					810					815	

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
820 825 830

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
835 840 845

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
850 855 860

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
865 870 875 880

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
885 890 895

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
900 905 910

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
915 920 925

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
930 935 940

Ser Ser
945

<210> 303
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R11P3D3KE β 鏈

<400> 303

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn	Ser	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Glu	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu
50						55					60				
Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu
				85					90					95	
Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
			100					105						110	
Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
			260					265					270		

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 304
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R39P1C12 α 鏈

<400> 304

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ile Asp Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu
115 120 125

Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種分離之核酸，其包含氨基酸序列，編碼

(a) 包含 α 鏈與 β 鏈的 T 細胞受體與包含 α 鏈與 β 鏈的 CD8 多肽，或 (b) 包含 α 鏈與 β 鏈的 TCR 與包含 α 鏈而無 β 鏈的 CD8 多肽，其中所述 TCR α 鏈與 TCR β 鏈選自 SEQ ID NO: 15 與 16、17 與 18、19 與 20、21 與 22、23 與 24、25 與 26、27 與 28、29 與 30、31 與 32、33 與 34、35 與 36、37 與 38、39 與 40、41 與 42、43 與 44、45 與 46、47 與 48、49 與 50、51 與 52、53 與 54、55 與 56、57 與 58、59 與 60、61 與 62、63 與 64、65 與 66、67 與 68、69 與 70、71 與 303、304 與 74、75 與 76、77 與 78、79 與 80、81 與 82、83 與 84、85 與 86、87 與 88、89 與 90 以及 91 與 92，其中 CD8 α 鏈為 SEQ ID NO: 7、258、259、262 或其變體，並且其中 CD8 β 鏈為 SEQ ID NO: 8、9、10、11、12、13 或 14。

【請求項2】 如請求項1所述之分離的核酸，其中 TCR α 鏈與 TCR β 鏈選自 SEQ ID NO: 15 與 16、57 與 58、59 與 60、61 與 62、63 與 64、65 與 66、67 與 68、69 與 70 以及 71 與 303。

【請求項3】 如請求項1或2所述之分離的核酸，其中該核酸序列包含與 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、

295、297、299 或 301 之核酸序列具有至少 80% 同一性之核酸。

【請求項 4】 如請求項 3 所述之分離的核酸，其中該核酸序列與 SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、295、297、299 或 301 之核酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性。

【請求項 5】 如請求項 1-4 中任一項所述之分離的核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 267 之核酸序列。

【請求項 6】 如請求項 1-4 中任一項所述之分離的核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 279 之核酸序列。

【請求項 7】 一種分離的多肽，由如請求項 1-6 中任一項之核酸編碼。

【請求項 8】 一種分離的多肽，其包含與 SEQ ID NO: 268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、296、298、300 或 302 之胺基酸序列具有至少約 80% 同一性之胺基酸。

【請求項 9】 如請求項 8 所述之分離的多肽，其中胺基酸序列與 SEQ ID NO: 268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、296、298、300 或 302 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性。

- 【請求項10】如請求項7-9中任一項所述之分離的多肽，其中該胺基酸包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列。
- 【請求項11】如請求項7-9中任一項所述之分離的多肽，其中該胺基酸包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。
- 【請求項12】一種載體，包含如請求項1-6中任一項之胺基酸。
- 【請求項13】如請求項12所述之載體，其中該載體進一步包含編碼2A肽之核酸或位於編碼CD8 α 鏈之核酸與編碼CD8 β 鏈之核酸之間的內部核糖體進入位點(IRES)。
- 【請求項14】如請求項12或13所述之載體，其中該載體進一步包含編碼2A肽之核酸或位於編碼TCR α 鏈之核酸與編碼TCR β 鏈之核酸之間的IRES。
- 【請求項15】如請求項14所述之載體，其中2A肽為P2A (SEQ ID NO: 93)、T2A (SEQ ID NO: 94)、E2A (SEQ ID NO: 95)或F2A (SEQ ID NO: 96)。
- 【請求項16】如請求項12-15中任一項所述之載體，其中該載體進一步包含選自土撥鼠PRE (WPRES)、土撥鼠PRE (WPRES)突變體1、土撥鼠PRE (WPRES)突變體2或乙型肝炎病毒(HBV)PRE (HPRES)之轉錄後調控元件(PRE)序列。
- 【請求項17】如請求項16所述之載體，其中該轉錄後調控元件(PRE)序列為包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列之土撥鼠PRE (WPRES)突變體1。

【請求項18】如請求項16所述之載體，其中該轉錄後調控元件（PRE）序列為包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列之土撥鼠PRE（WPRE）突變體2。

【請求項19】請求項12-18中任一項所述之載體，其中該載體進一步包含選自以下之啟動子：巨細胞病毒（CMV）啟動子、磷酸甘油酸酯激酶（PGK）啟動子、髓鞘鹼性蛋白（MBP）啟動子、膠質細胞原纖維酸性蛋白（GFAP）啟動子、包含骨髓增生性肉瘤病毒強化子（MNDU3）之修飾之MoMuLV LTR、泛素C啟動子、EF-1 α 啟動子或鼠幹細胞病毒（MSCV）啟動子。

【請求項20】如請求項12-19任一項中所述之載體，其中該載體為病毒載體或非病毒載體。

【請求項21】如請求項20所述之載體，其中該載體為病毒載體。

【請求項22】如請求項21所述之載體，其中該病毒載體選自腺病毒、痘病毒、 α 病毒、沙粒病毒、黃病毒、彈狀病毒、逆轉錄病毒、慢病毒、疱疹病毒、副粘病毒、微小核糖核酸病毒及其組合。

【請求項23】請求項21或22所述之載體，其中該載體用病毒之包膜蛋白假型化，所述病毒選自天然貓內源性病毒（RD114）、RD114之一個版本（RD114TR）、長臂猿白血病毒（GALV）、GALV之一個版本（GALV-TR）、兼向性鼠白血病毒（MLV4070A）、桿狀病毒（GP64）、水泡性口炎病毒（VSV-G）、貓瘟

病毒 (FPV)、埃博拉病毒 (EbV)、狒狒逆轉錄病毒包膜糖蛋白 (BaEV) 與淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒 (LCMV)。

【請求項 24】如請求項 12-23 中任一項所述之載體，其中該載體為慢病毒載體。

【請求項 25】如請求項 12-24 中任一項所述之載體，其中該載體進一步包含編碼嵌合抗原受體 (CAR) 之核酸。

【請求項 26】一種分離的 T 細胞，其用如請求項 1-15 中任一項所述之核酸轉導。

【請求項 27】一種分離的 T 細胞，其經轉導以表現如請求項 6-10 中任一項所述之多肽。

【請求項 28】一種分離的 T 細胞，其用如請求項 12-25 中任一項所述之載體轉導。

【請求項 29】如請求項 26-28 中任一項所述之細胞，其中該細胞為 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞及/或自然殺手 T 細胞。

【請求項 30】如請求項 29 所述之細胞，其中該 $\alpha\beta$ T 細胞為 CD4+ T 細胞。

【請求項 31】如請求項 29 所述之細胞，其中該 $\alpha\beta$ T 細胞為 CD8+ T 細胞。

【請求項 32】如請求項 29 所述之細胞，其中該 $\gamma\delta$ T 細胞為 V γ 9 V δ 2+ T 細胞。

【請求項 33】一種 $\gamma\delta$ T 細胞，其表現如請求項 6-10 中

任一項所述之多肽。

【請求項34】一種 $\alpha\beta$ T細胞，其表現如請求項6-10中任一項所述之多肽。

【請求項35】一種組合物，其包含如請求項26-34中任一項所述之T細胞。

【請求項36】如請求項35所述之組合物，其中該組合物為藥物組合物。

【請求項37】如請求項35或36所述之組合物，其中該組合物進一步包含佐劑、賦形劑、載劑、稀釋劑、緩衝劑、穩定劑或其組合。

【請求項38】如請求項35或36所述之組合物，其中該組合物進一步包含佐劑。

【請求項39】如請求項37或38所述之組合物，其中該佐劑為抗CD40抗體、咪喹莫特、雷西喹莫特、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、阿特珠單抗、干擾素- α 、干擾素- β 、CpG寡核苷酸及衍生物、聚(I:C)及衍生物、RNA、西地那非、含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)之顆粒製劑、病毒體、白介素-1 (IL-1)、白介素-2 (IL-2)、白介素-4 (IL-4)、白介素-7 (IL-7)、白介素-12 (IL-12)、白介素-13 (IL-13)、白介素-15 (IL-15)、白介素-21 (IL-21)、白介素-23 (IL-23) 以及其組合。

【請求項40】一種製備T細胞用於免疫治療的方法，包括

從人類受試者的血液樣本中分離 T 細胞，
活化分離的 T 細胞，

用如請求項 1 - 6 中任一項之核酸或請求項 12 - 25 中
任一項所述之載體轉導活化 T 細胞，並且
擴充轉導的 T 細胞。

【請求項 41】如請求項 40 所述之方法，其中該血液樣本
包含外周血單核細胞 (P B M C)。

【請求項 42】如請求項 40 或 41 所述之方法，其中該活
化過程包括使 T 細胞與抗 C D 3 及抗 C D 2 8 抗體接觸。

【請求項 43】如請求項 40 - 42 中任一項所述之方法，其
中 T 細胞為 C D 4 + T 細胞。

【請求項 44】如請求項 40 - 42 中任一項所述之方法，其
中 T 細胞為 C D 8 + T 細胞。

【請求項 45】如請求項 40 或 41 所述之方法，其中 T 細
胞為 $\gamma \delta$ T 細胞或 $\alpha \beta$ T 細胞。

【請求項 46】請求項 40 - 45 中任一項所述之方法，其中
如活化及 / 或擴充步驟在 I L - 2 與 I L - 1 5 組合存在之
情況下且任選地隨唑來膦酸鹽一起進行。

【請求項 47】一種治療患有癌症之患者之方法，包括向該
患者投予如請求項 35 - 39 中任一項所述之組合物，其
中該癌症選自由非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、
肝癌、乳腺癌、子宮癌、梅克爾細胞癌、胰腺癌、膽囊
癌、膽管癌、結直腸癌、膀胱癌、腎癌、白血病、卵巢
癌、食道癌、腦癌、胃癌與攝護腺癌組成之群組。

【請求項48】一種在患有癌症之患者中激發免疫應答之方法，包括向該患者投予如請求項35-39中任一項所述之組合物，其中該癌症選自由非小細胞肺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、肝癌、乳腺癌、子宮癌、梅克爾細胞癌、胰腺癌、膽囊癌、膽管癌、結直腸癌、膀胱癌、腎癌、白血病、卵巢癌、食道癌、腦癌、胃癌與攝護腺癌組成之群組。

【請求項49】如請求項47或48所述之方法，其中T細胞殺傷在表面呈現與表面MHC分子複合的肽之癌細胞，其中該肽由SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 147)之胺基酸組成。

【請求項50】如請求項1-4中任一項所述之分離的核酸，其中該核酸包含SEQ ID NO: 285或301之核酸序列。

【請求項51】如請求項7-9中任一項所述之分離的多肽，其中該胺基酸包含SEQ ID NO: 286或302之胺基酸序列。

【請求項52】如請求項14所述之載體，其中IRES選自由以下者組成之群組：來自小核糖核酸病毒之IRES、來自黃病毒之IRES、來自瘟病毒之IRES、來自逆轉錄病毒之IRES、來自慢病毒之IRES、來自昆蟲RNA病毒之IRES與來自細胞mRNA之IRES。

【請求項53】如請求項40所述之方法，進一步包括從轉導之T細胞中分離CD4+CD8+T細胞並擴充分離的

C D 4 + C D 8 + 轉 導 之 T 細 胞 。

|(發明圖式)|

MALPVTATLPLATLHAARPSQIRVSPIDRTWNLGHTVHLKCQVLLSNPISCCSWILF
|< . 信號肽 . >|
21 1 1

QPRCAAASPETHLYLSQNKPKAALGIDITQRISOKRLGDTIVLITSDERRRNIQYYIFCS
|@ 樣結構域

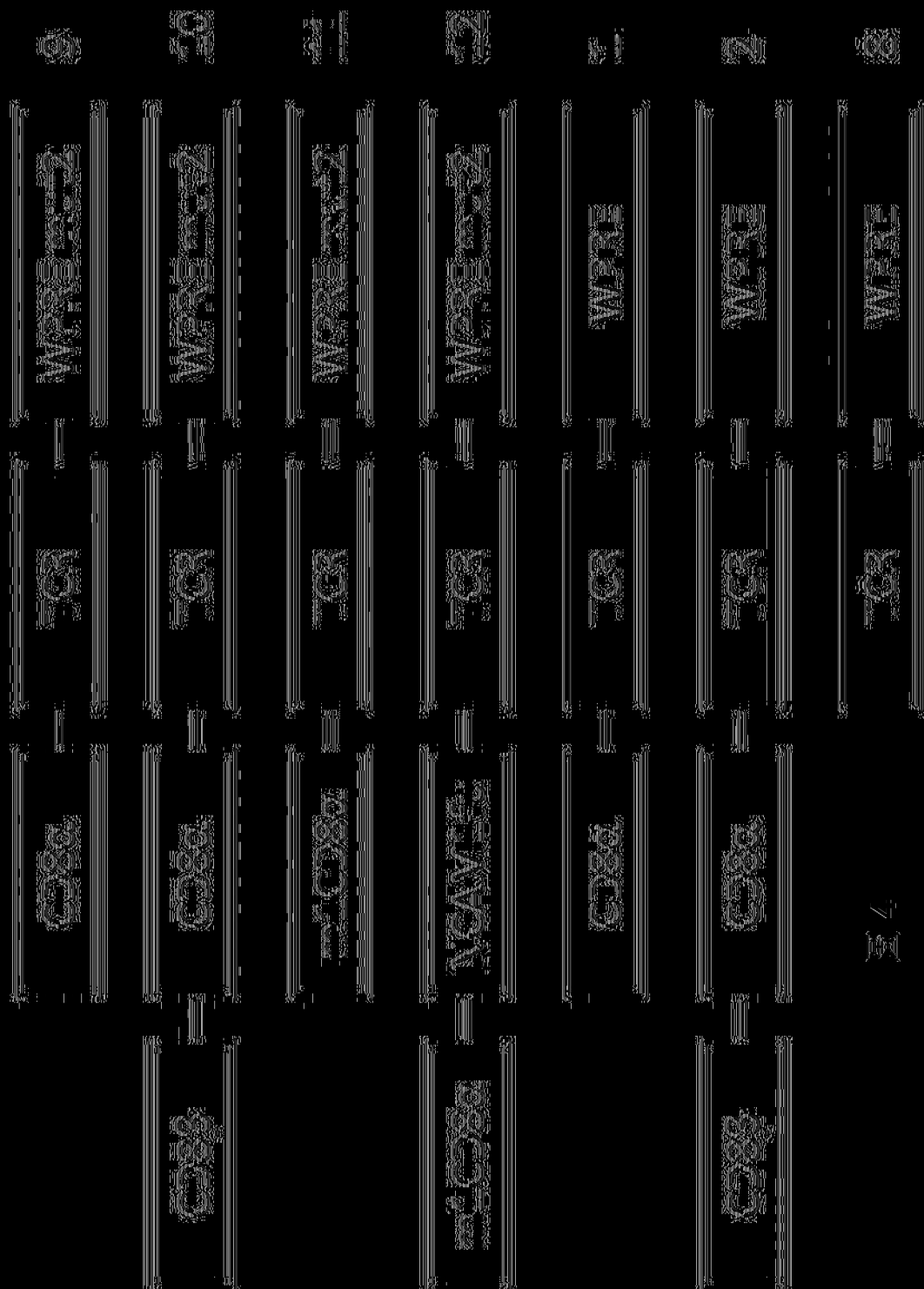
ALSNSIMYFSLHVPVETPAKPETHPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPIACRPAACCAVITR
|> < . 莖區 . >
115 116

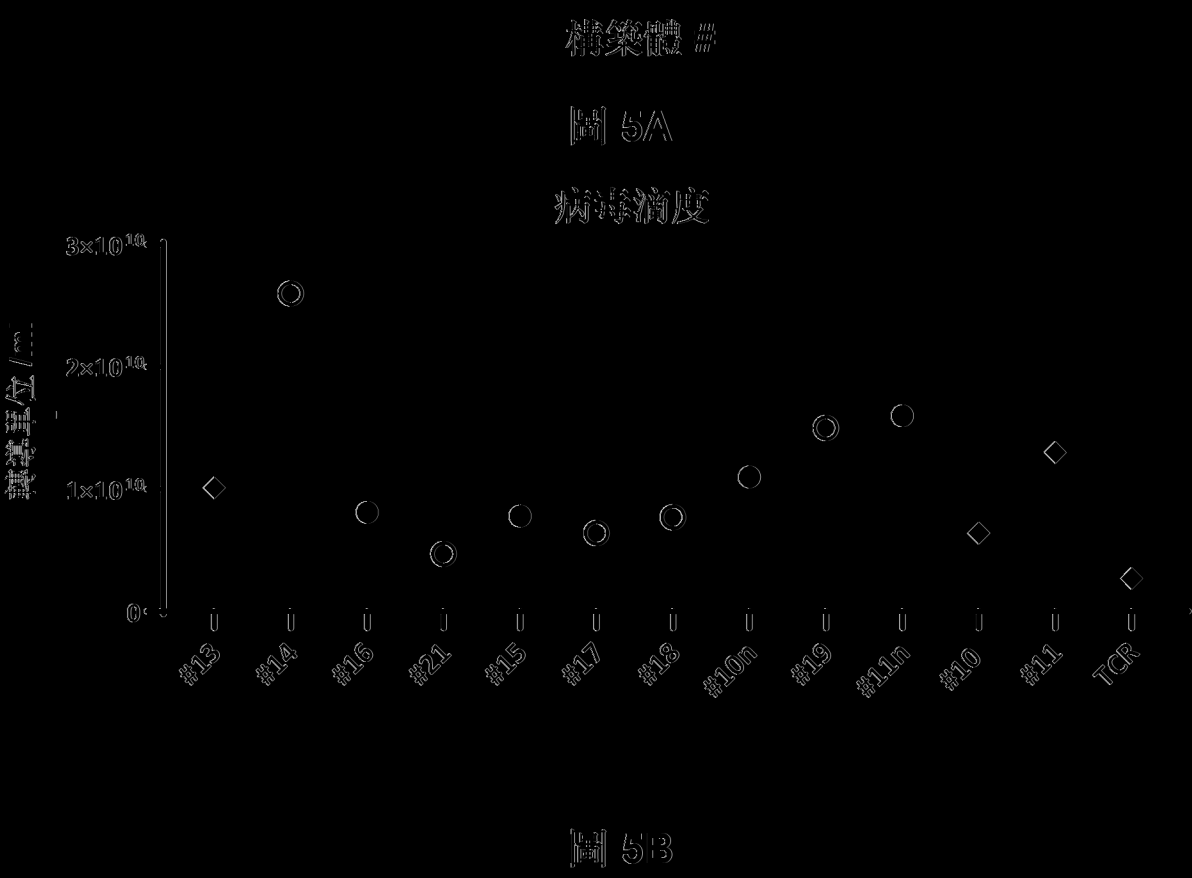
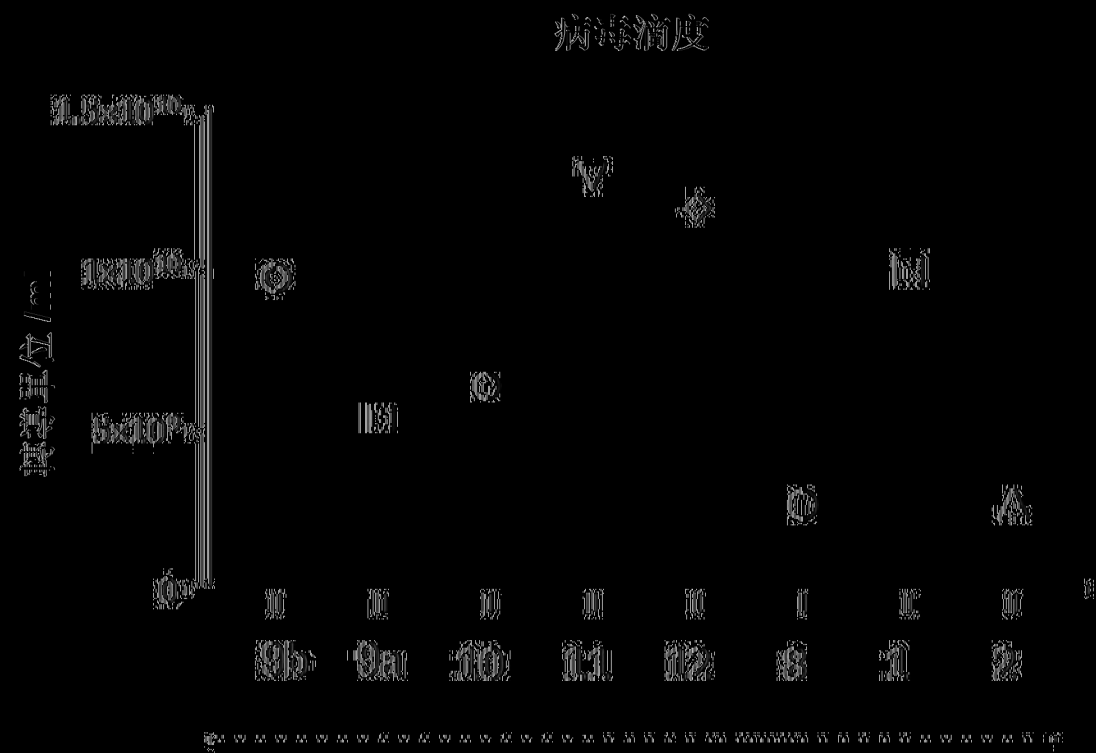
GLDIFACDIYWAPIAGTCCVLLSLVHTLYCNIIRNRRRVCKCPRPVVKSCDKPSISARY
|> < . 跨膜結構域 . > |> < . 胞質結構域 . >
160 161 188 189

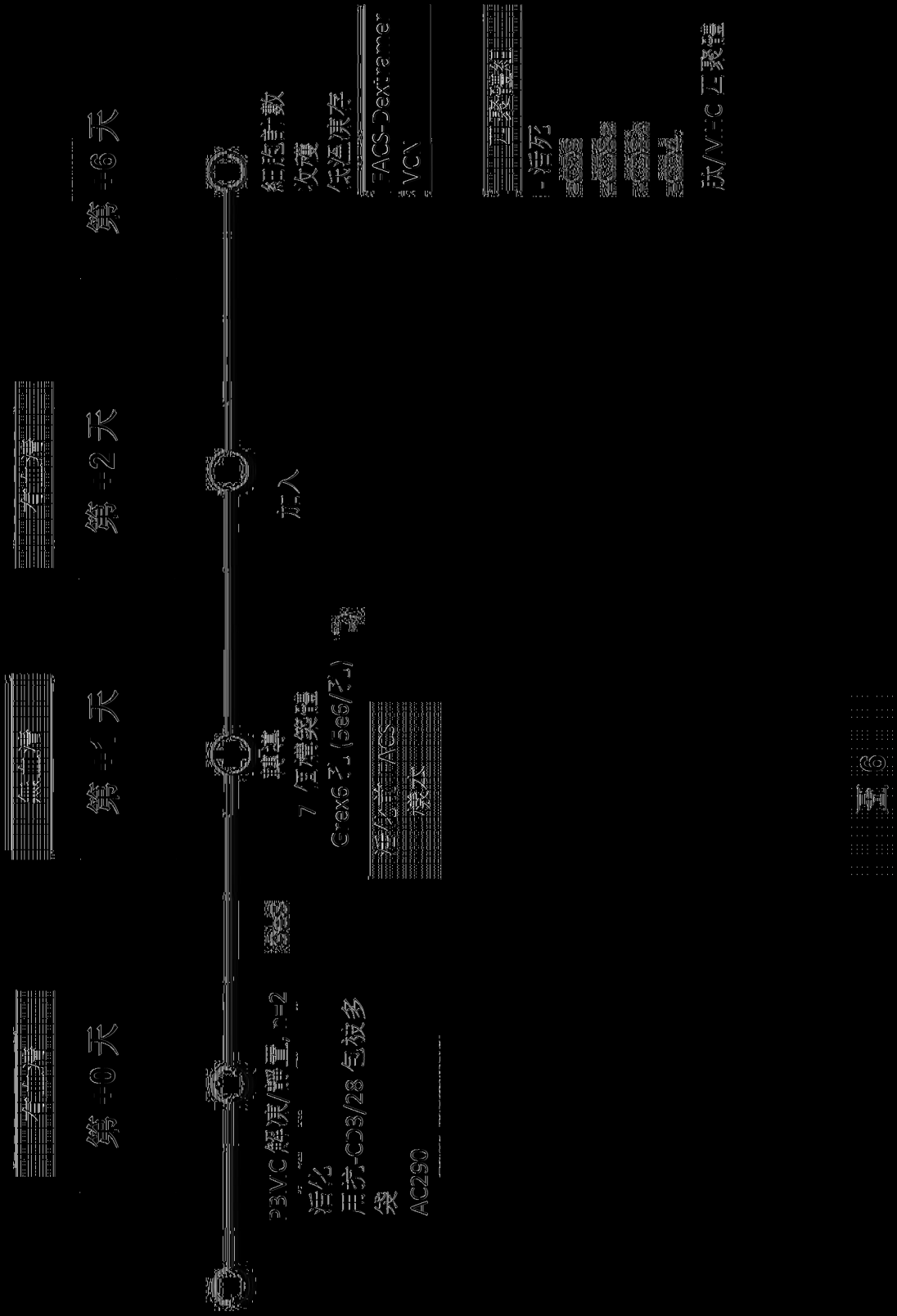
V
|> < .
214

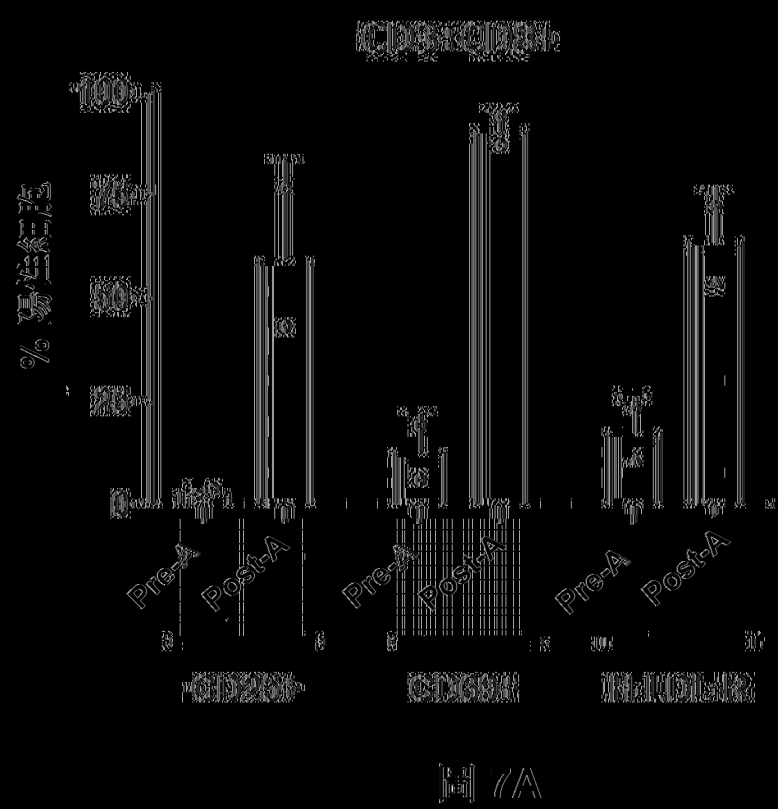
圖 1

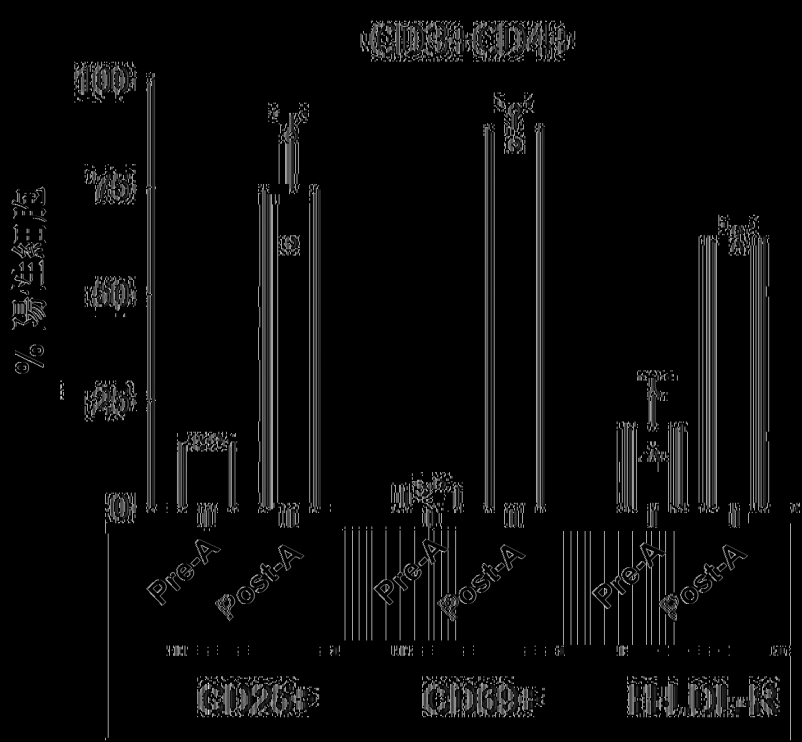
神樂會



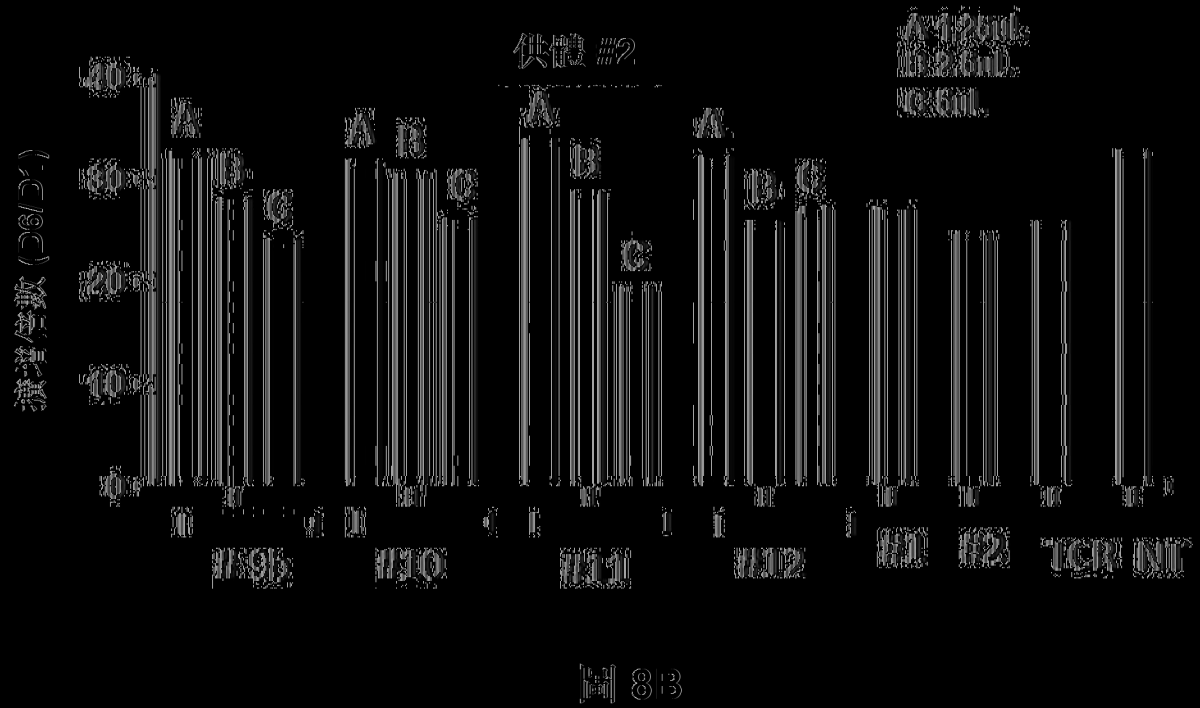
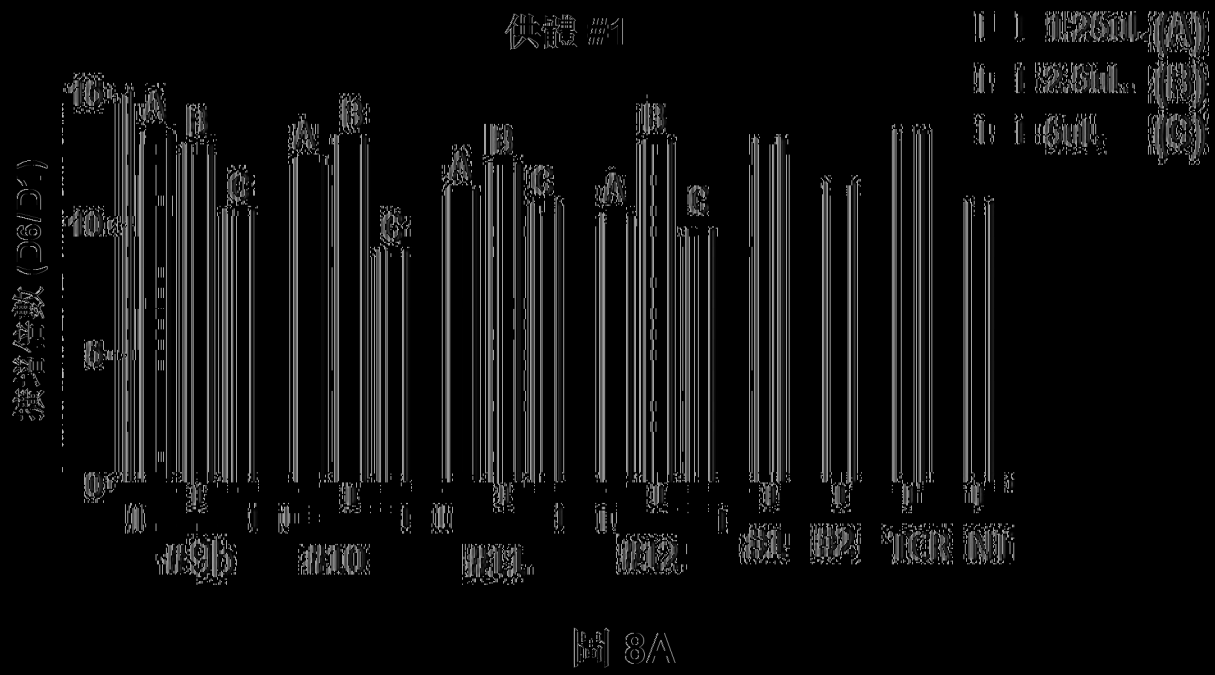








【B】 7/13



精裝體 9b

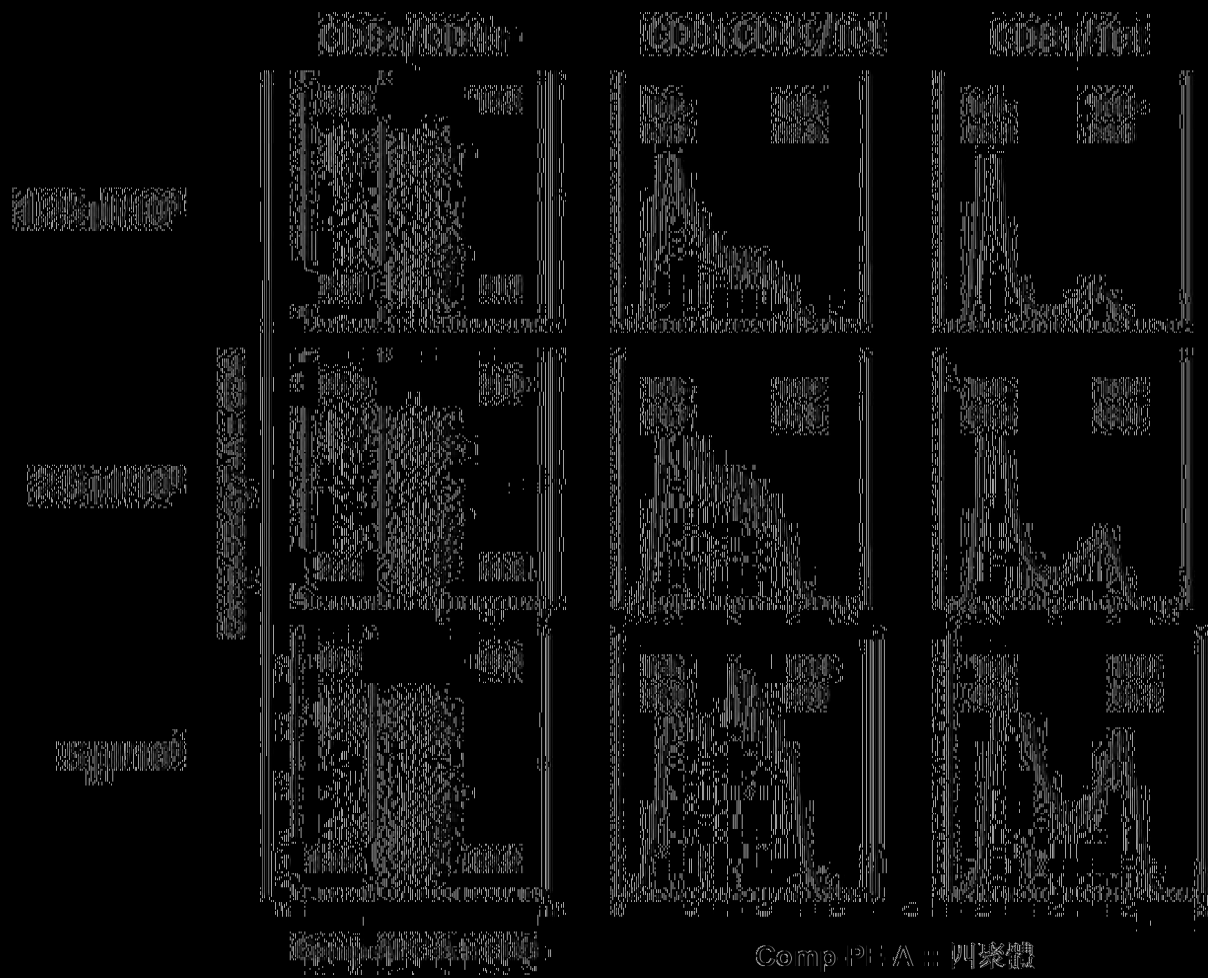


圖 9A

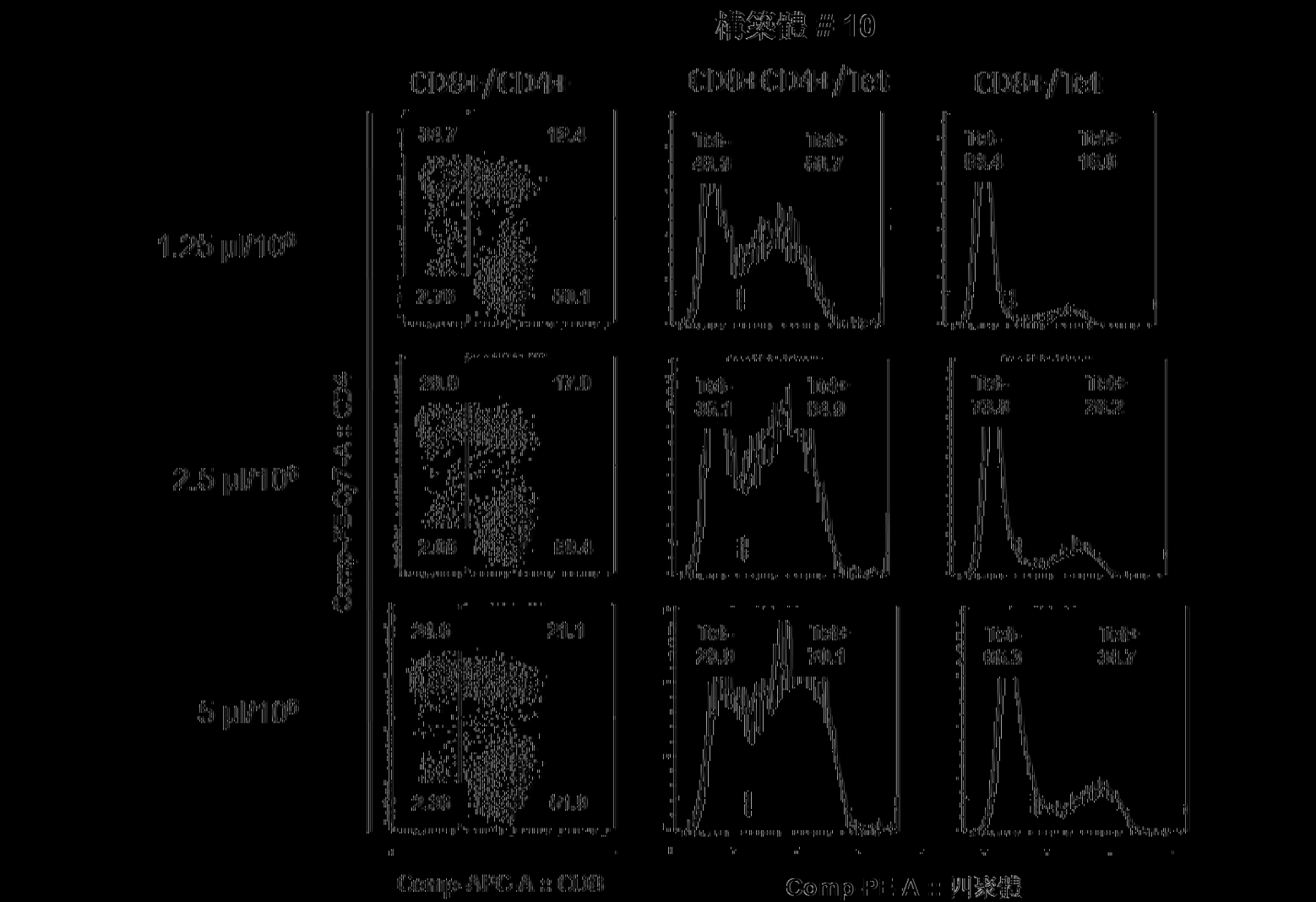


圖 9B

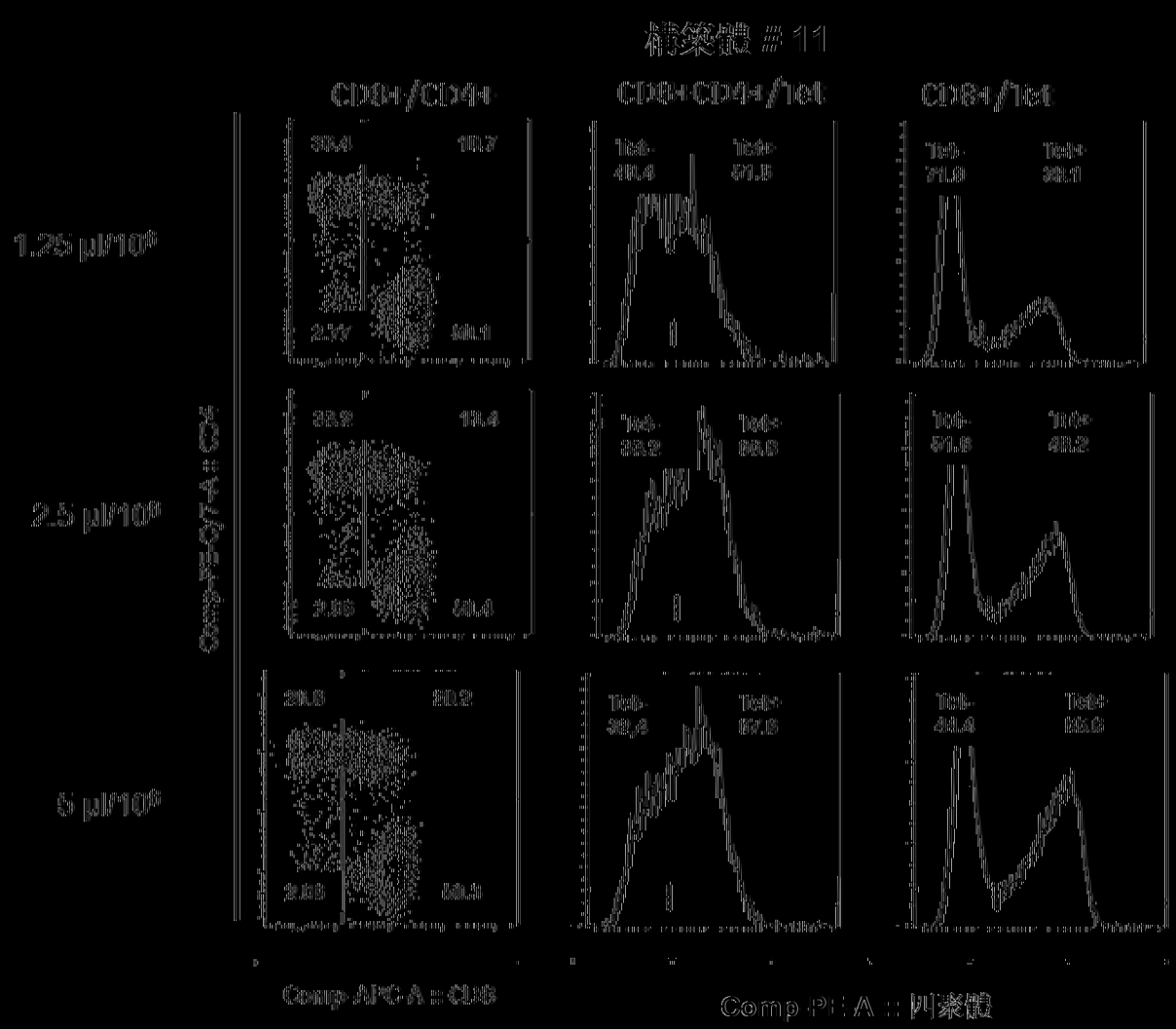
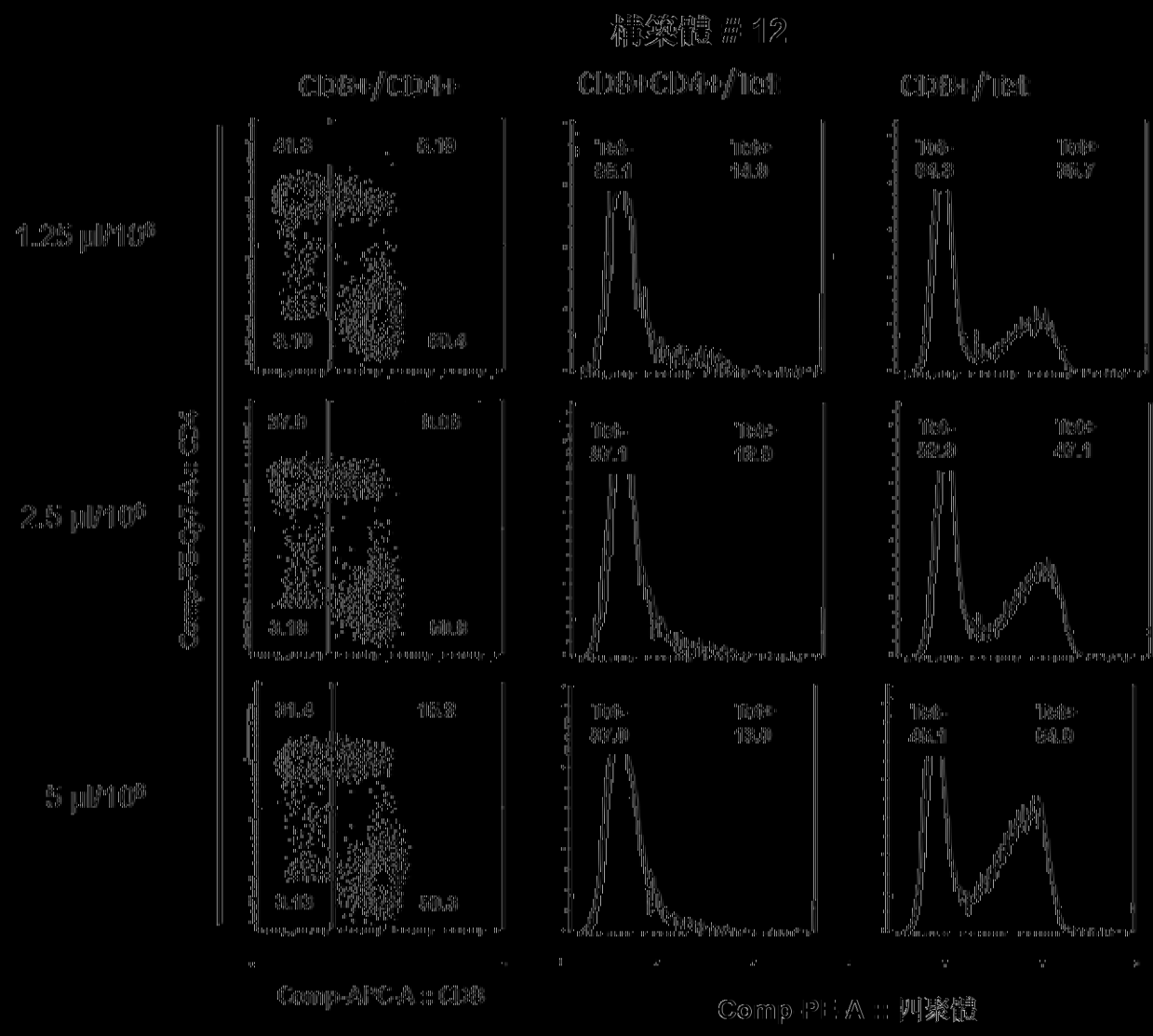


圖 9C



(圖 9D)

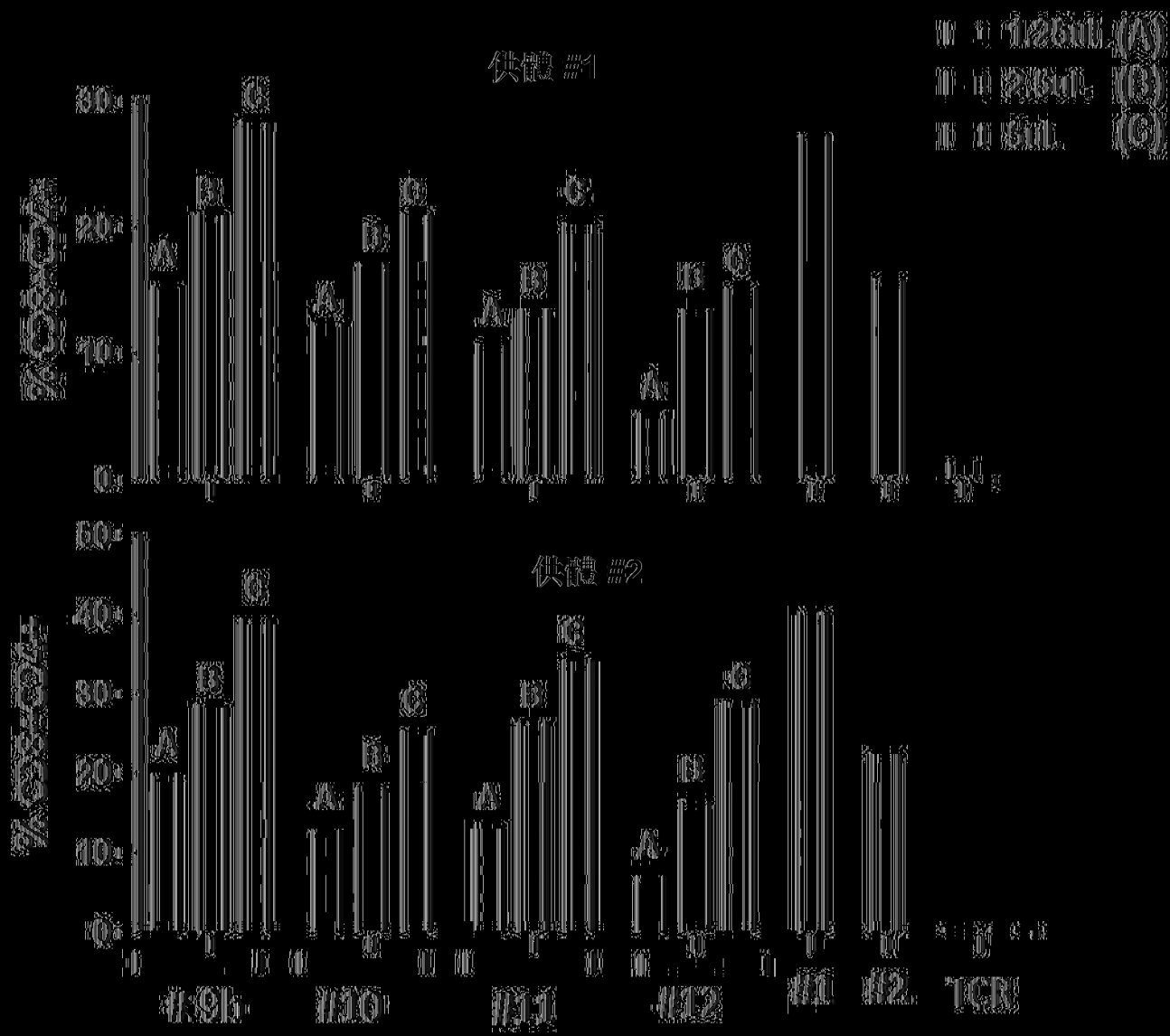
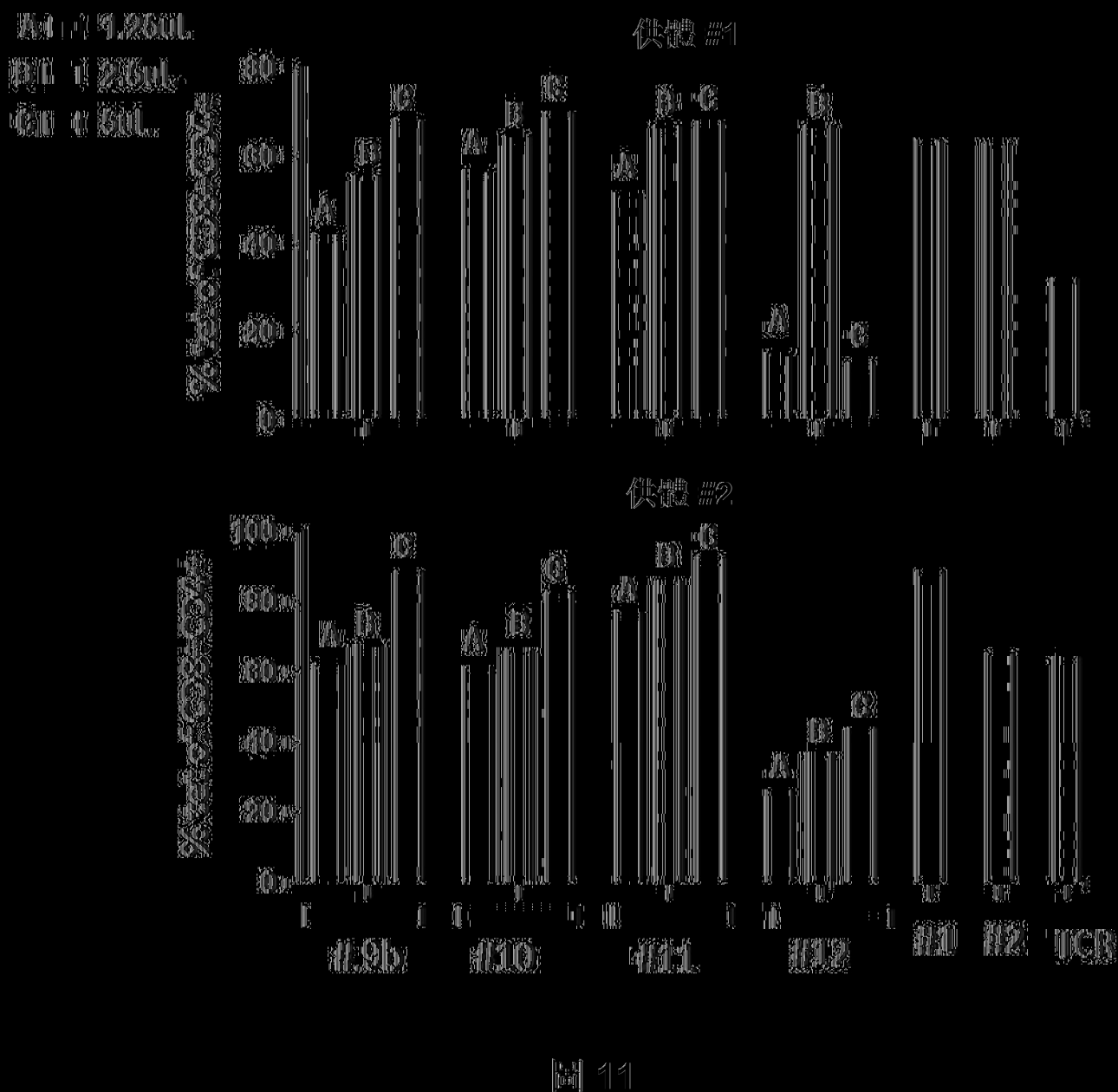


圖 10



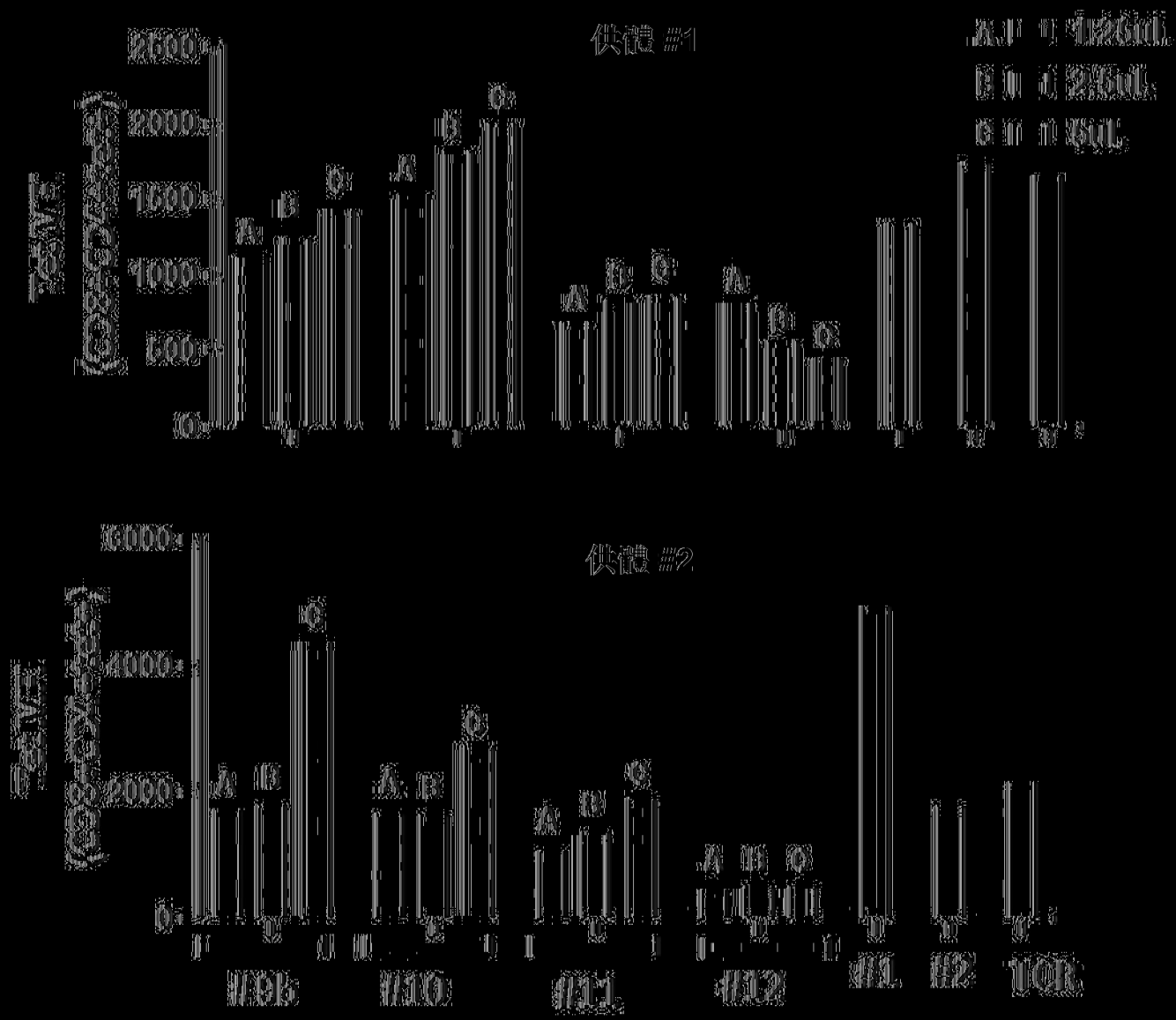


圖 12

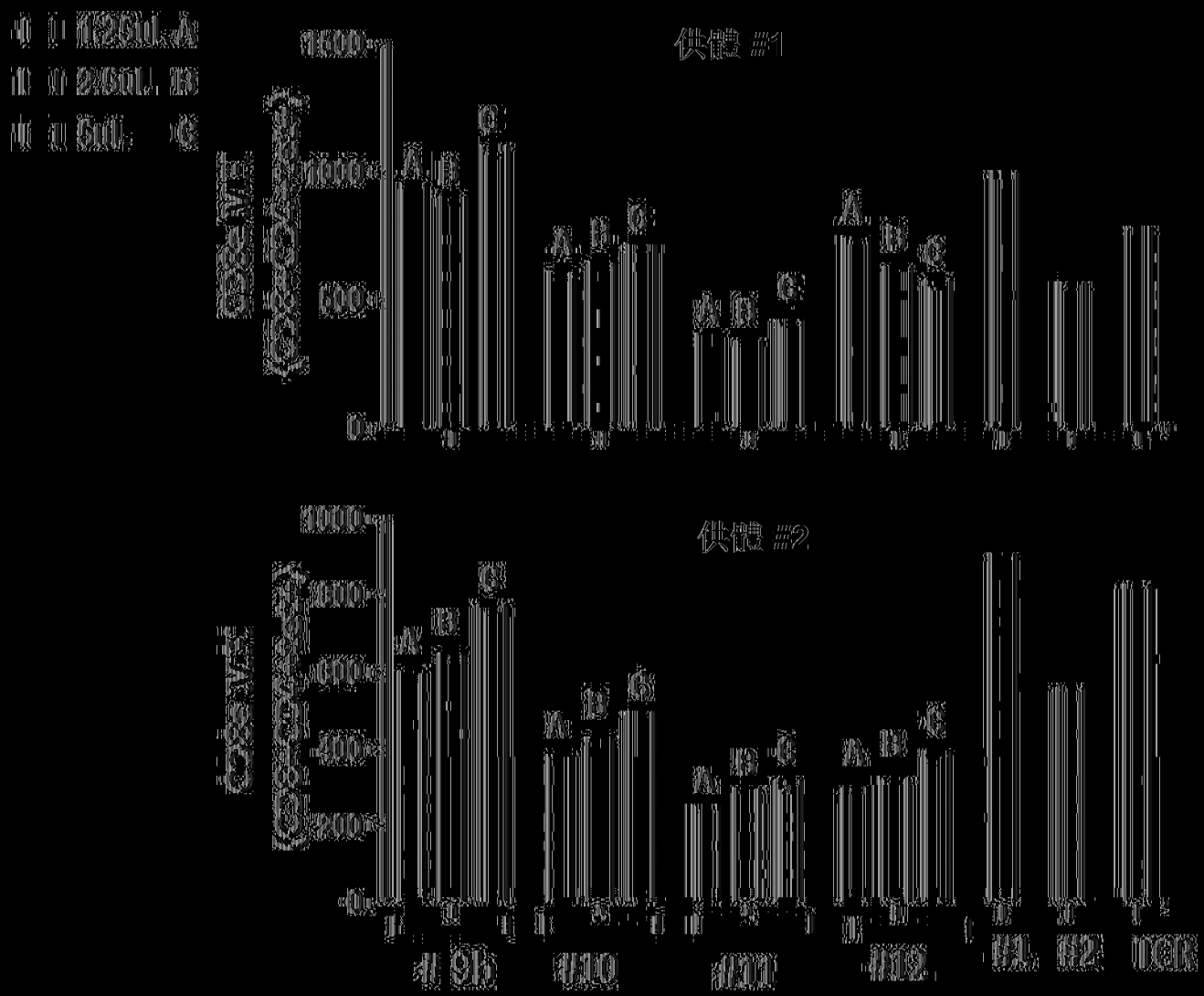


圖 13

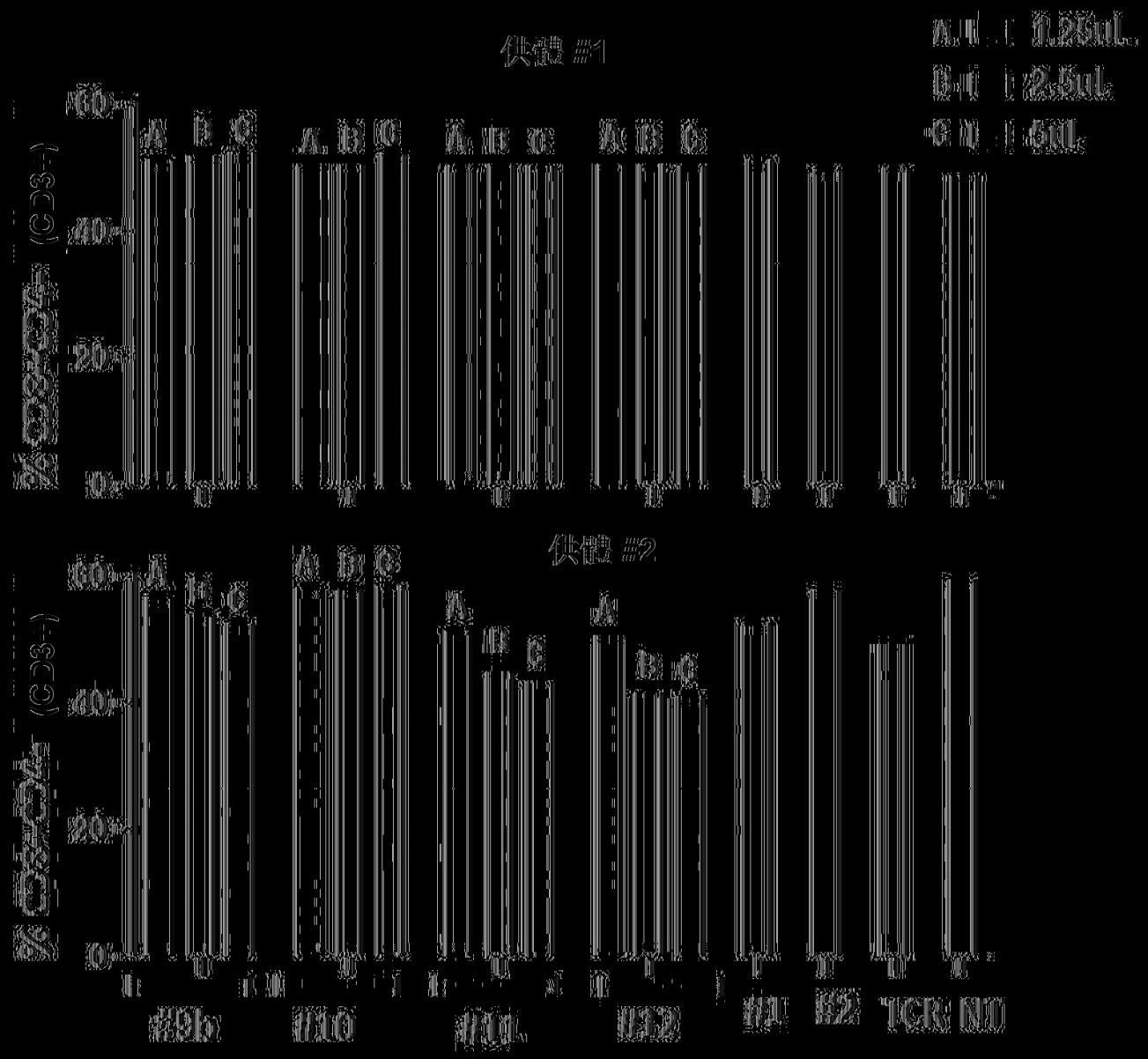


圖 14

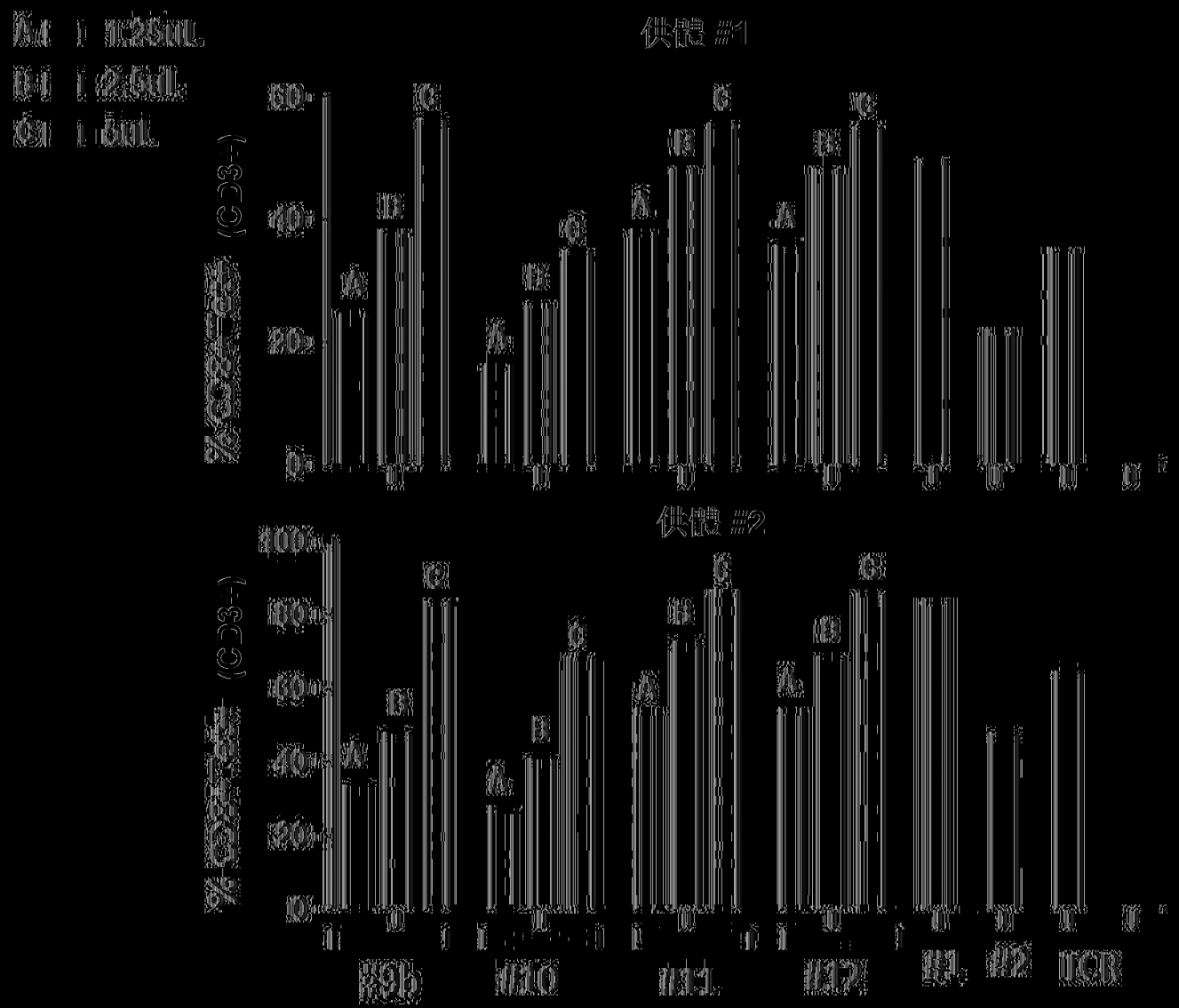


圖 15

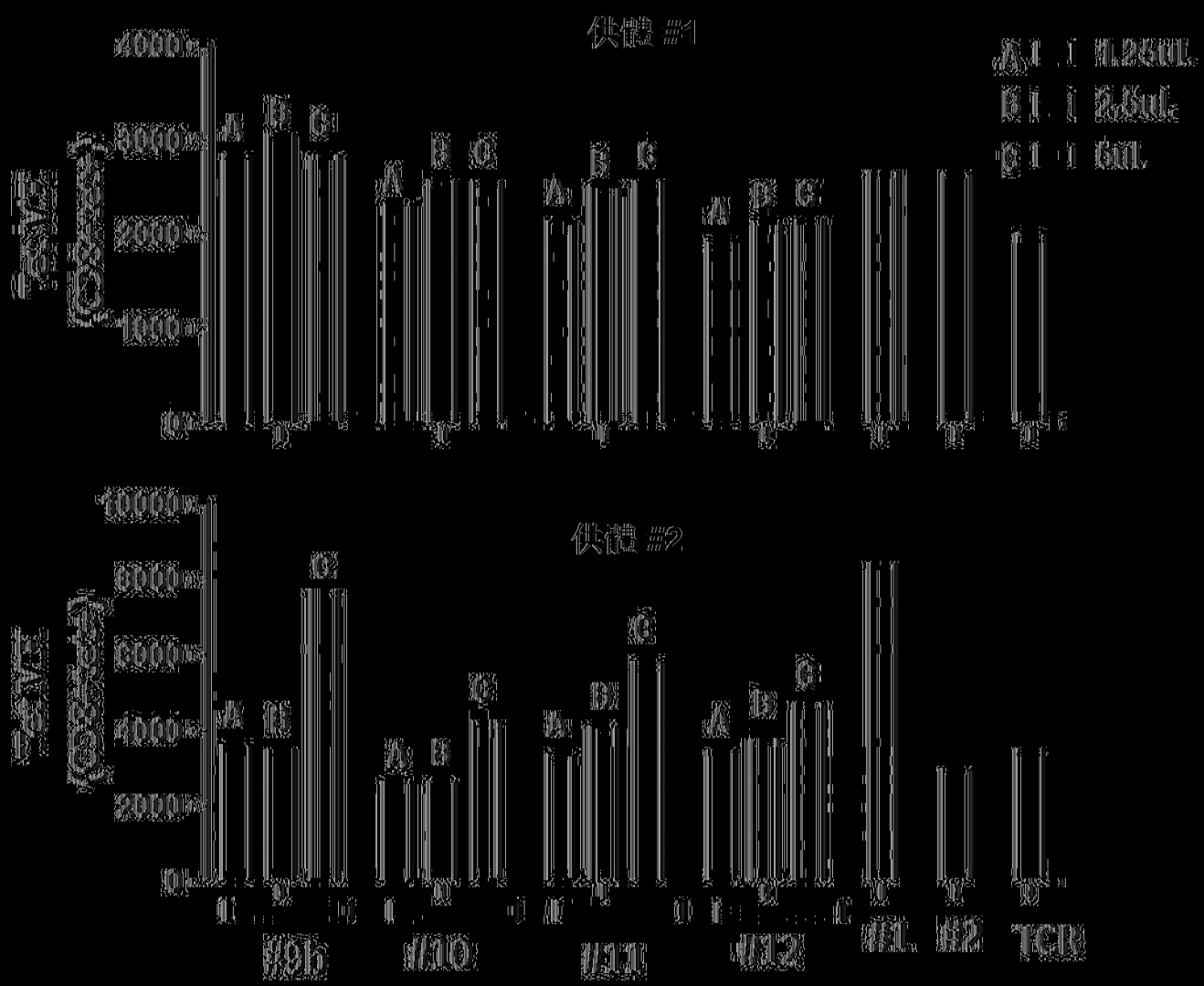


圖 16

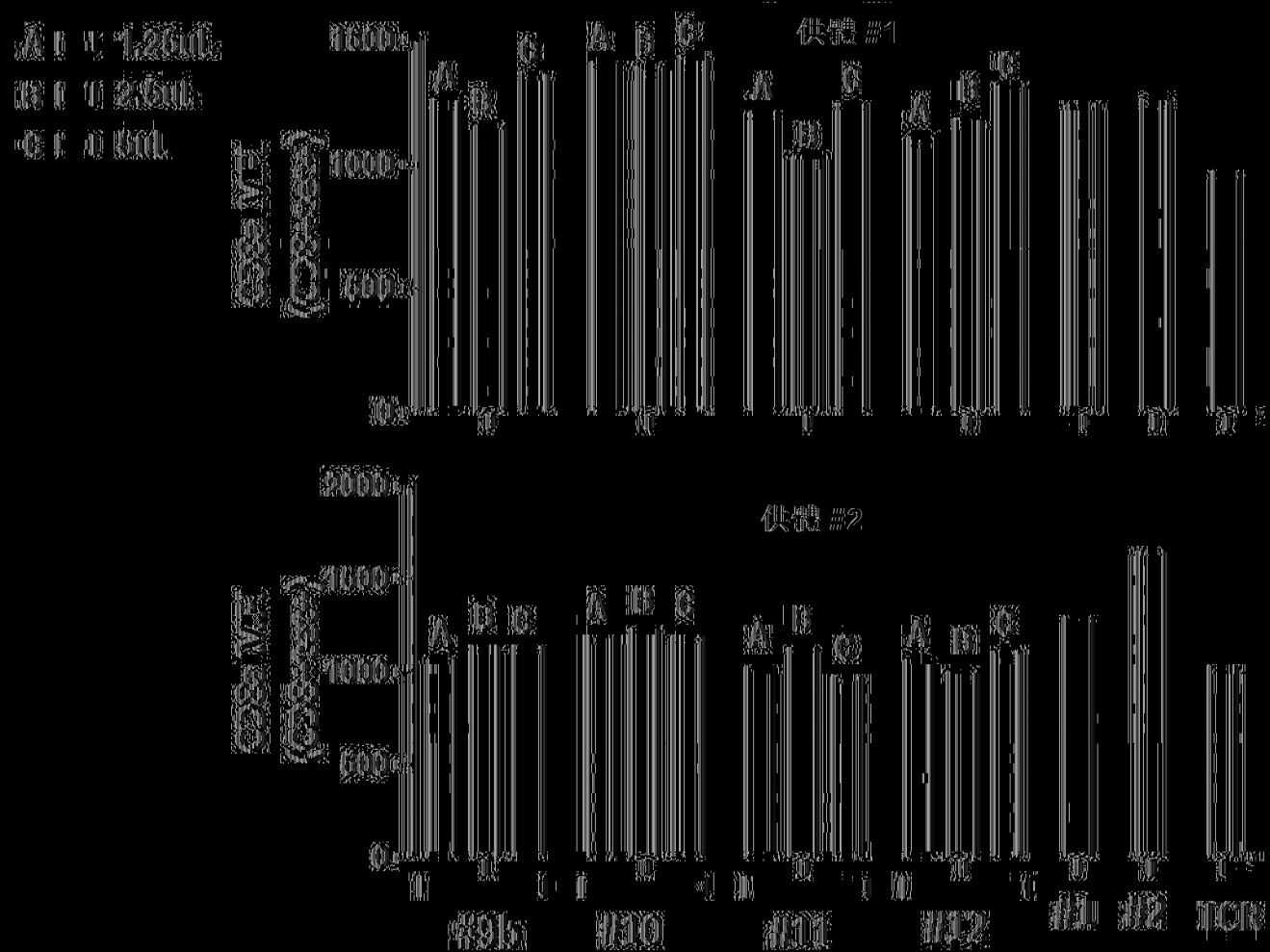


圖 17

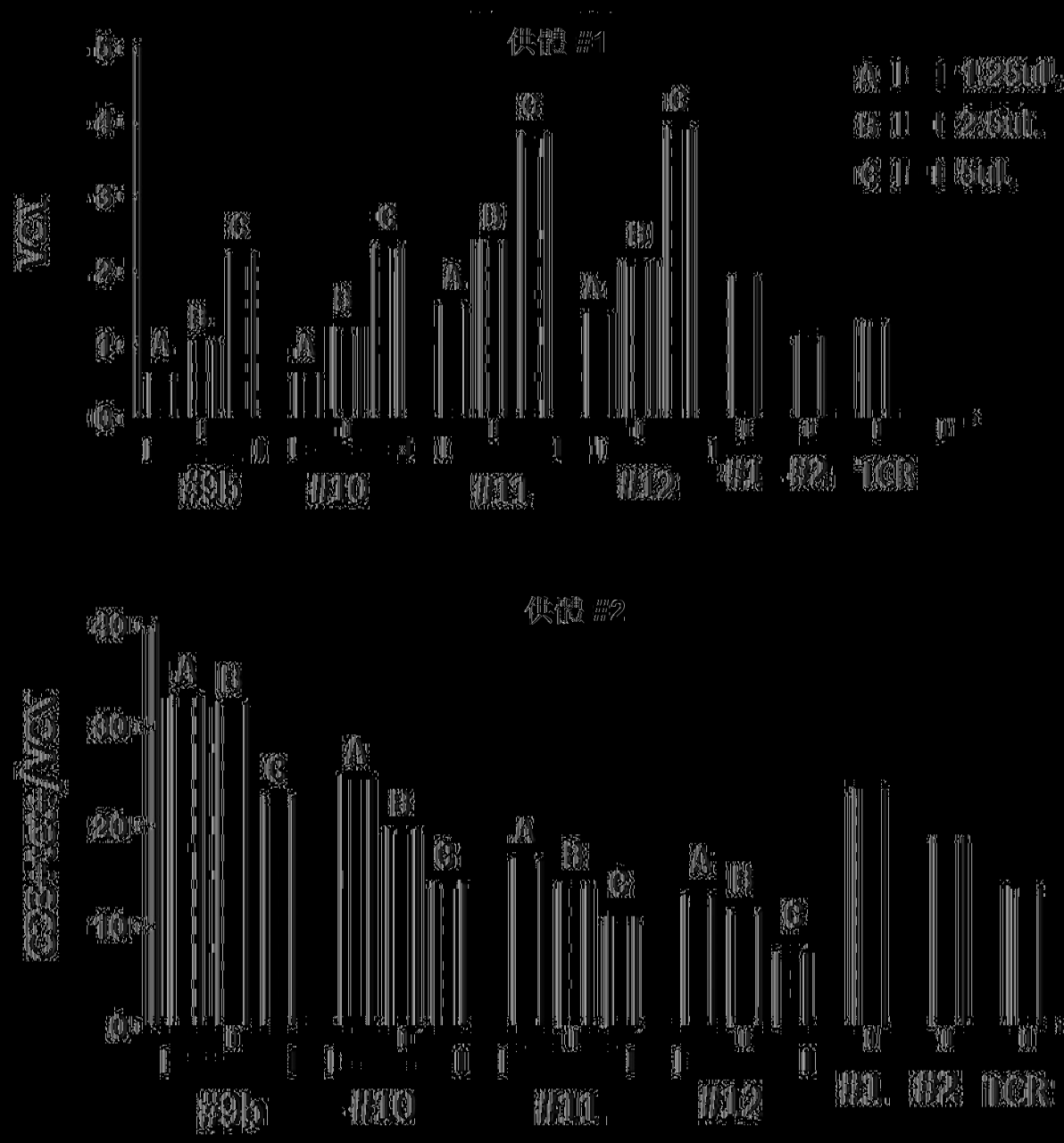
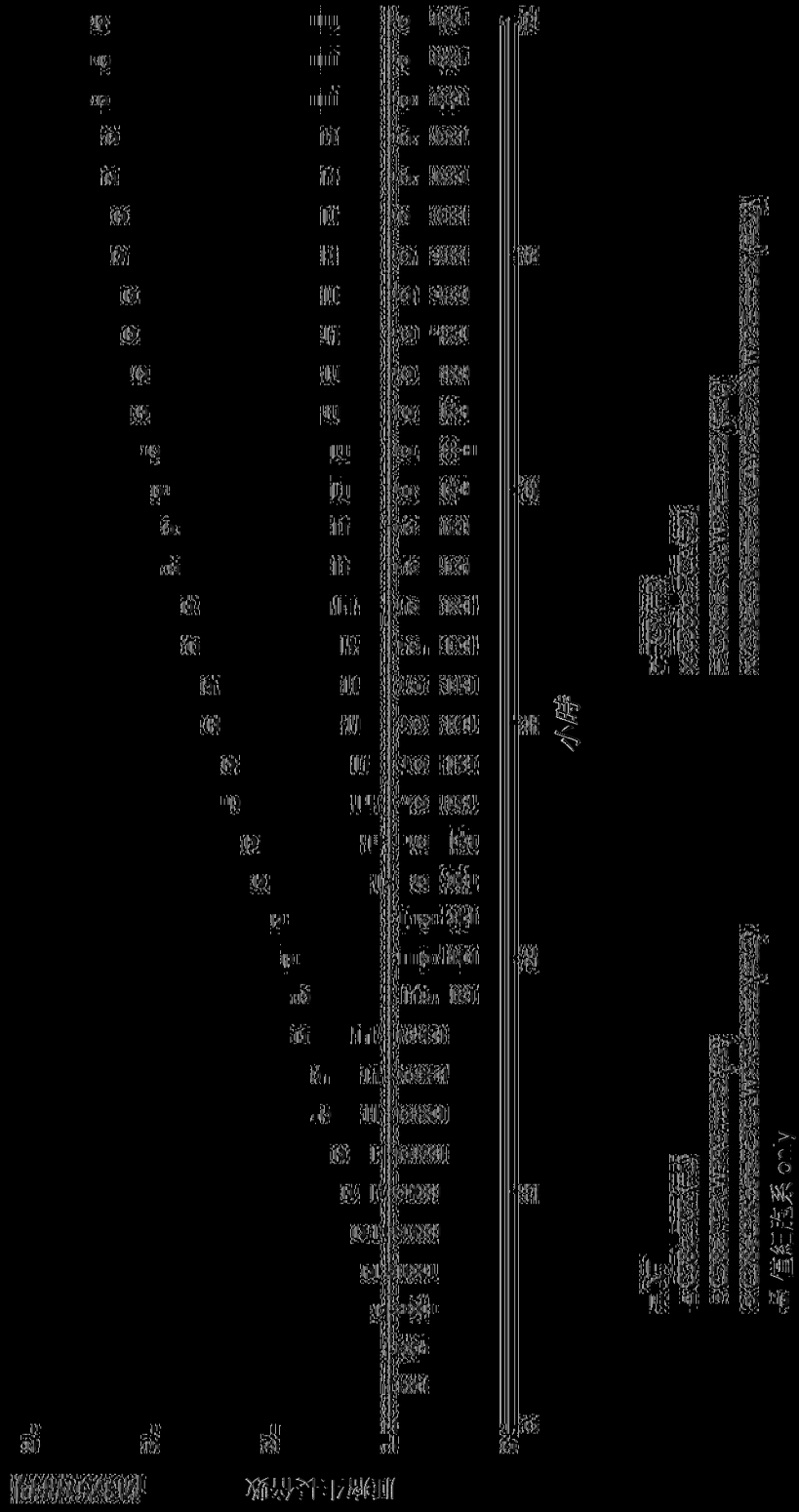


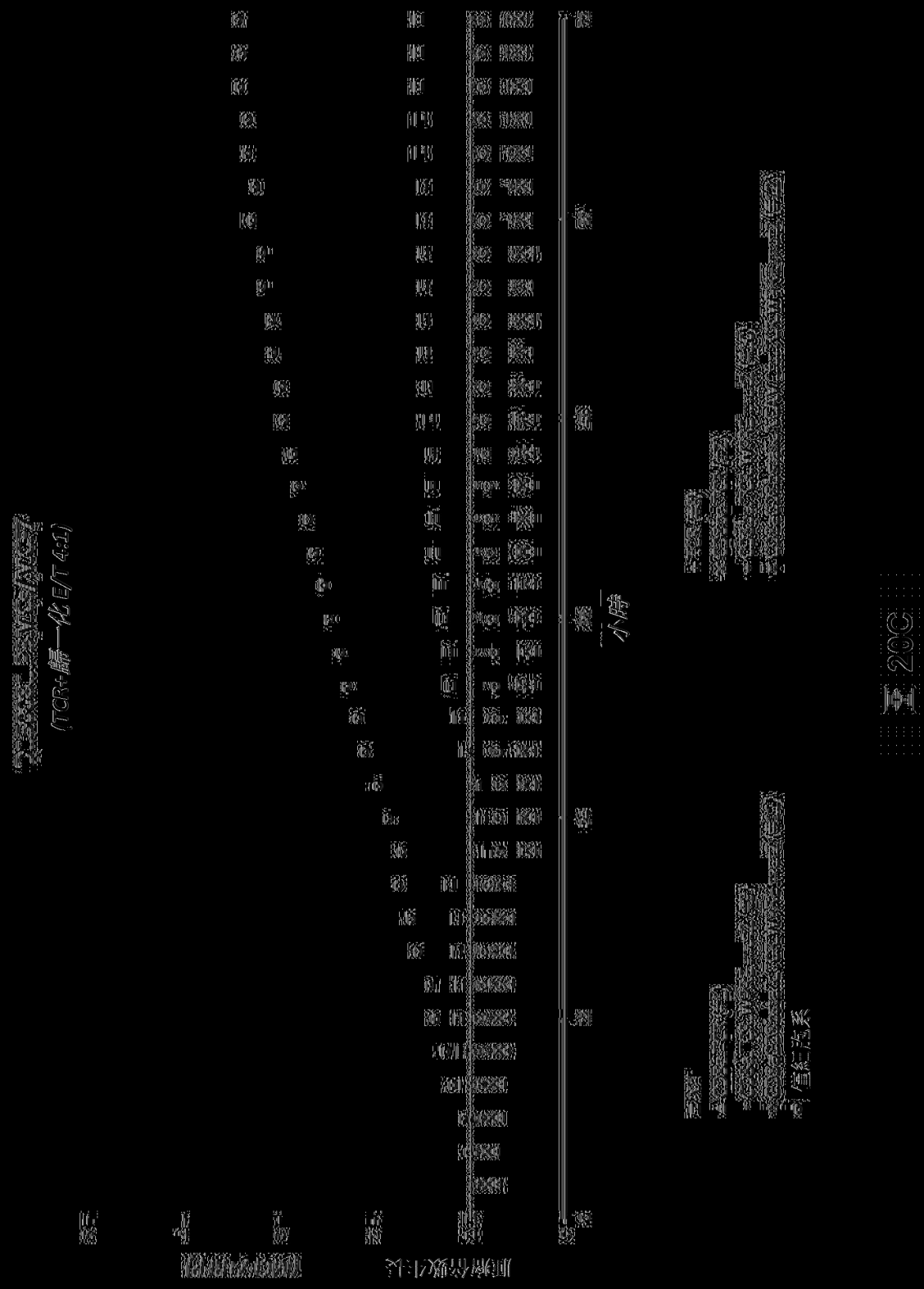
圖 19

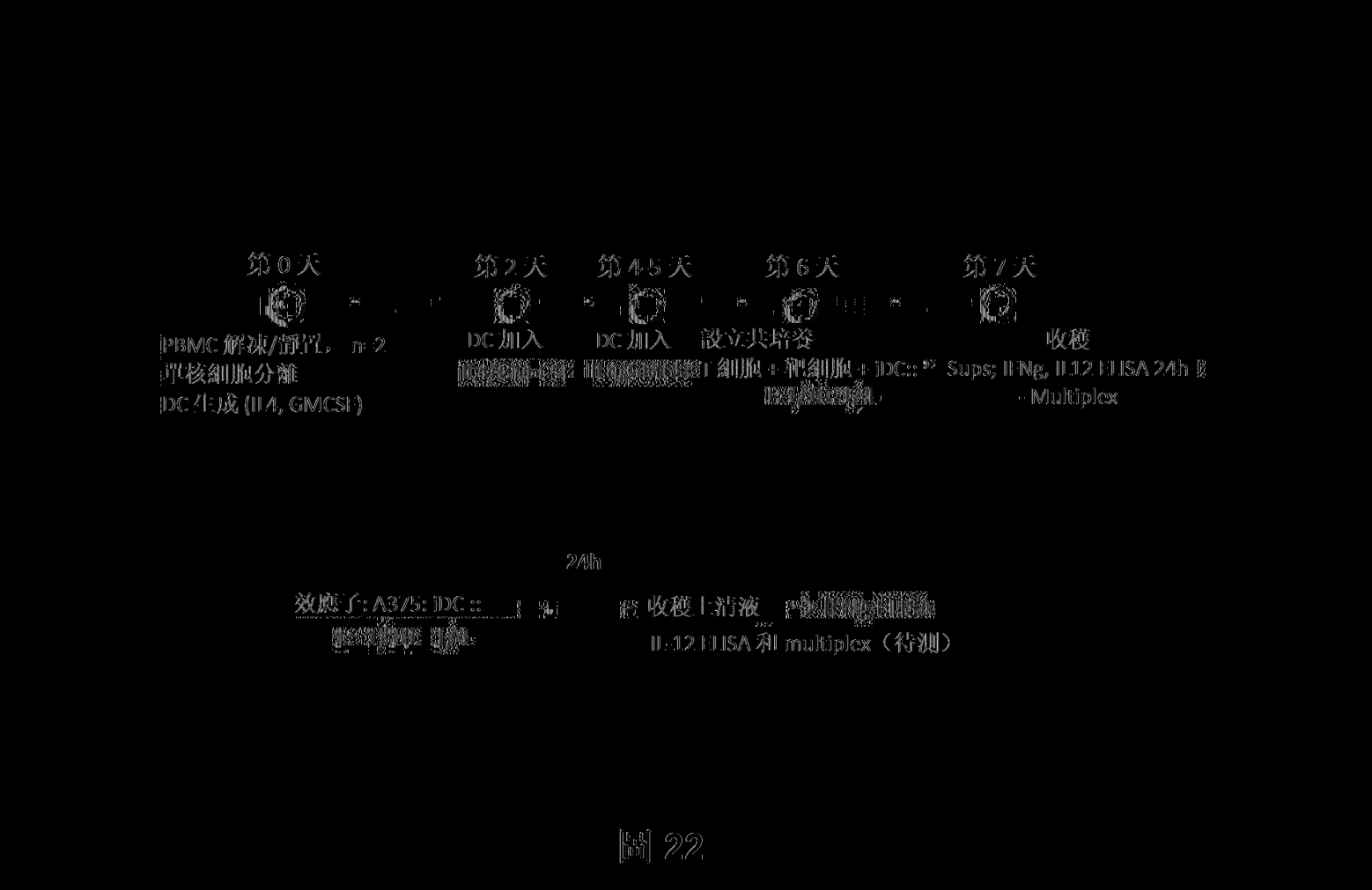


(TCR+ 161-42E/1-42E)



203





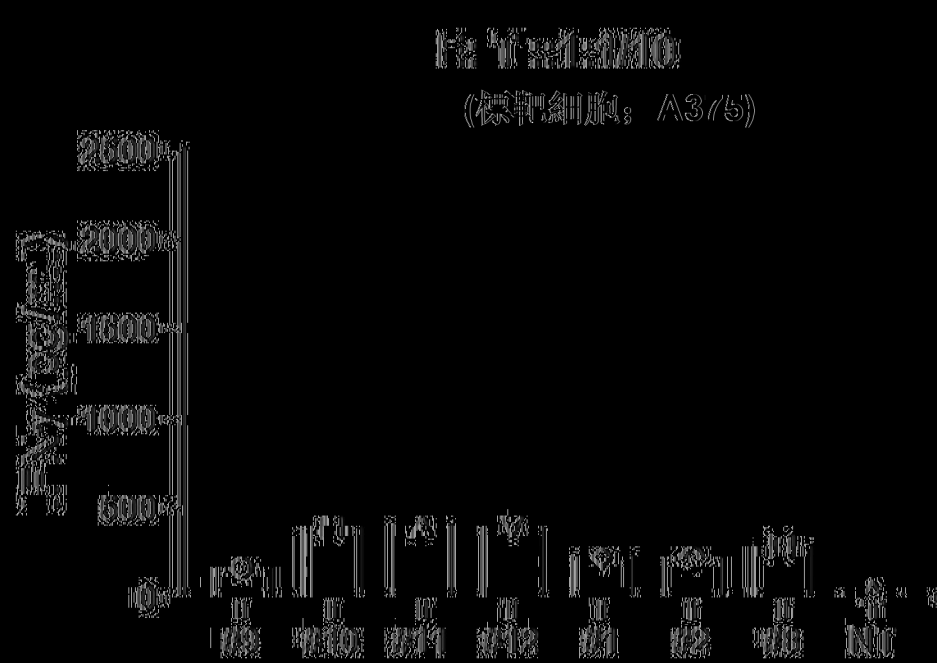


FIG 23A

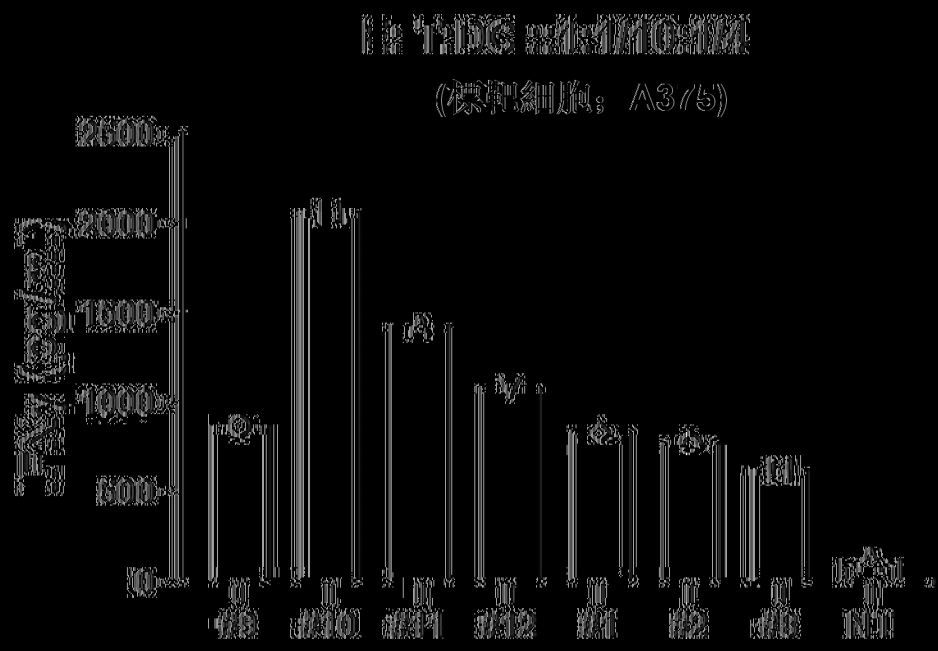
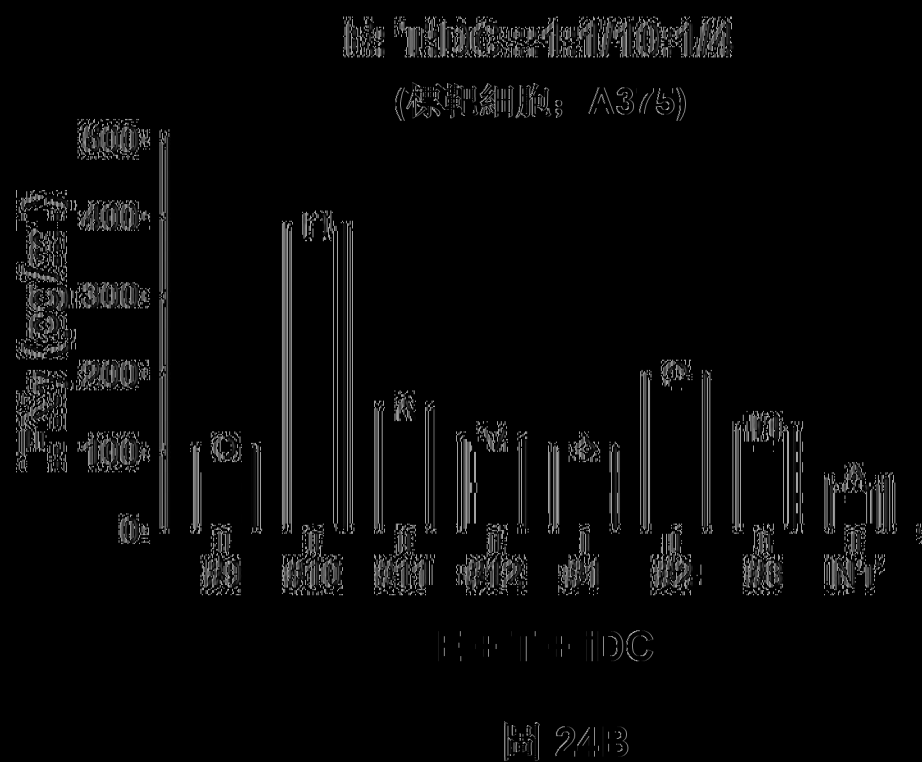
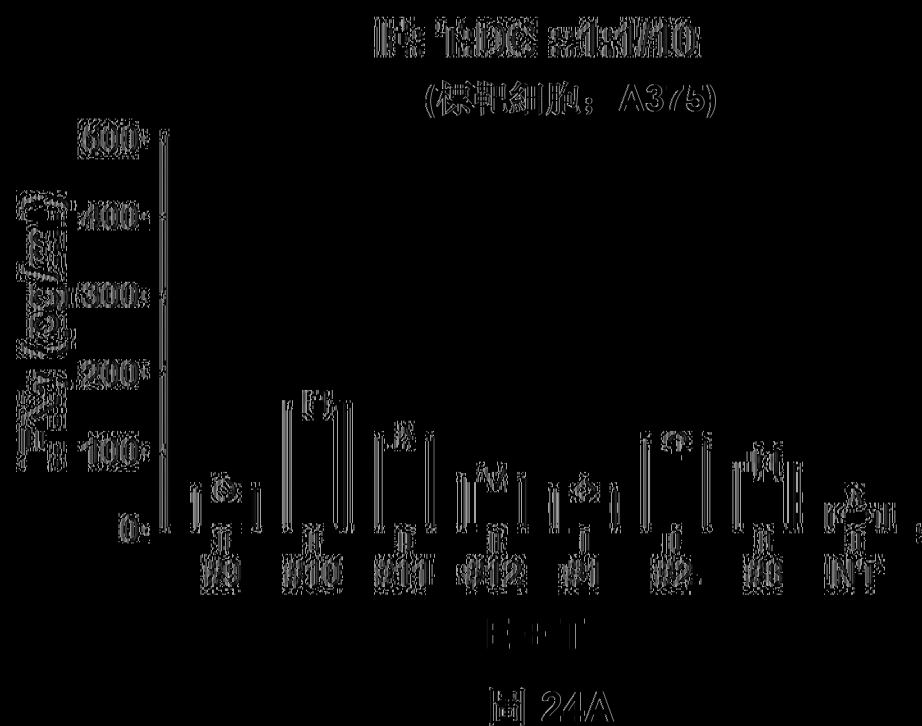
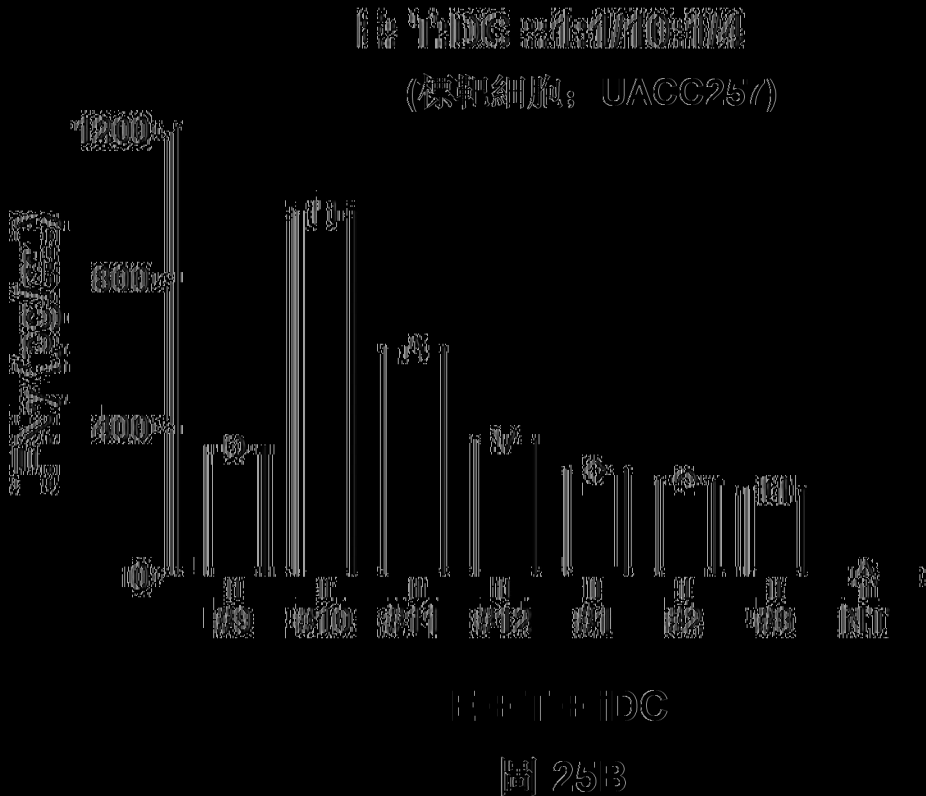
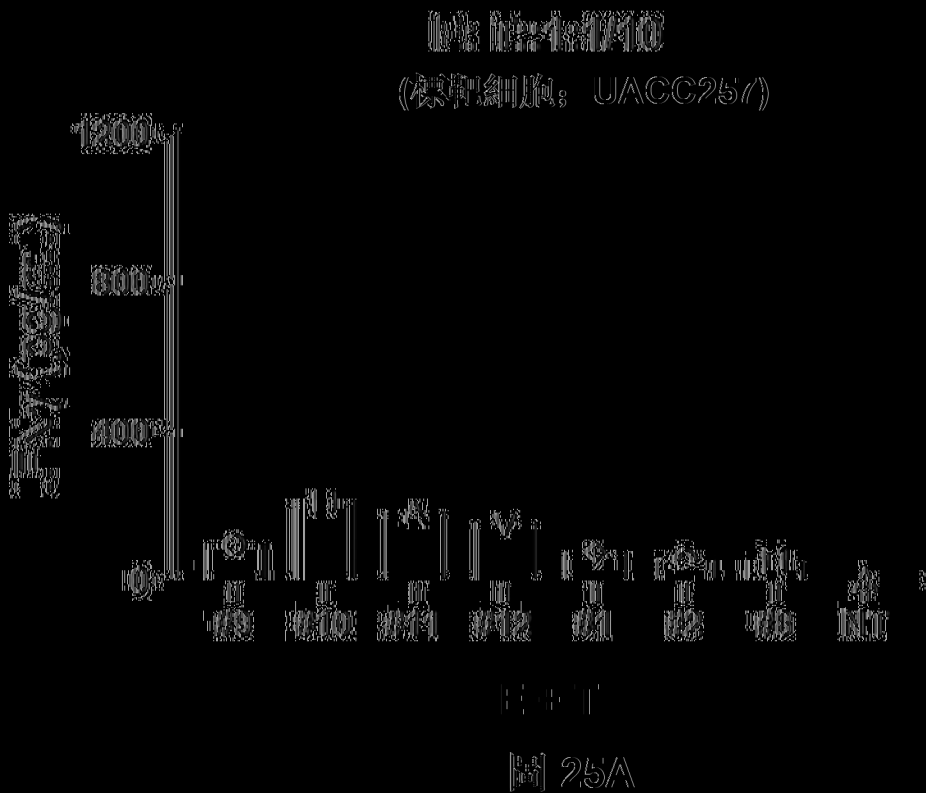


FIG 23B





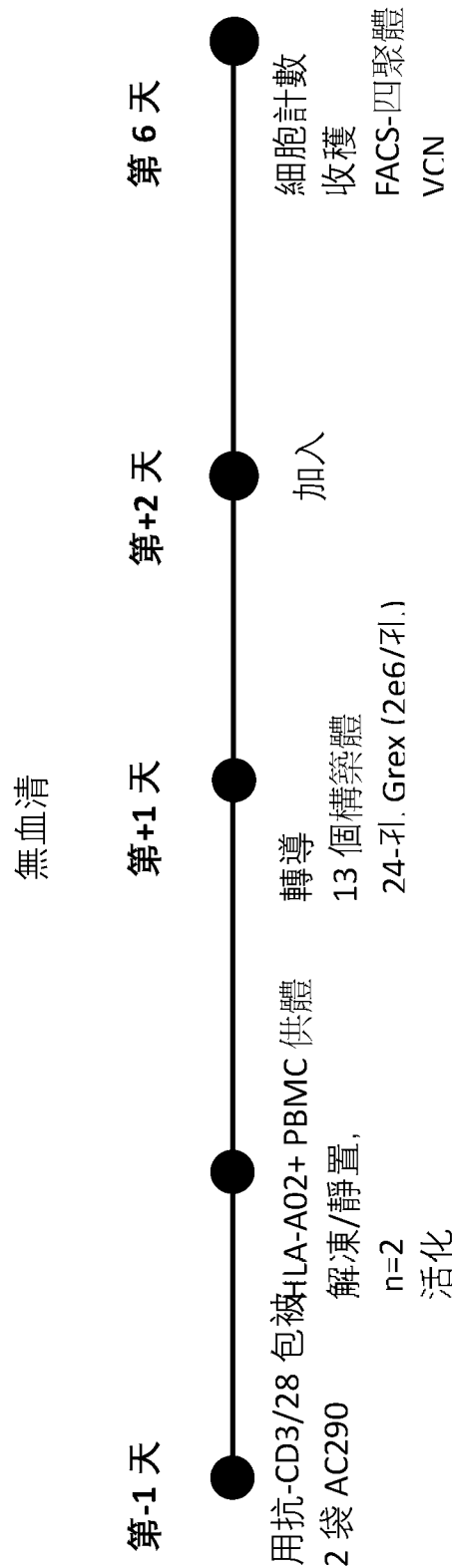
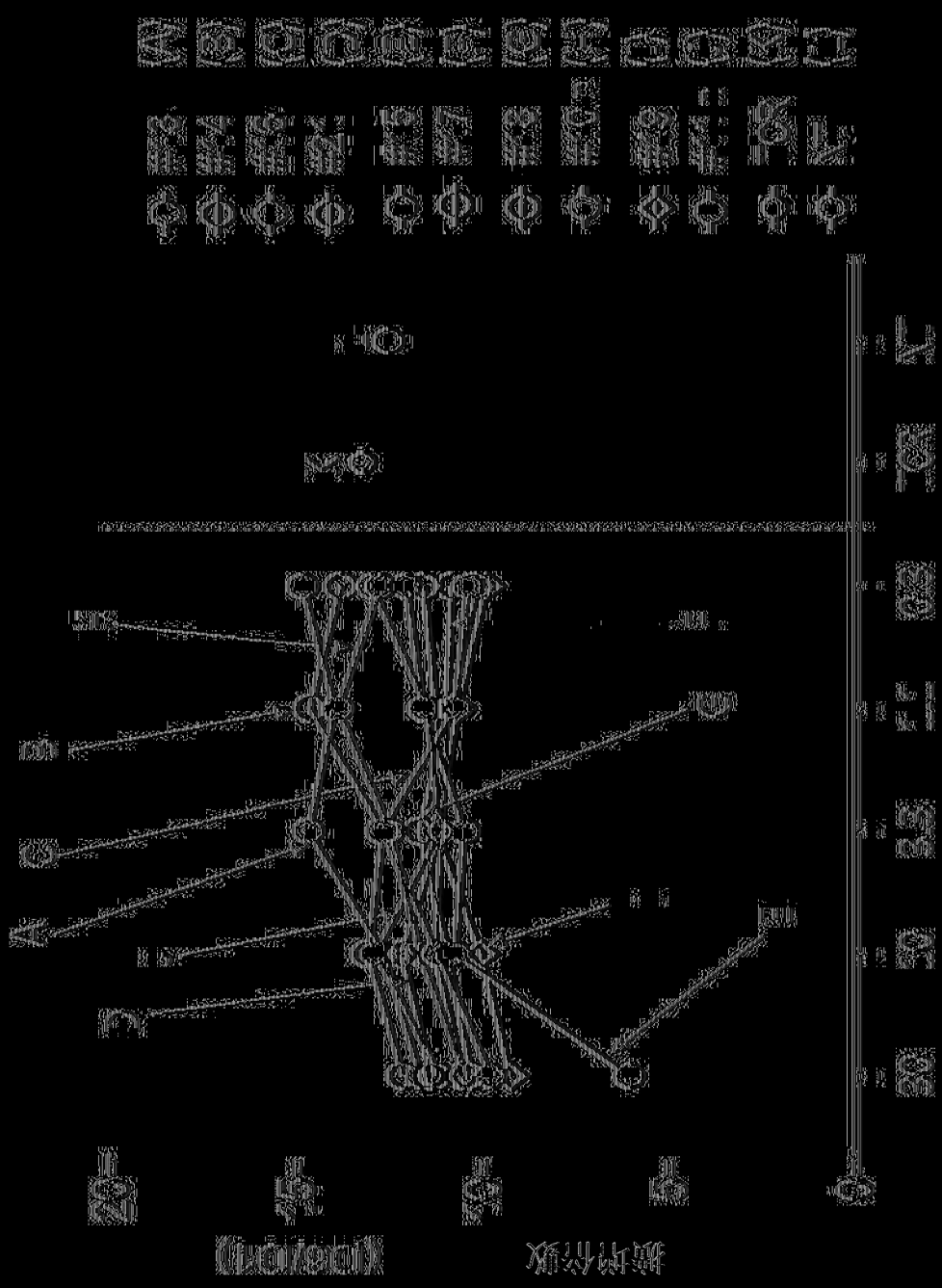


圖 26



28

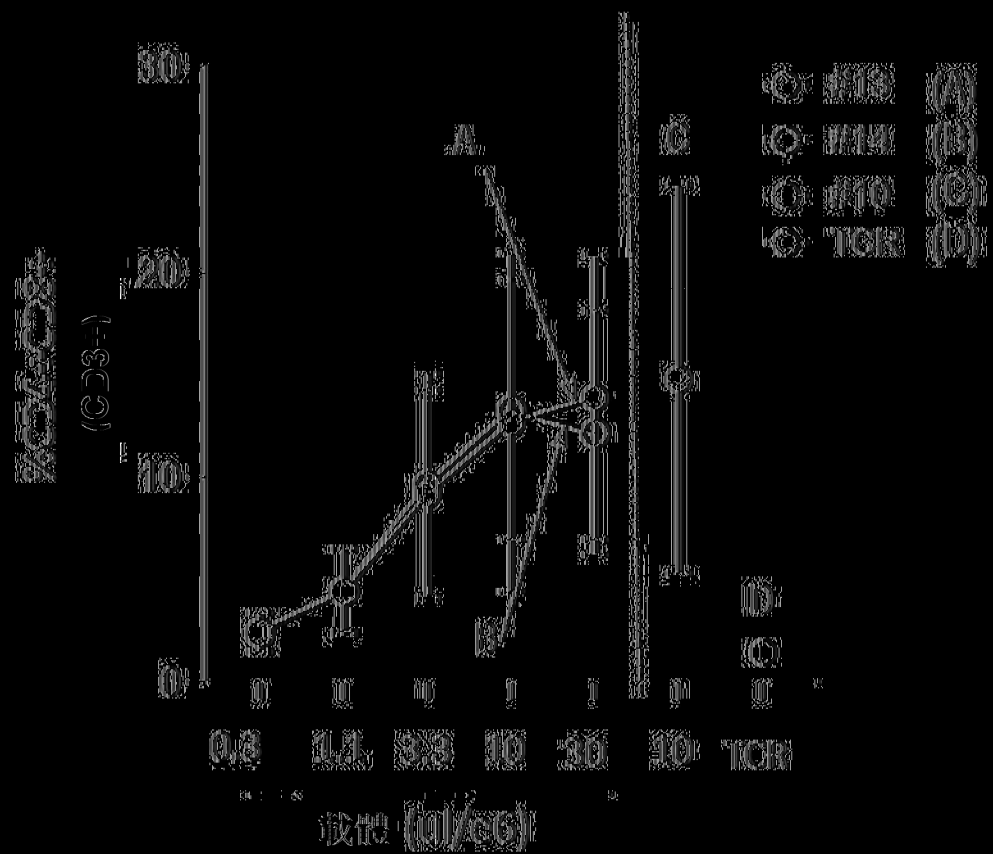


圖 29B

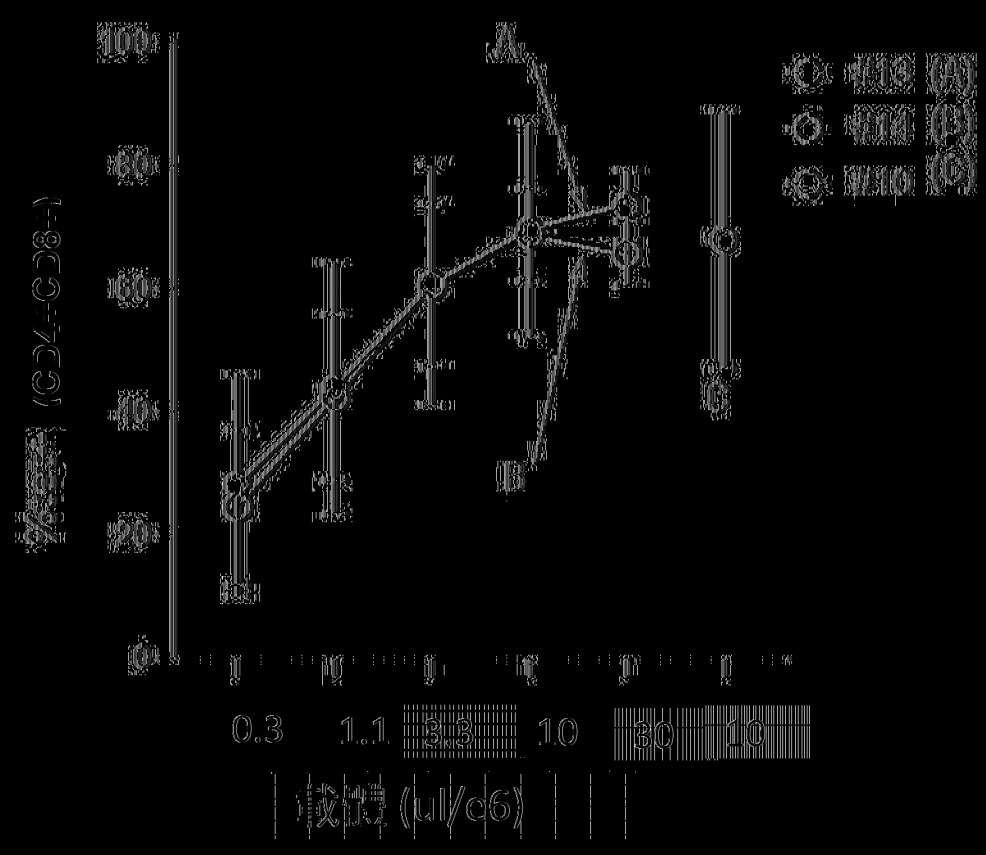
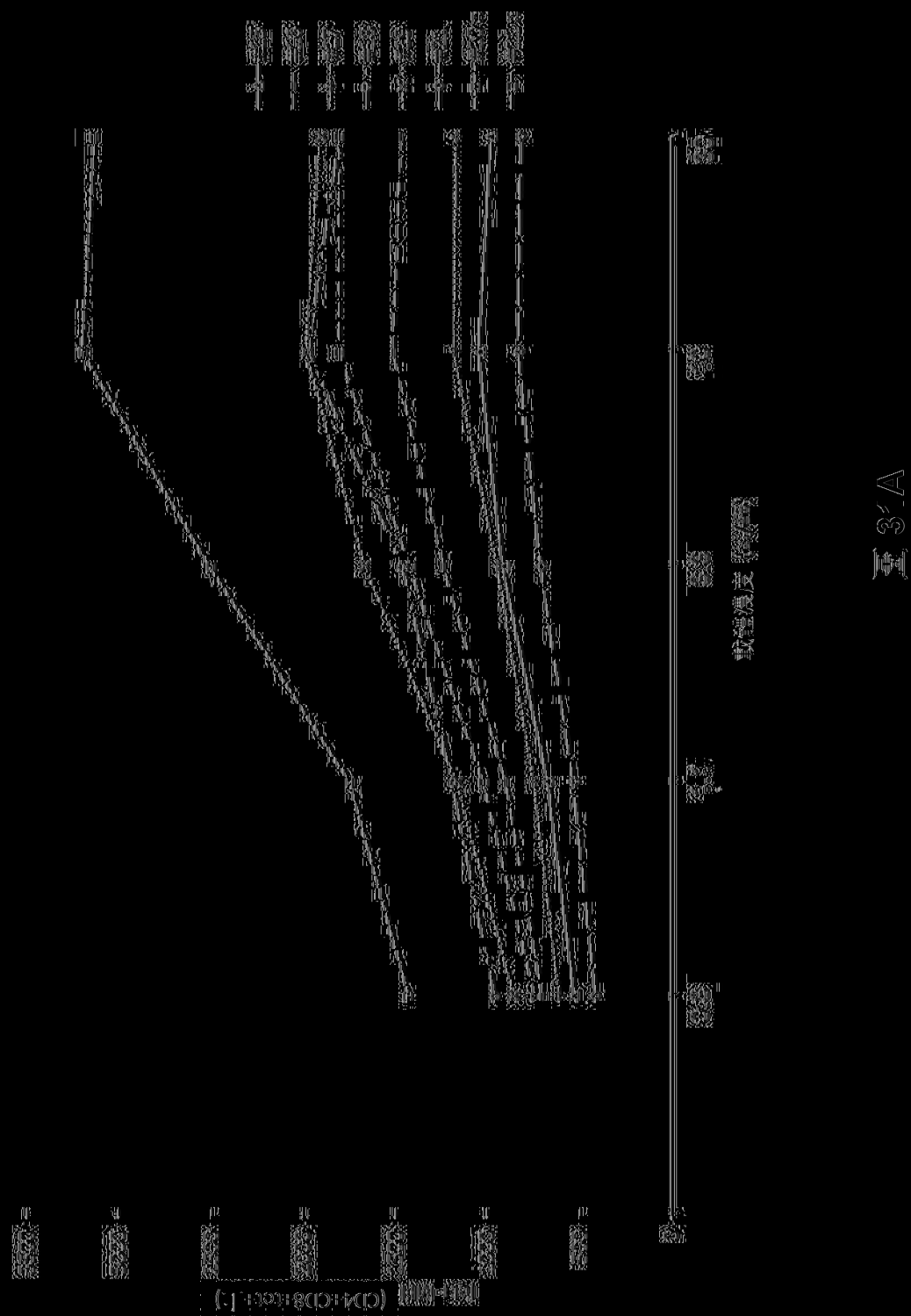
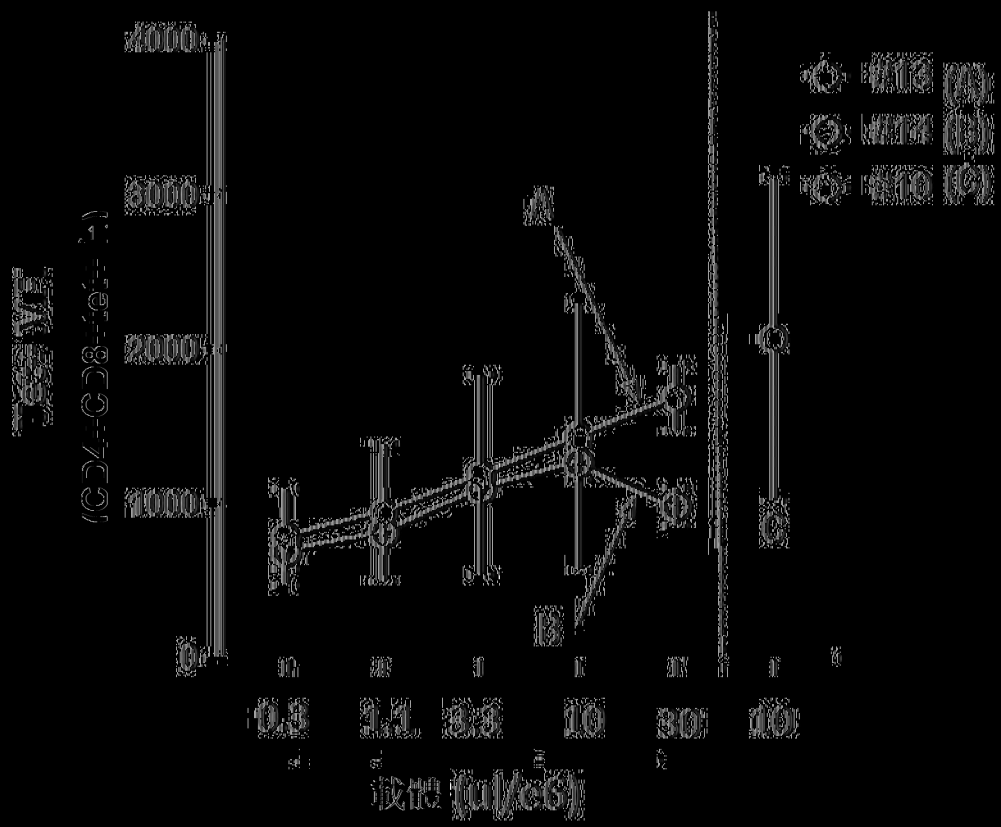
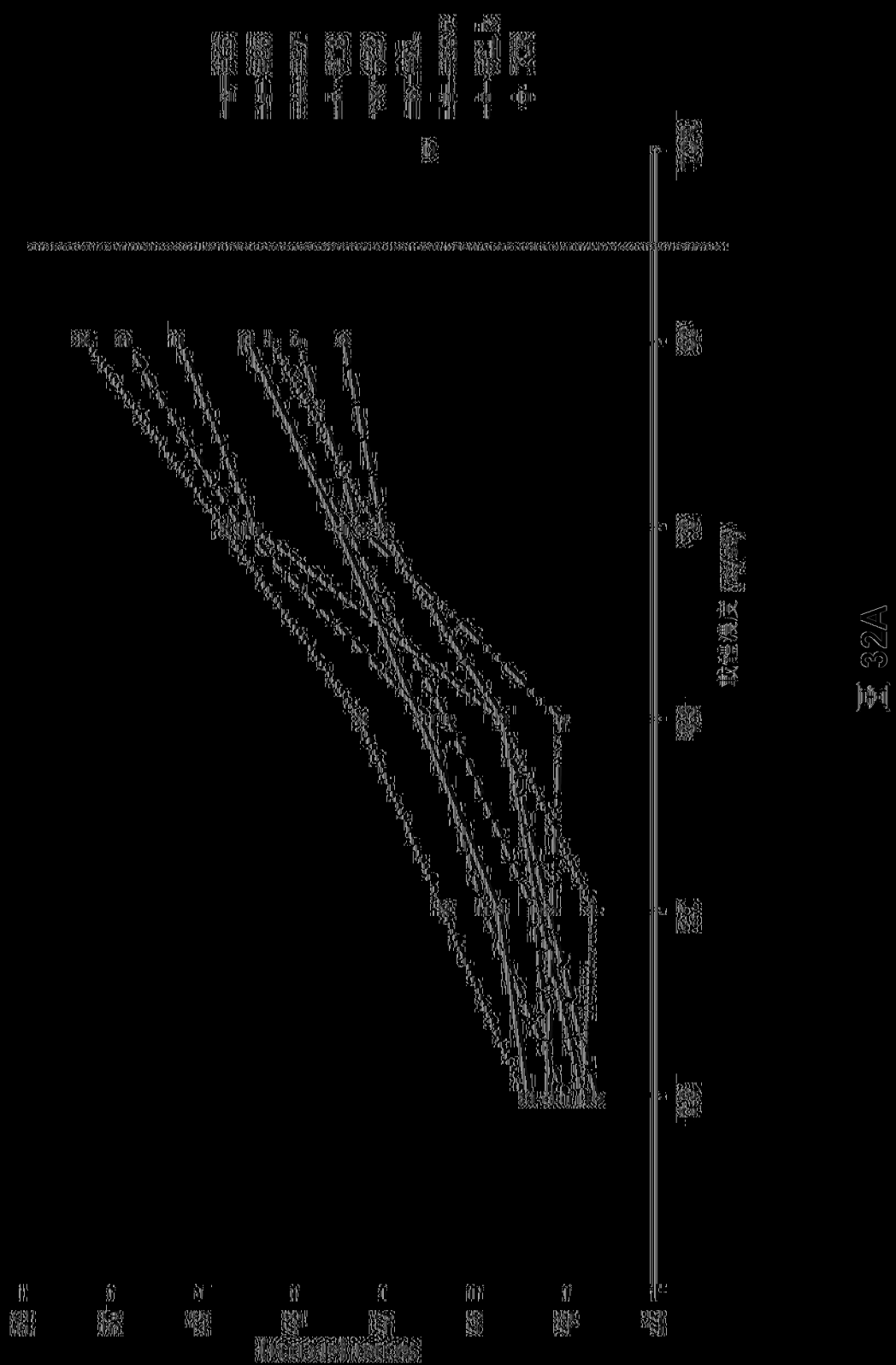


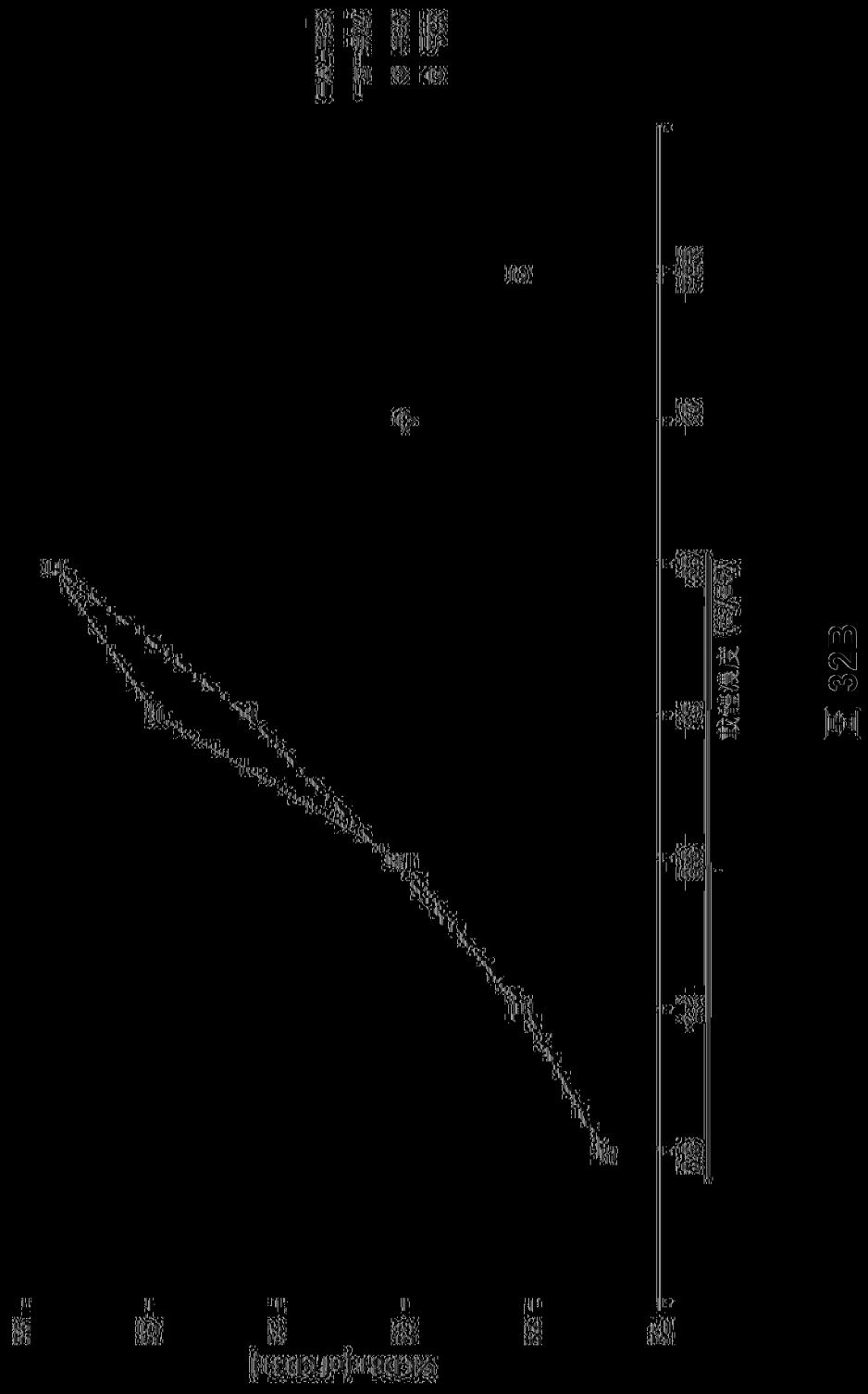
圖 30B

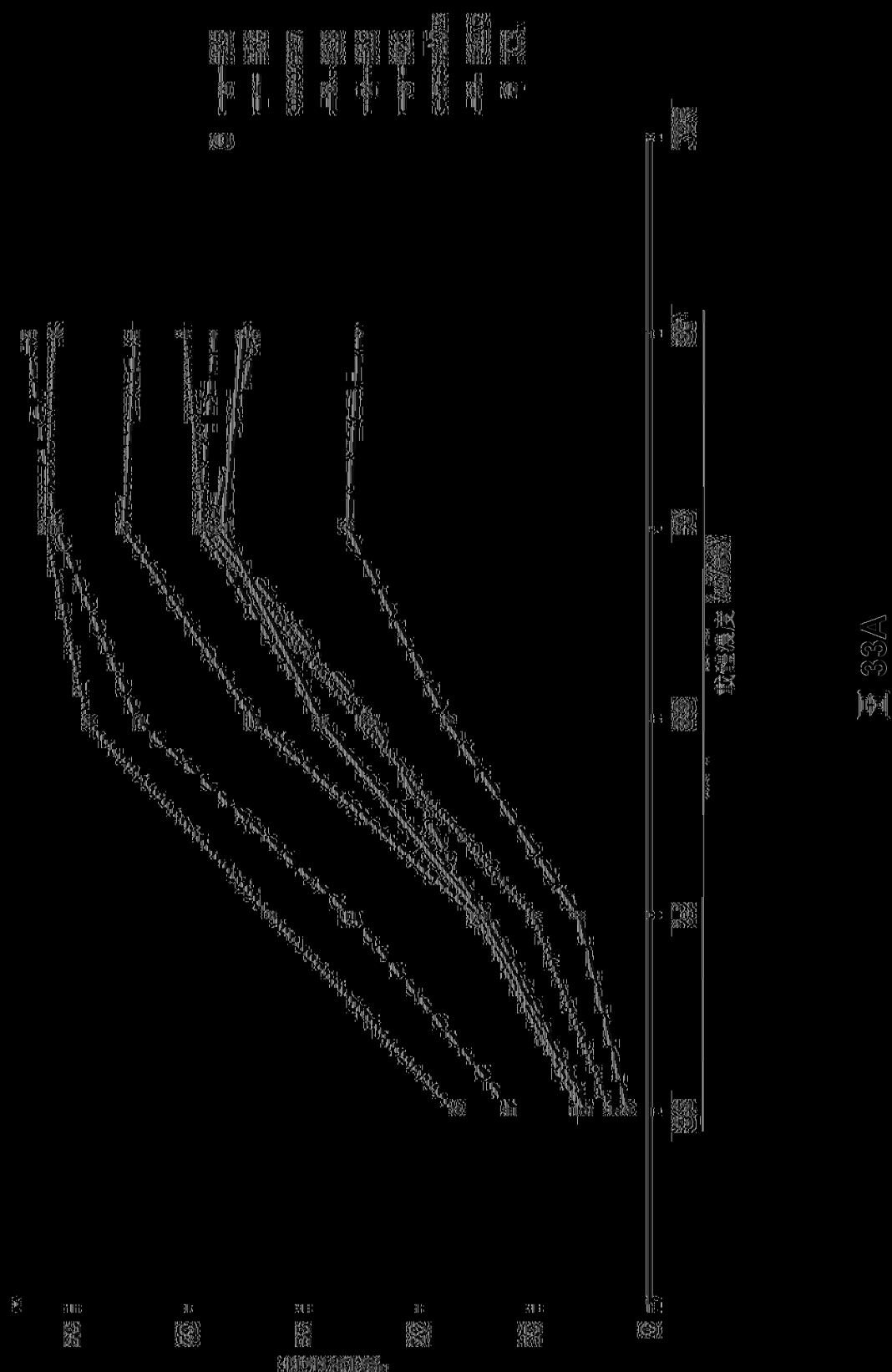


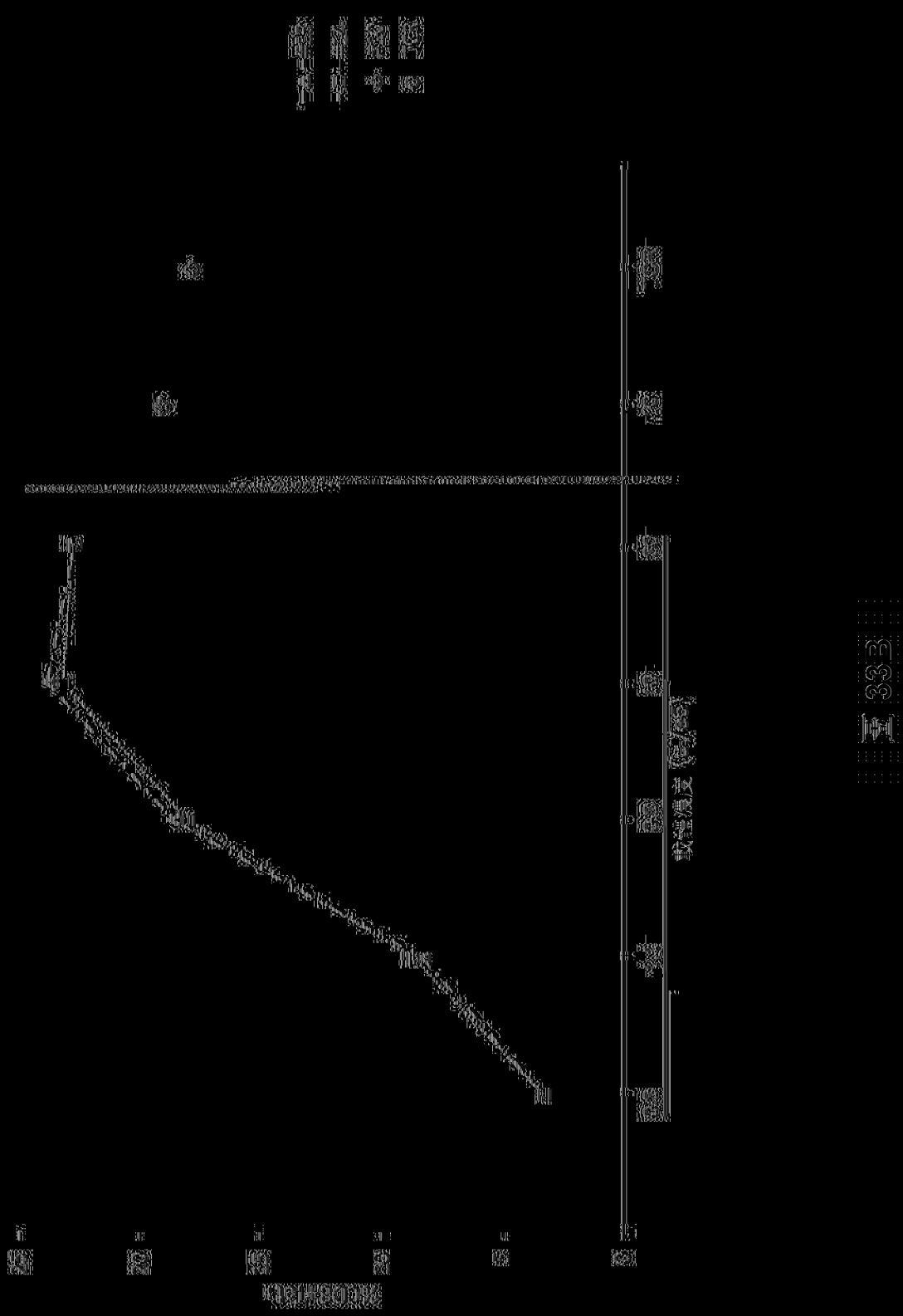


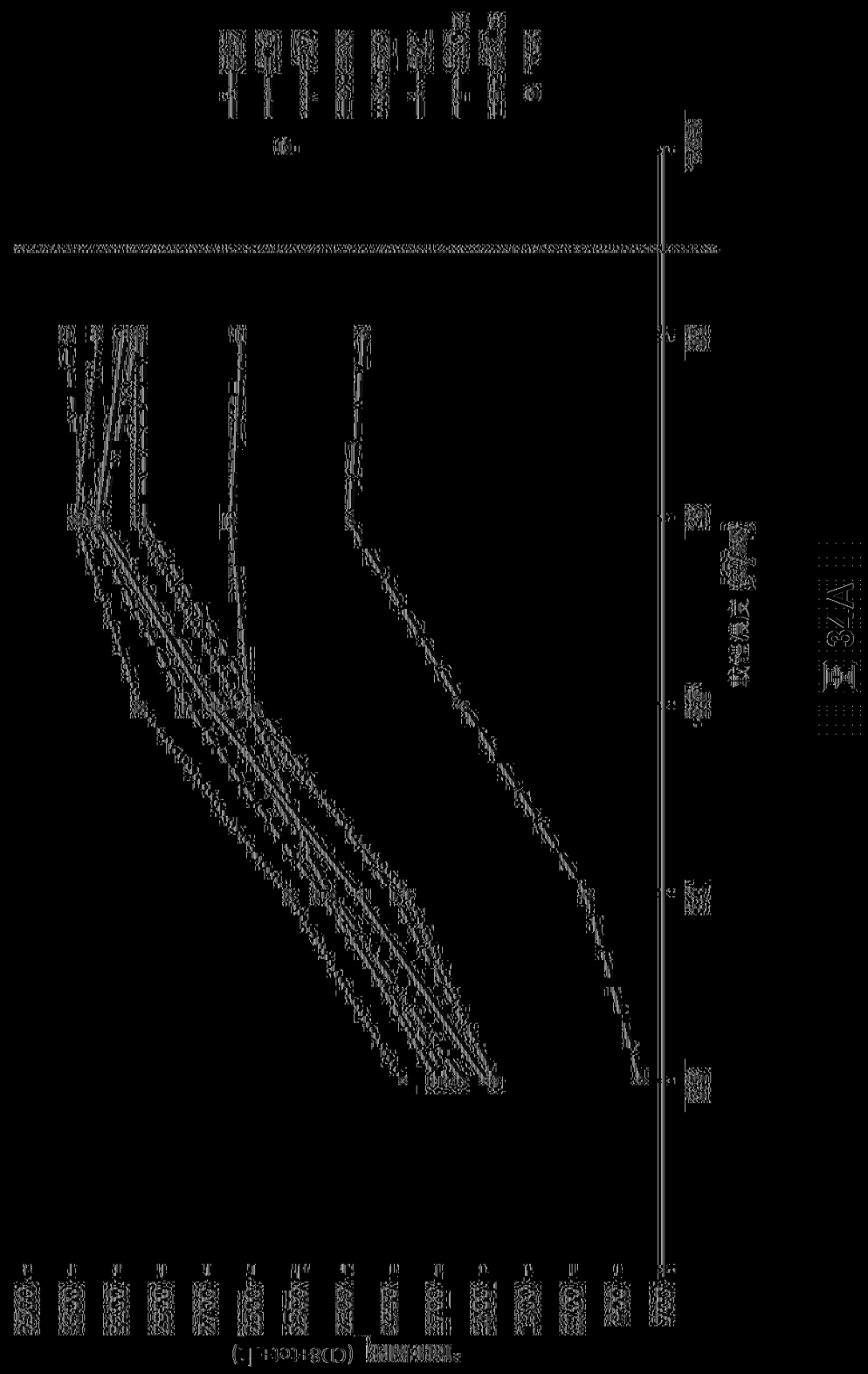
31B

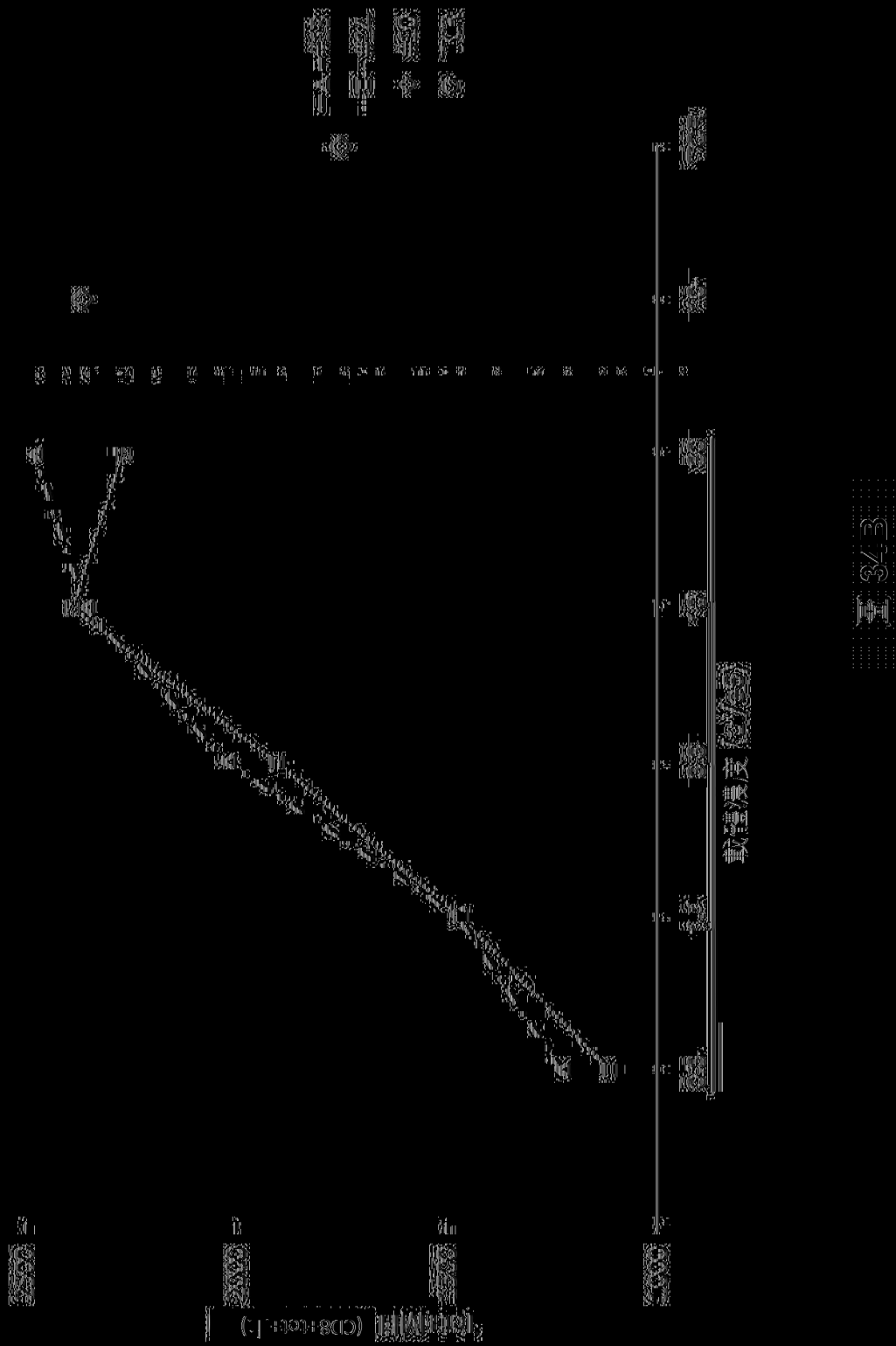


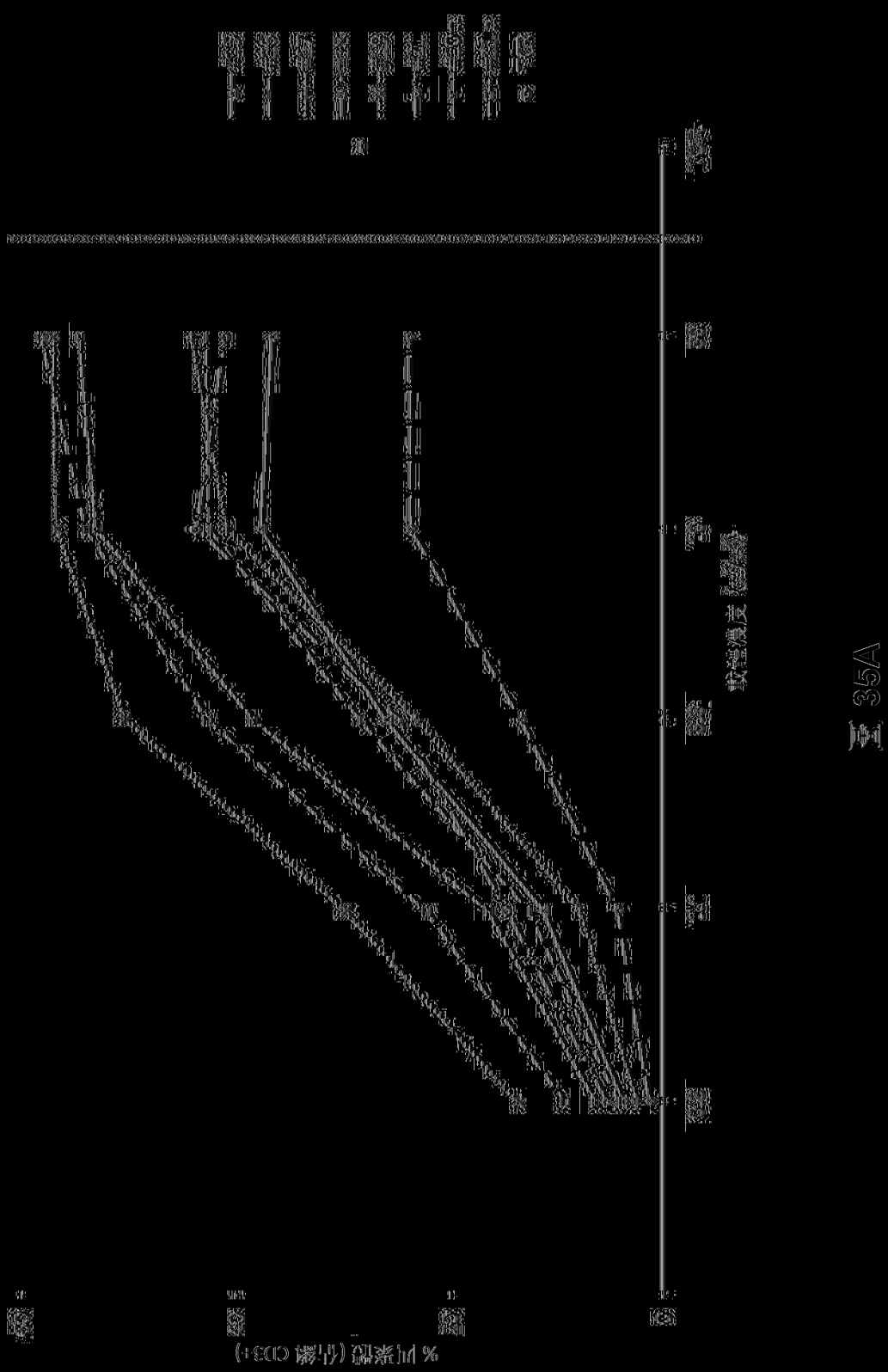


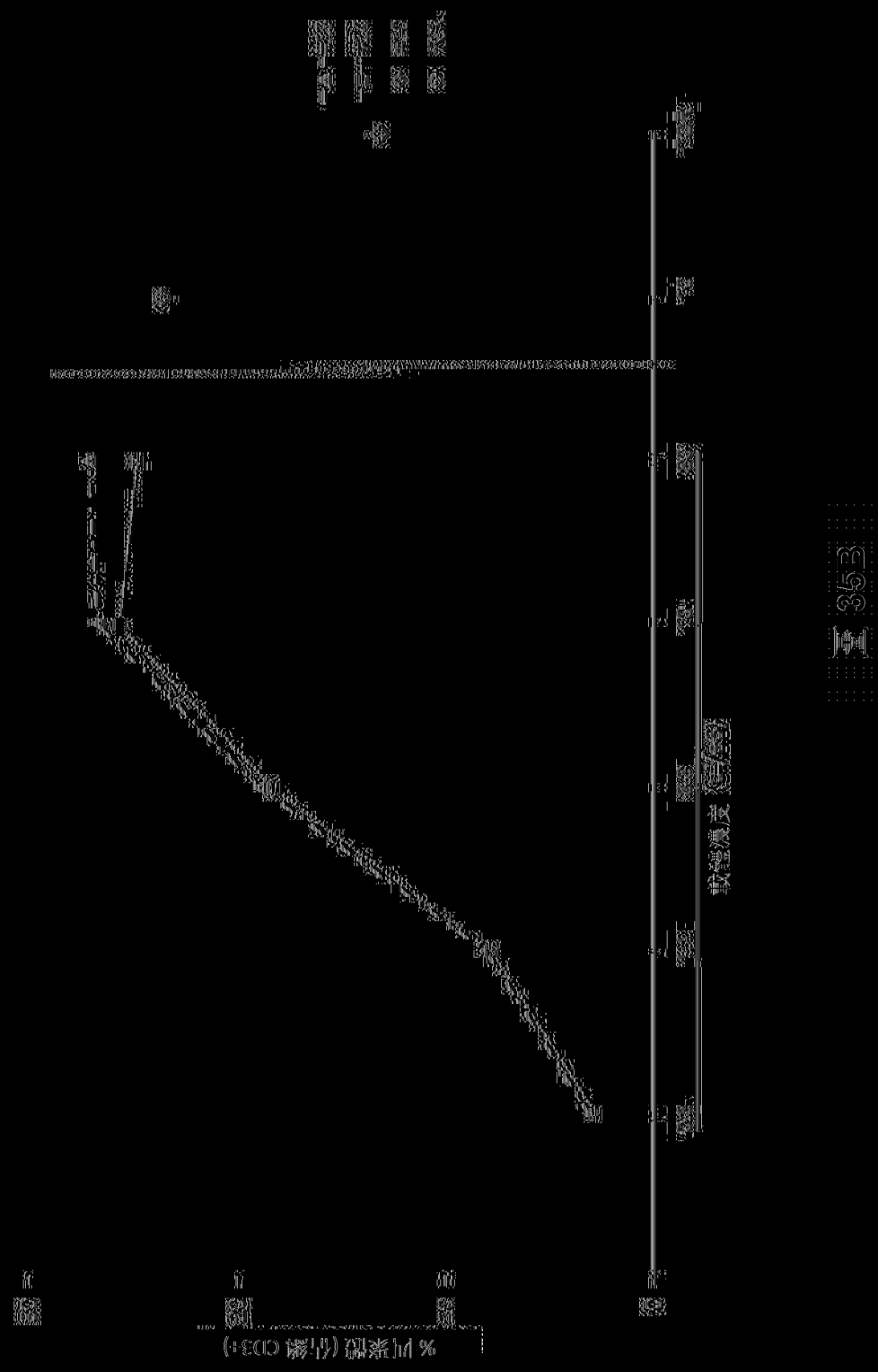


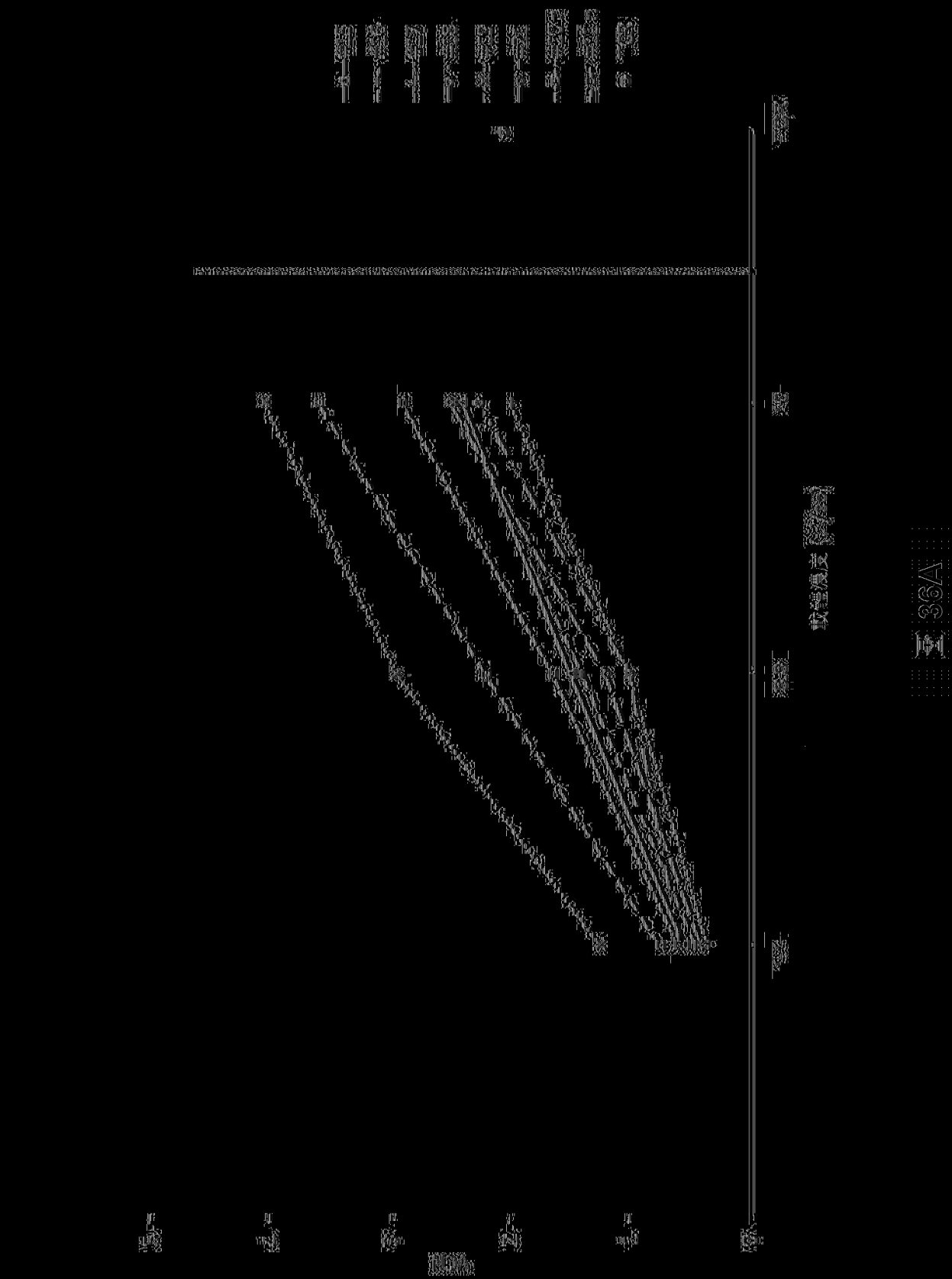


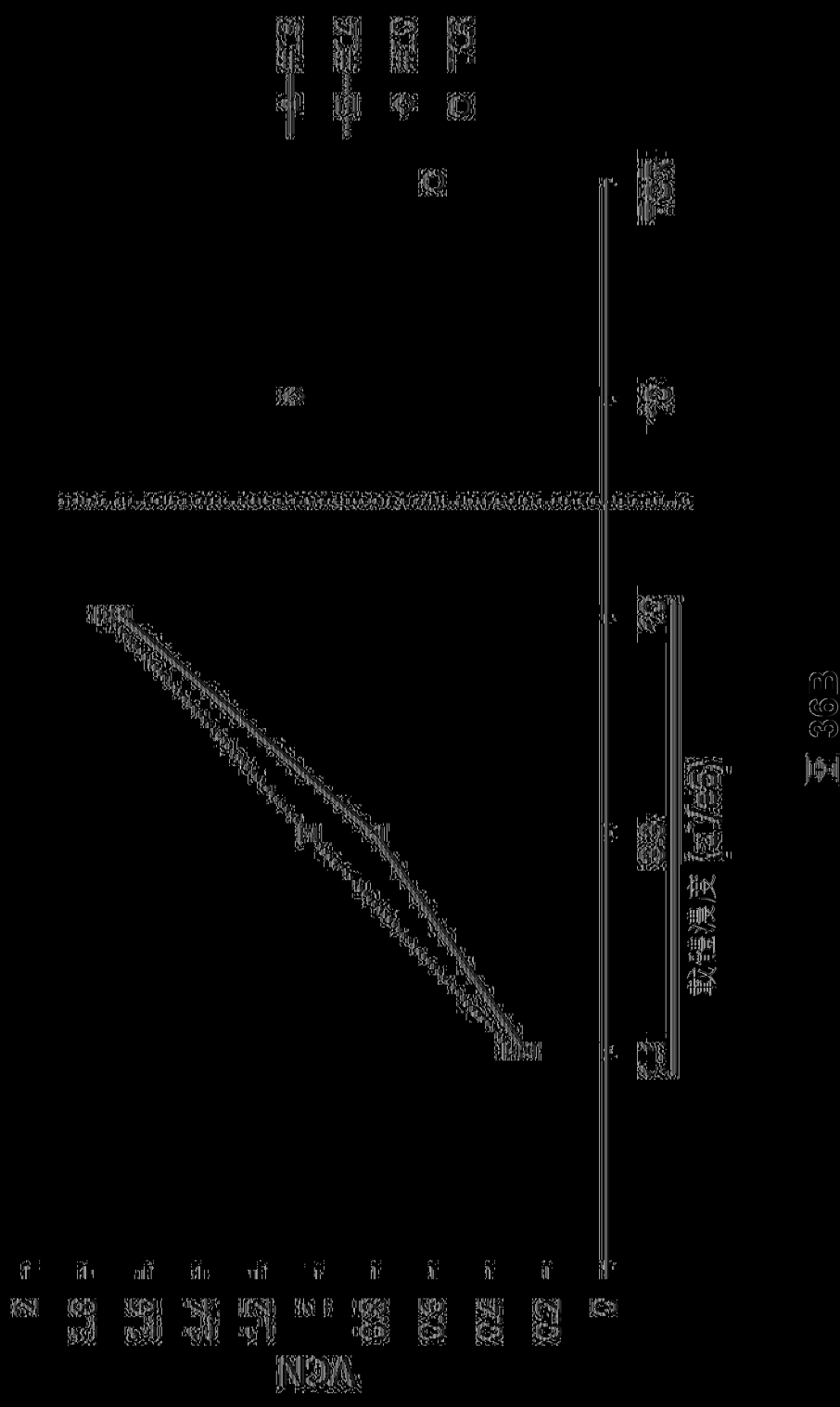












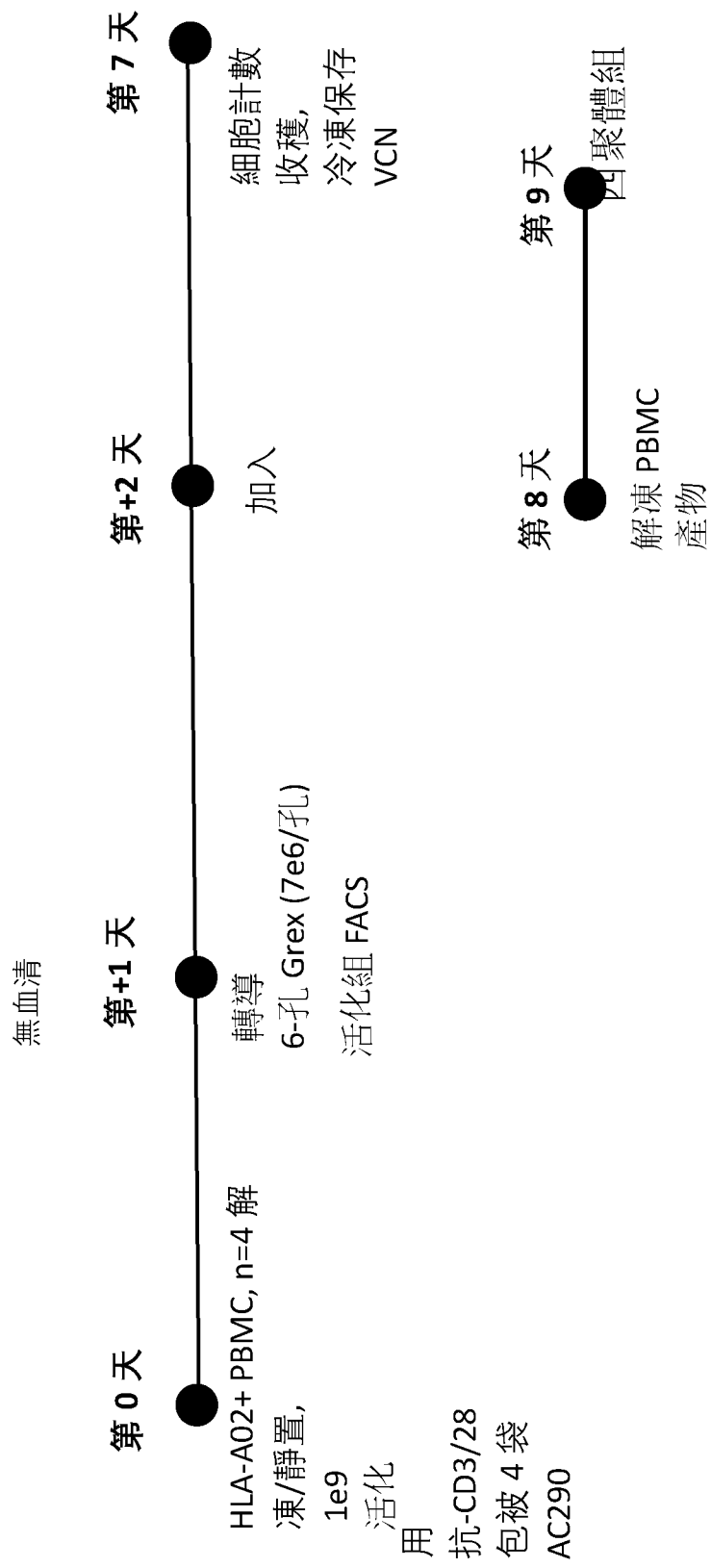
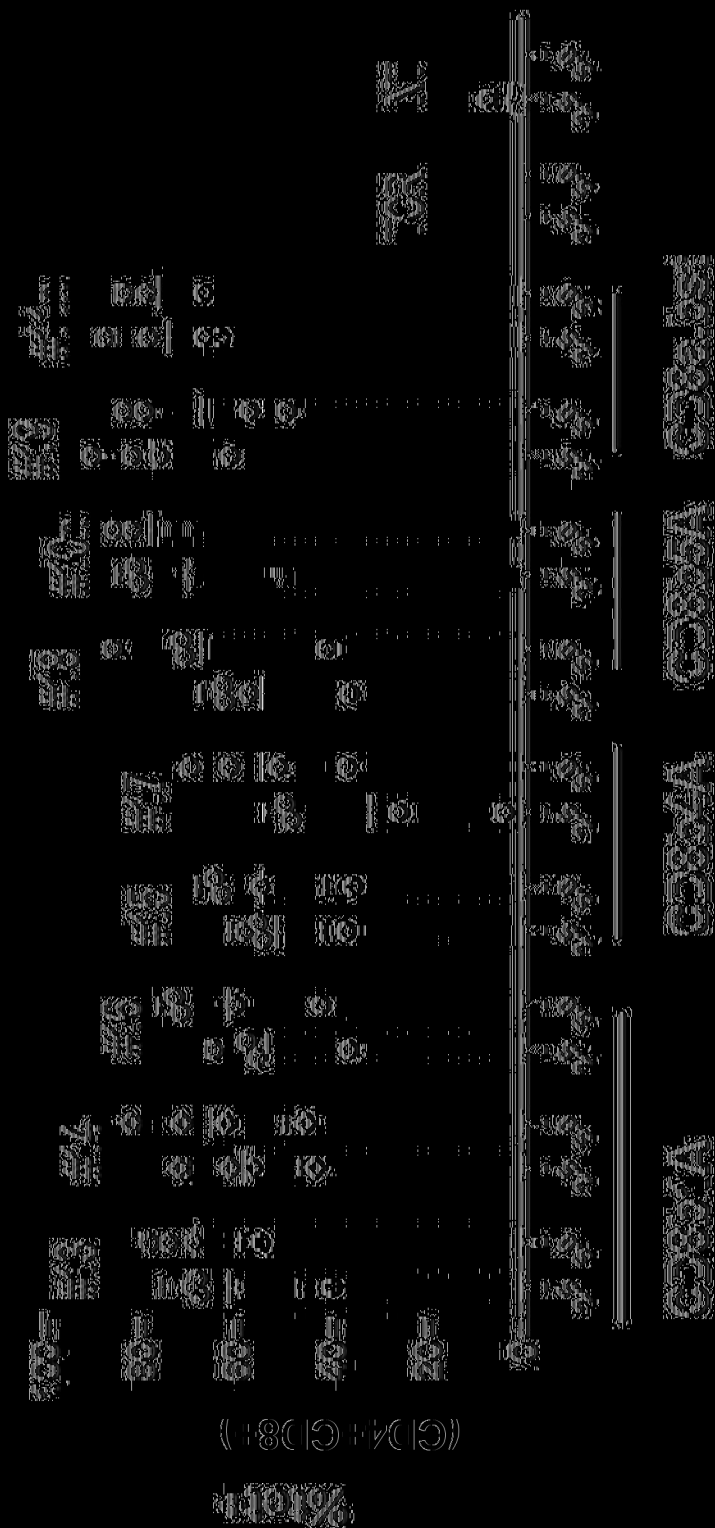
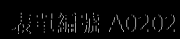
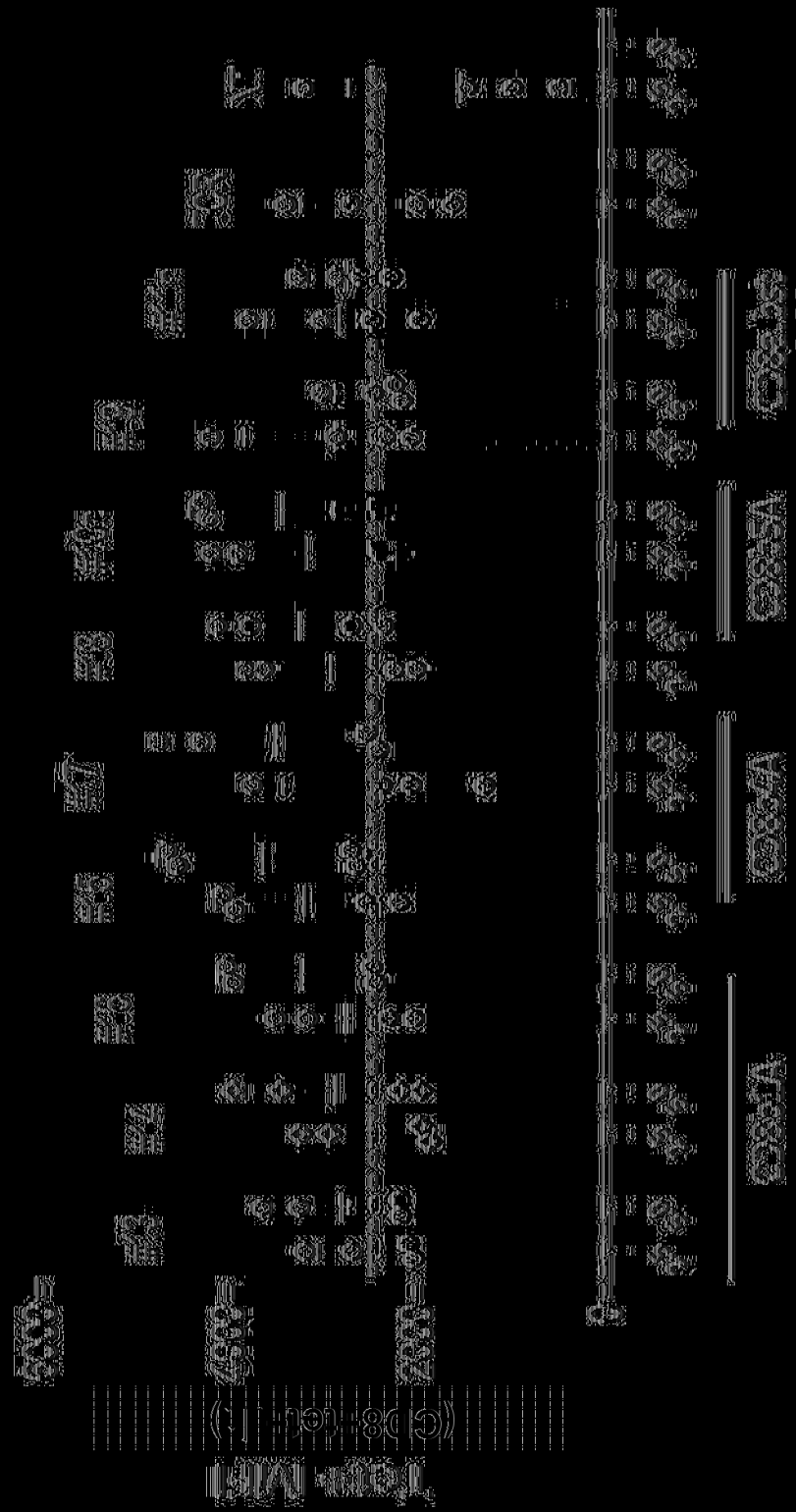


圖 37

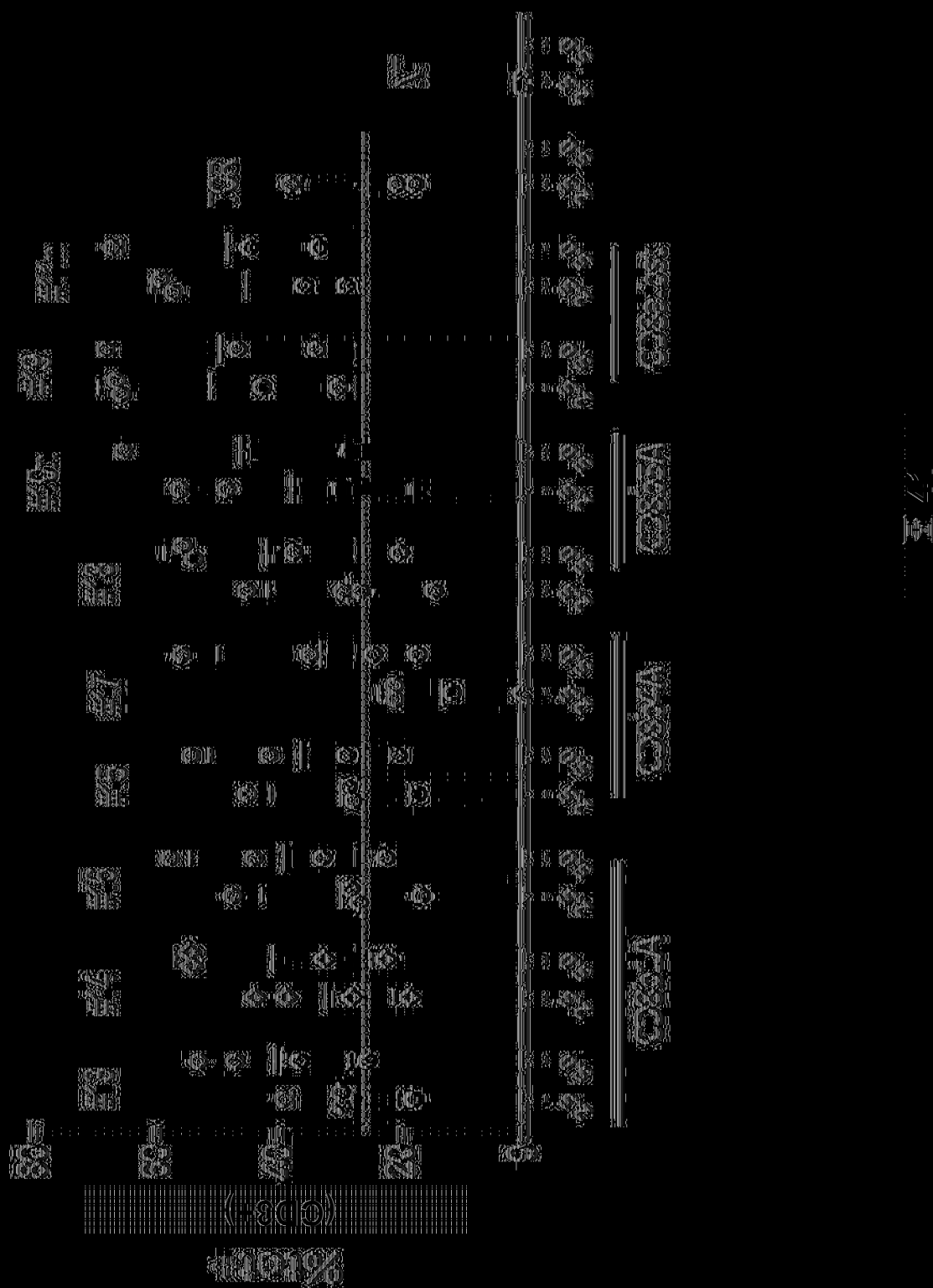


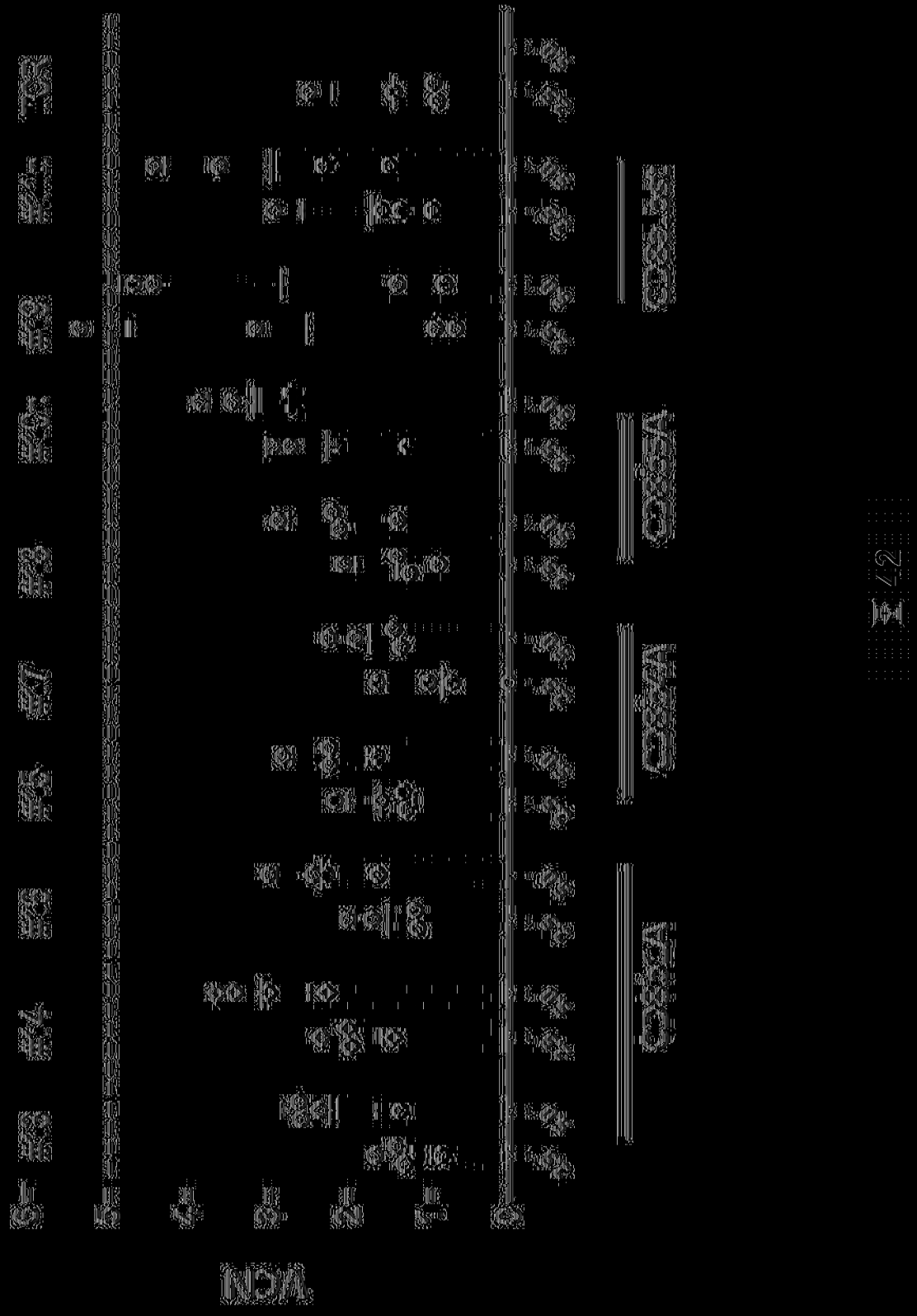
33

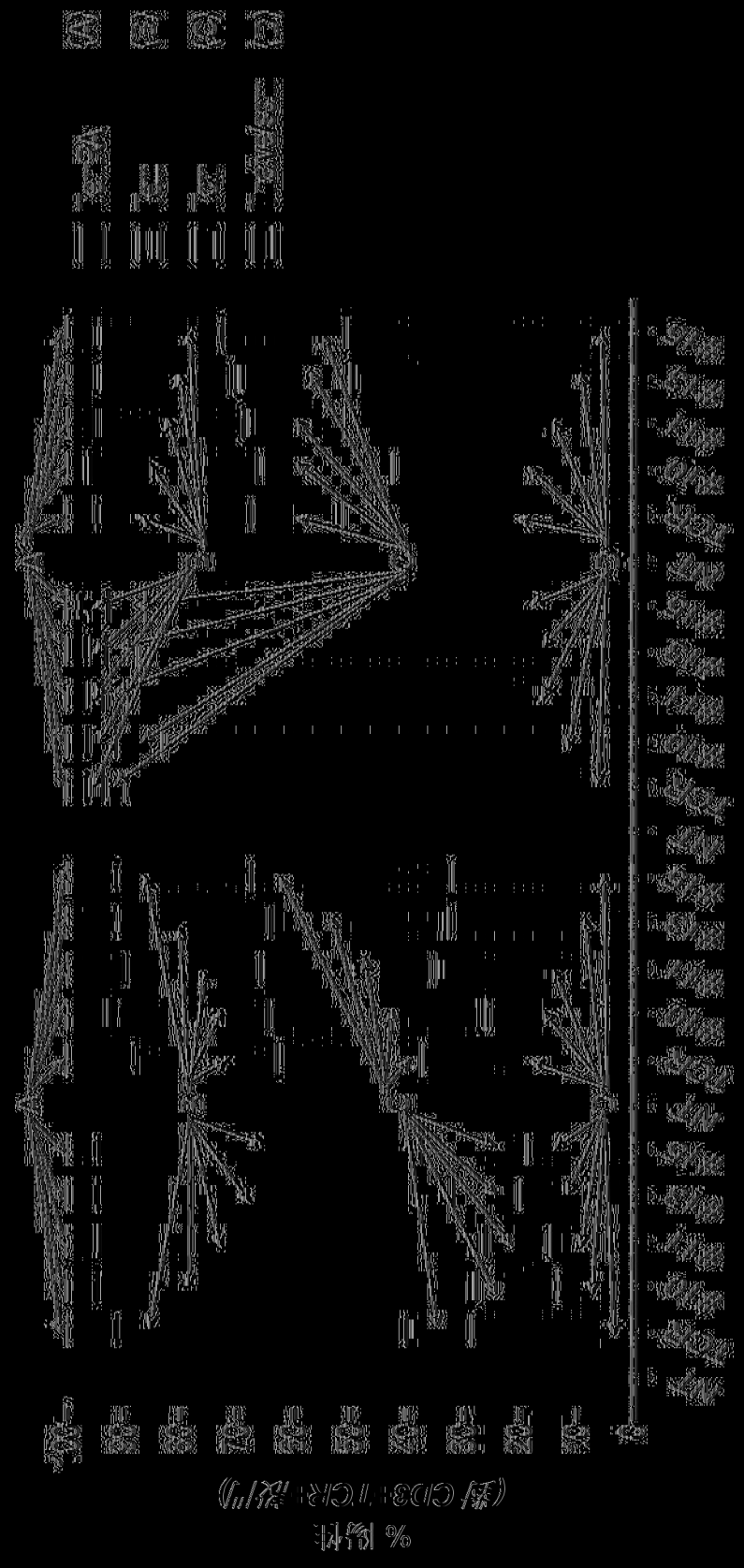




07



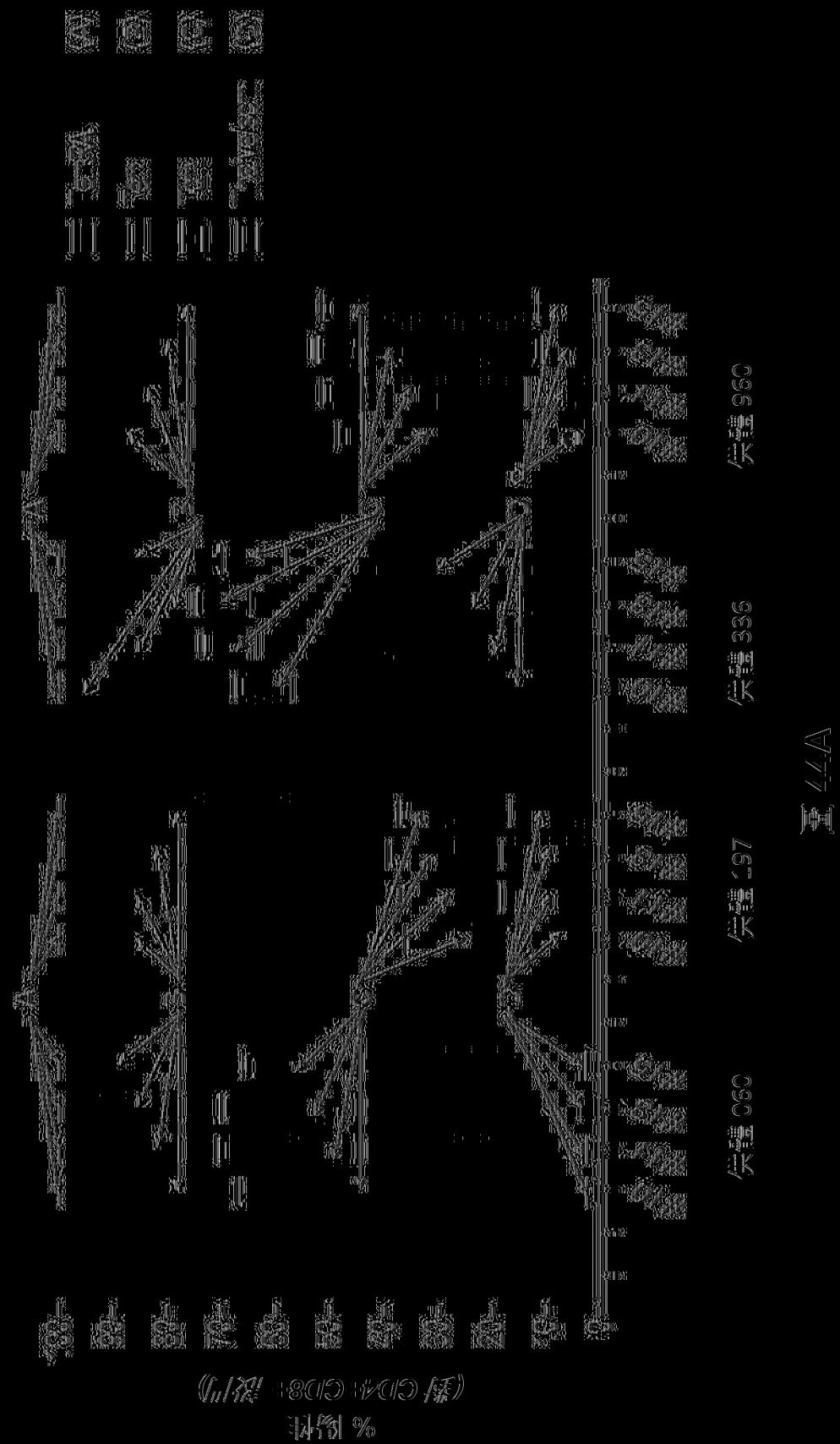




矢 336 矢 960 矢 97 矢 960

37

% 陽性 (對 C/D3 11 C/R 設門)



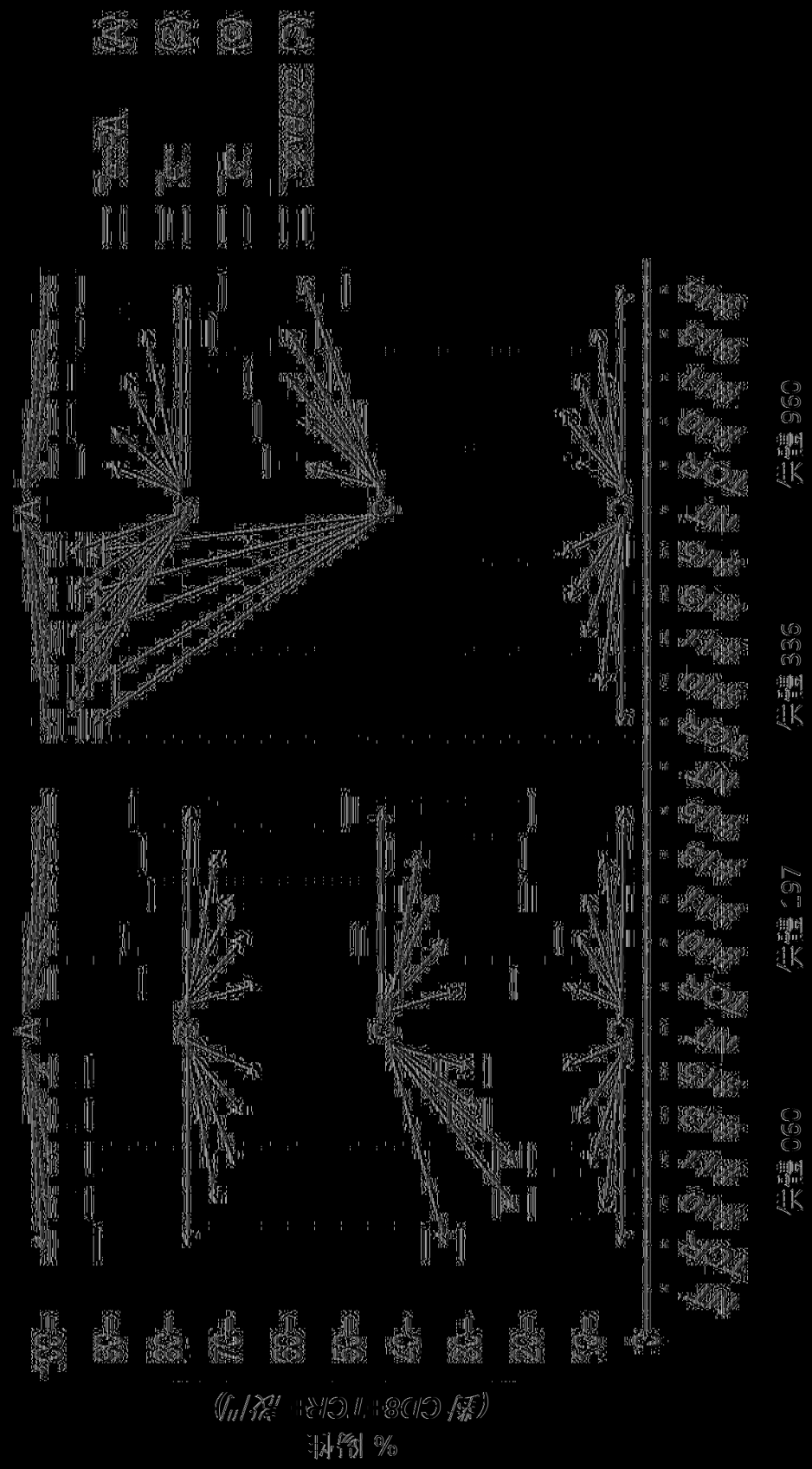
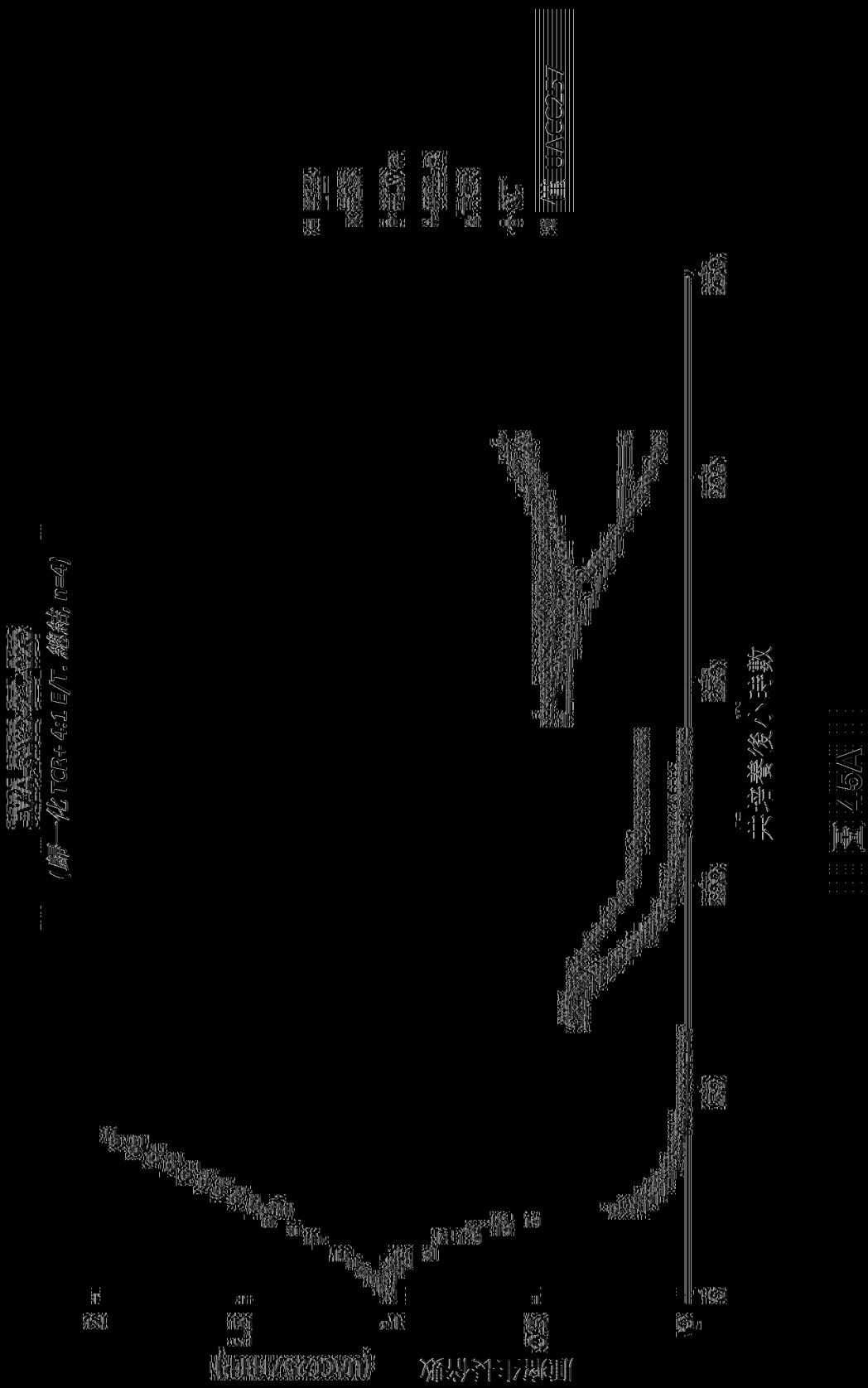


圖 77



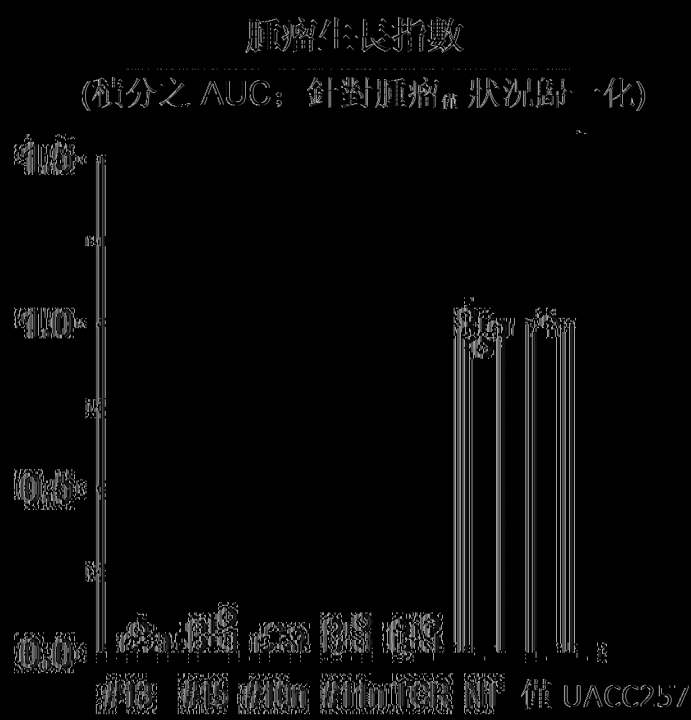


圖 45B

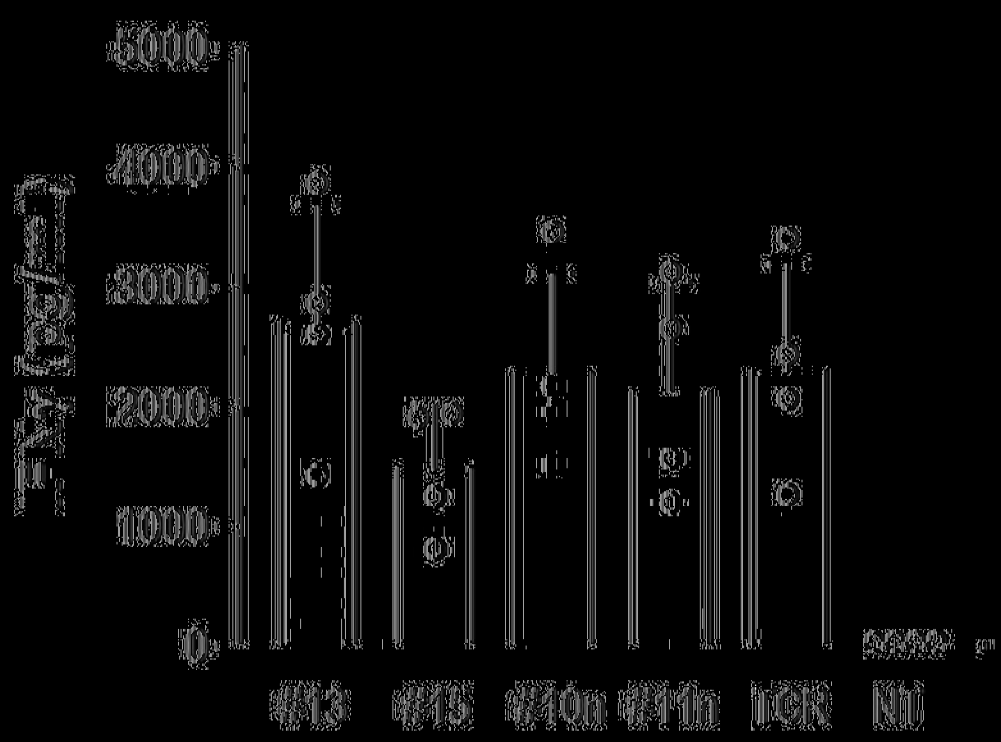
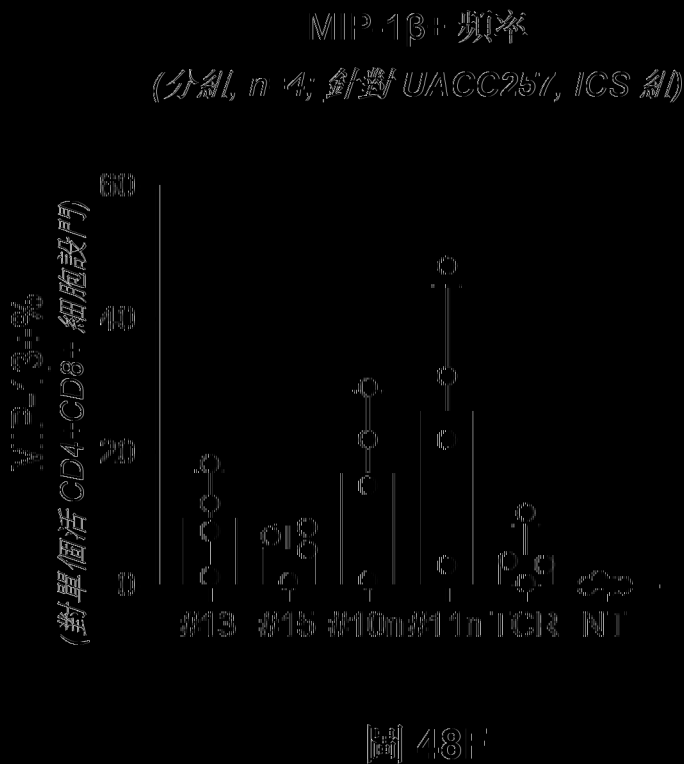
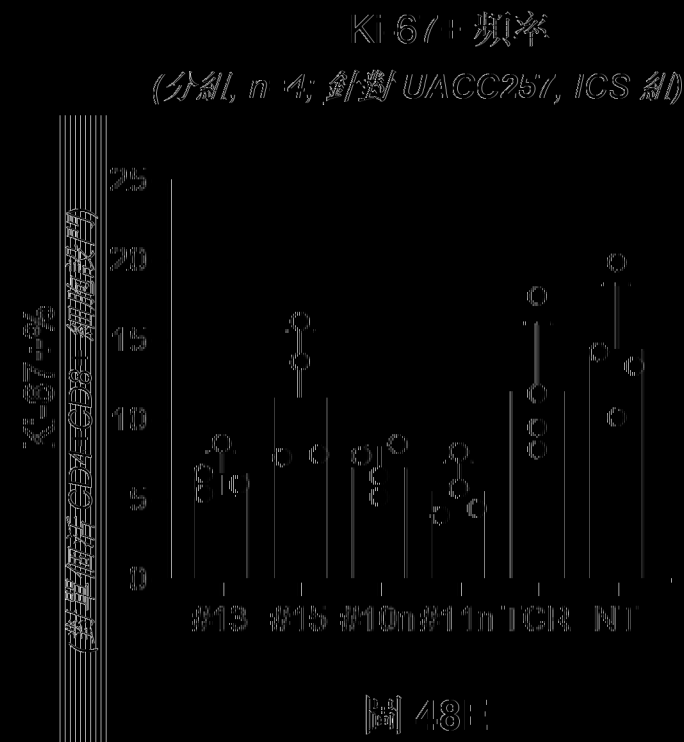
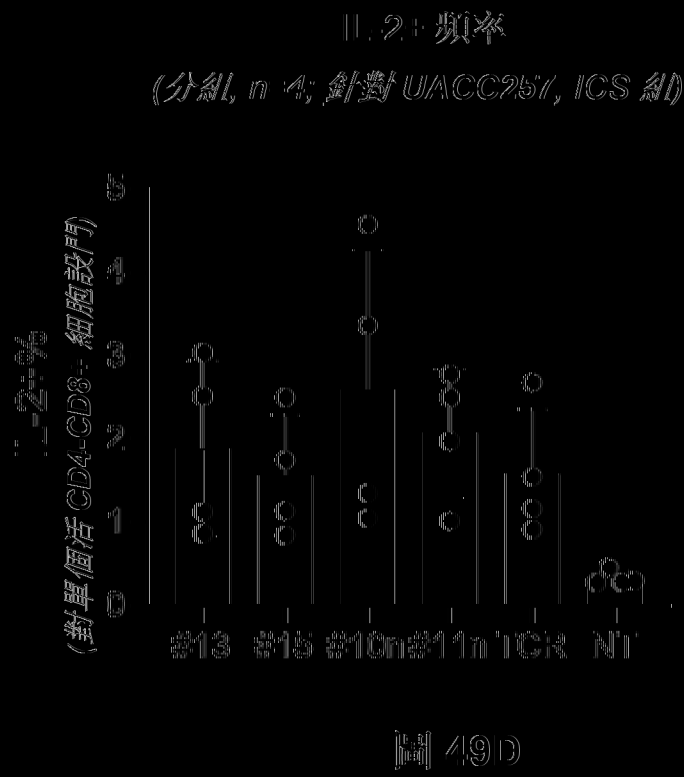
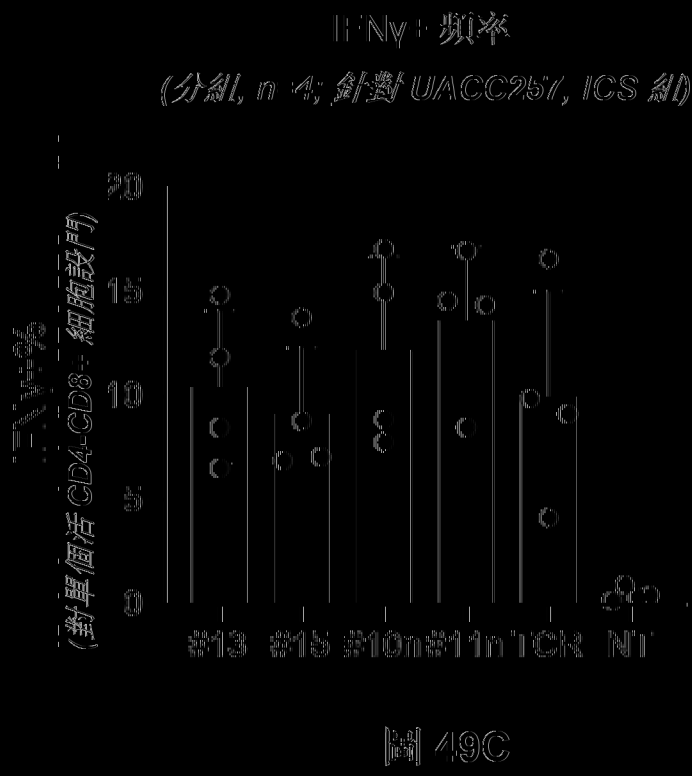


圖 46







II.2.1 頻率
(分組, n =4; 針對 UACC257, ICS 組)

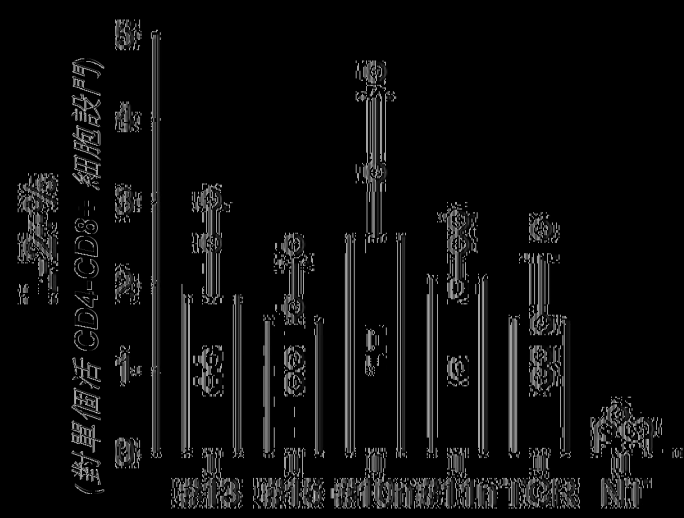


圖 49E

III.2.1β 頻率
(分組, n =4; 針對 UACC257, ICS 組)

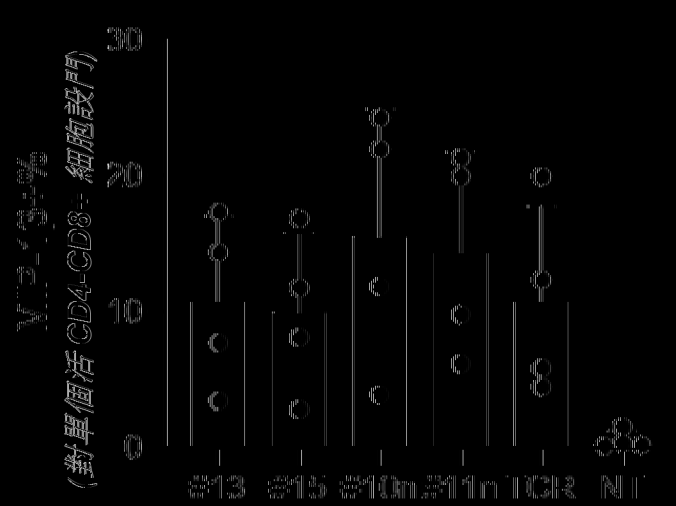


圖 49F

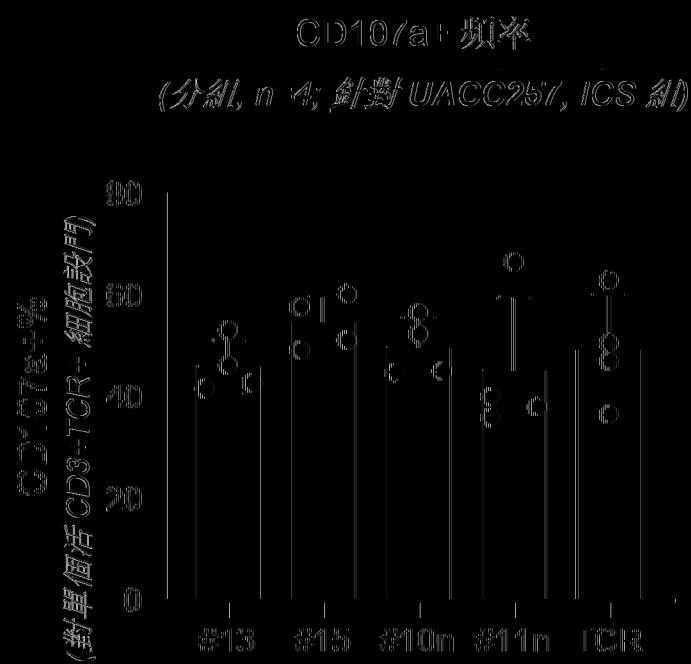


圖 50A

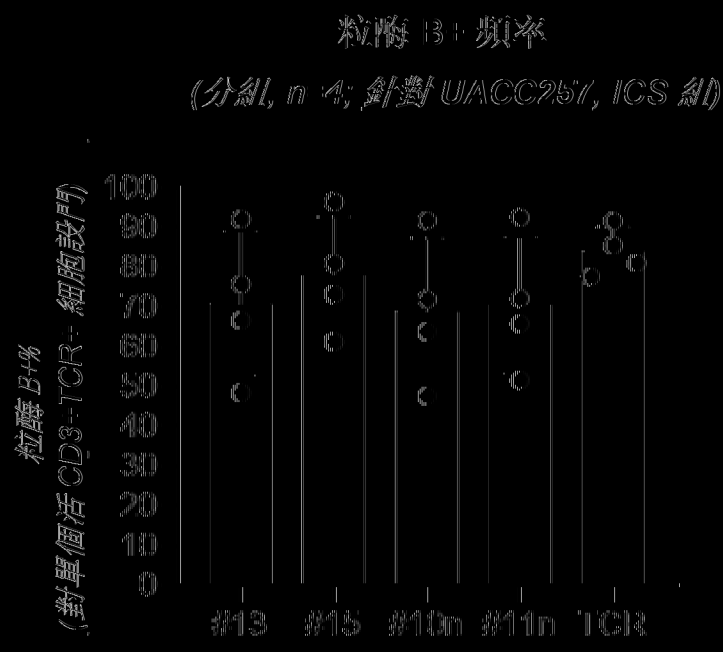


圖 50B

對 CD4⁺CD8⁺ 設門

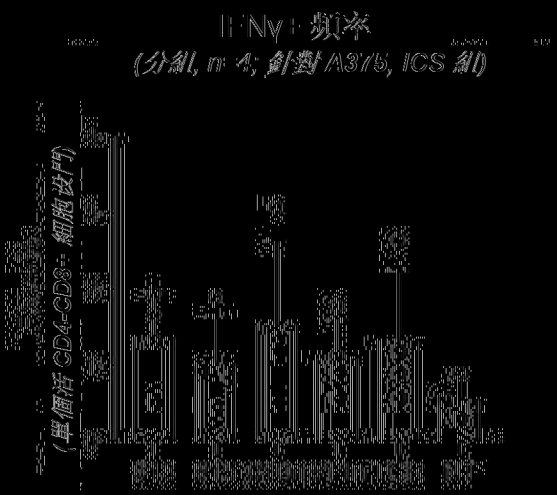


圖 52.A

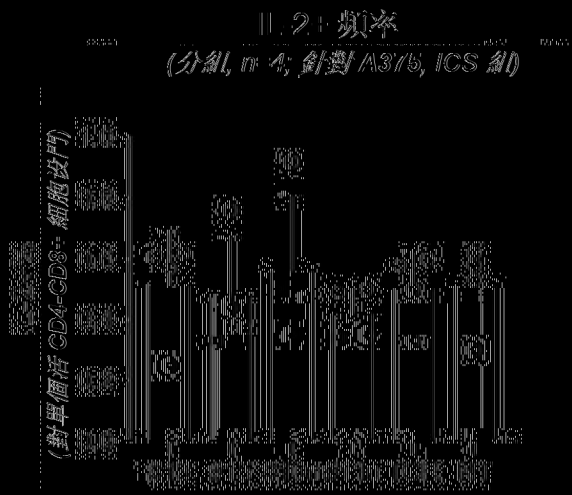


圖 52.B

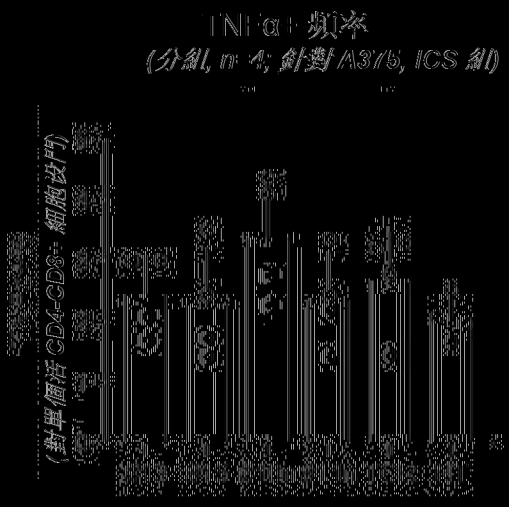


圖 52.C

對 CD3+TCR+ 設門

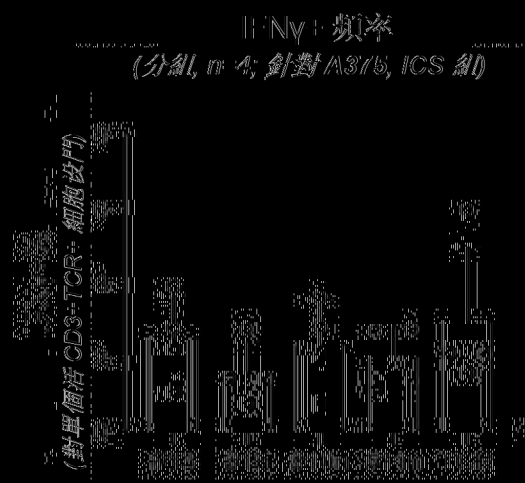


圖 53A

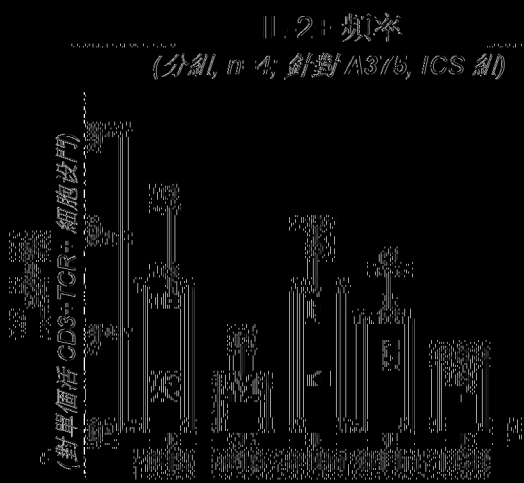


圖 53B

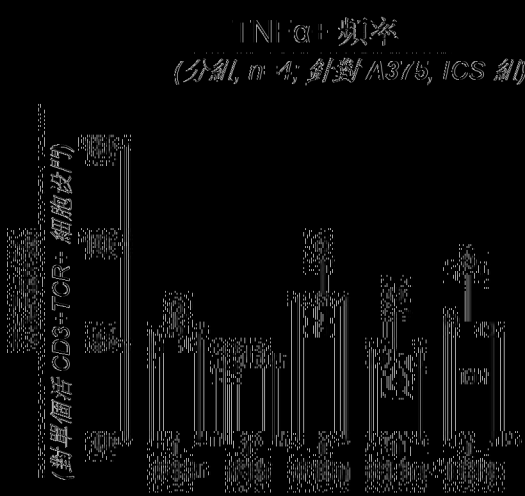


圖 53C

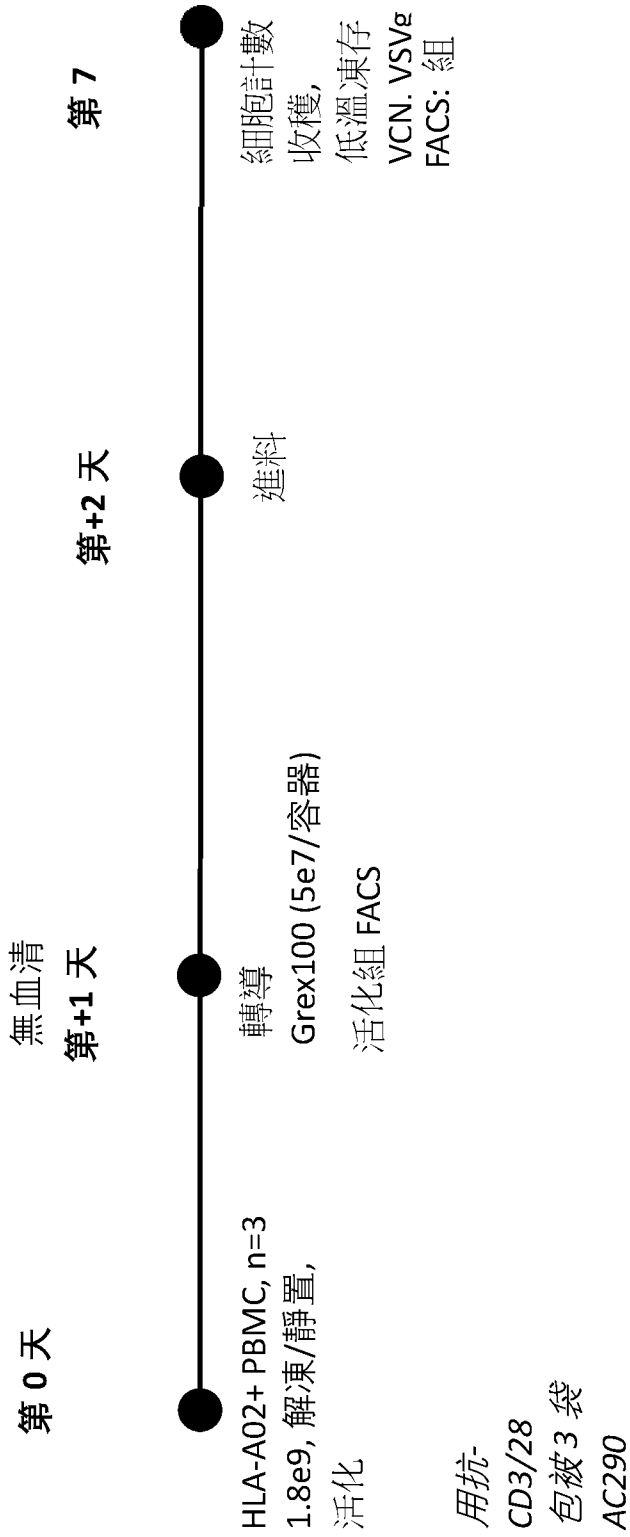
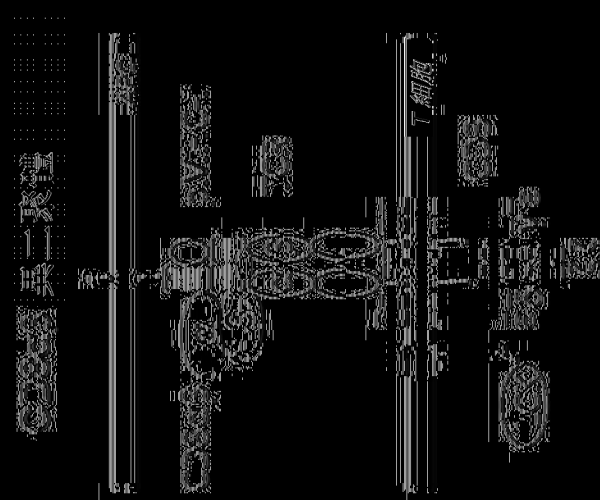
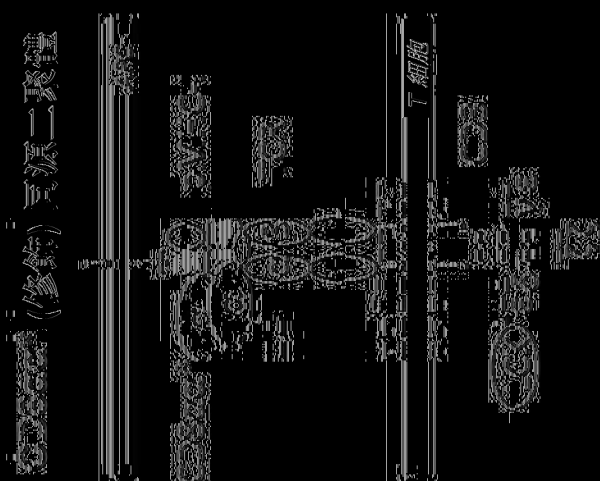
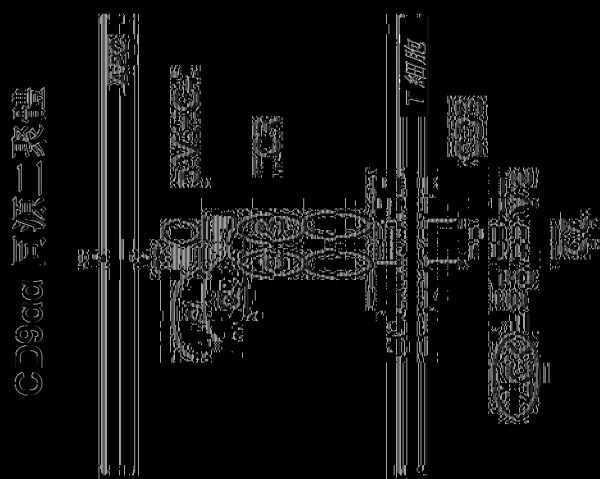
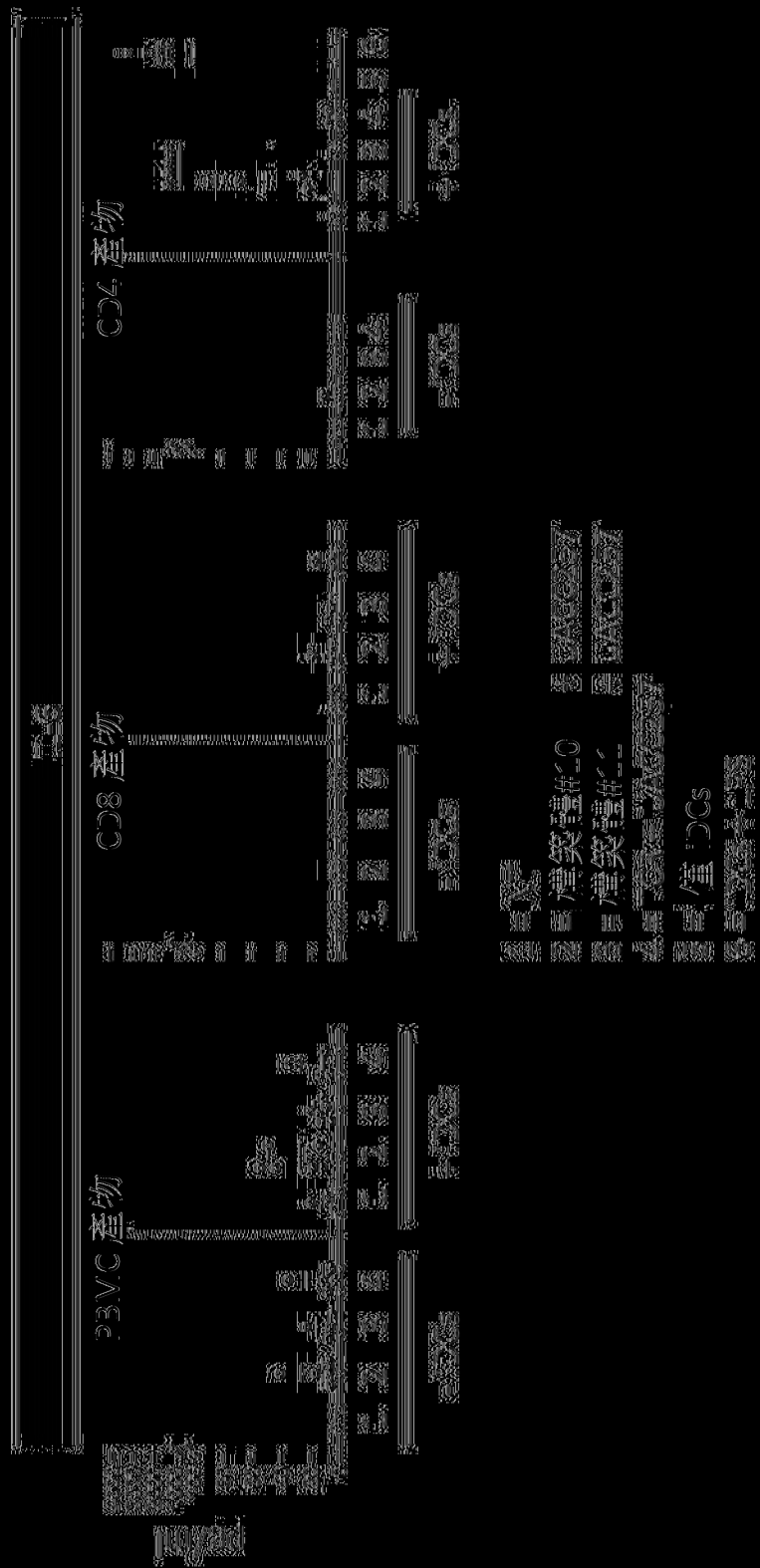


圖 54

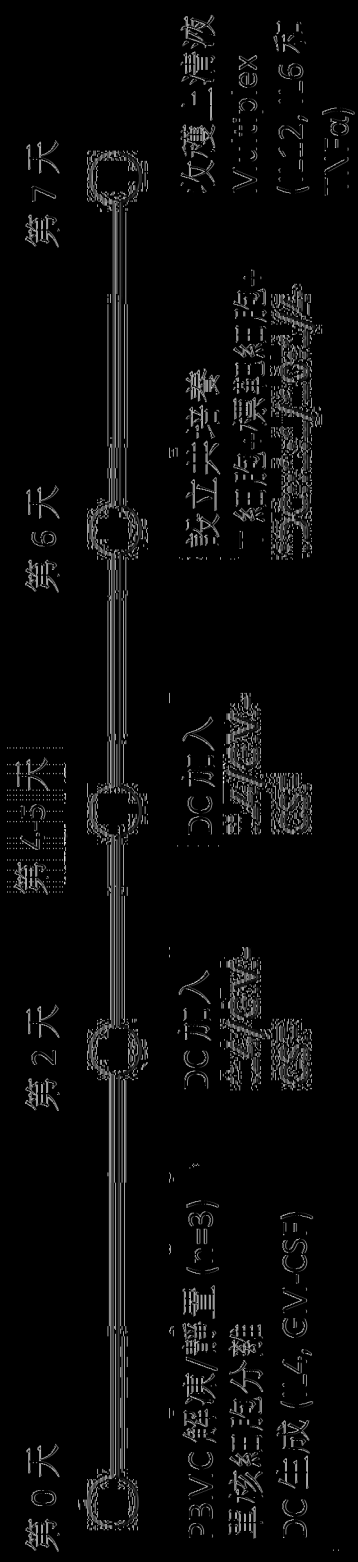




29

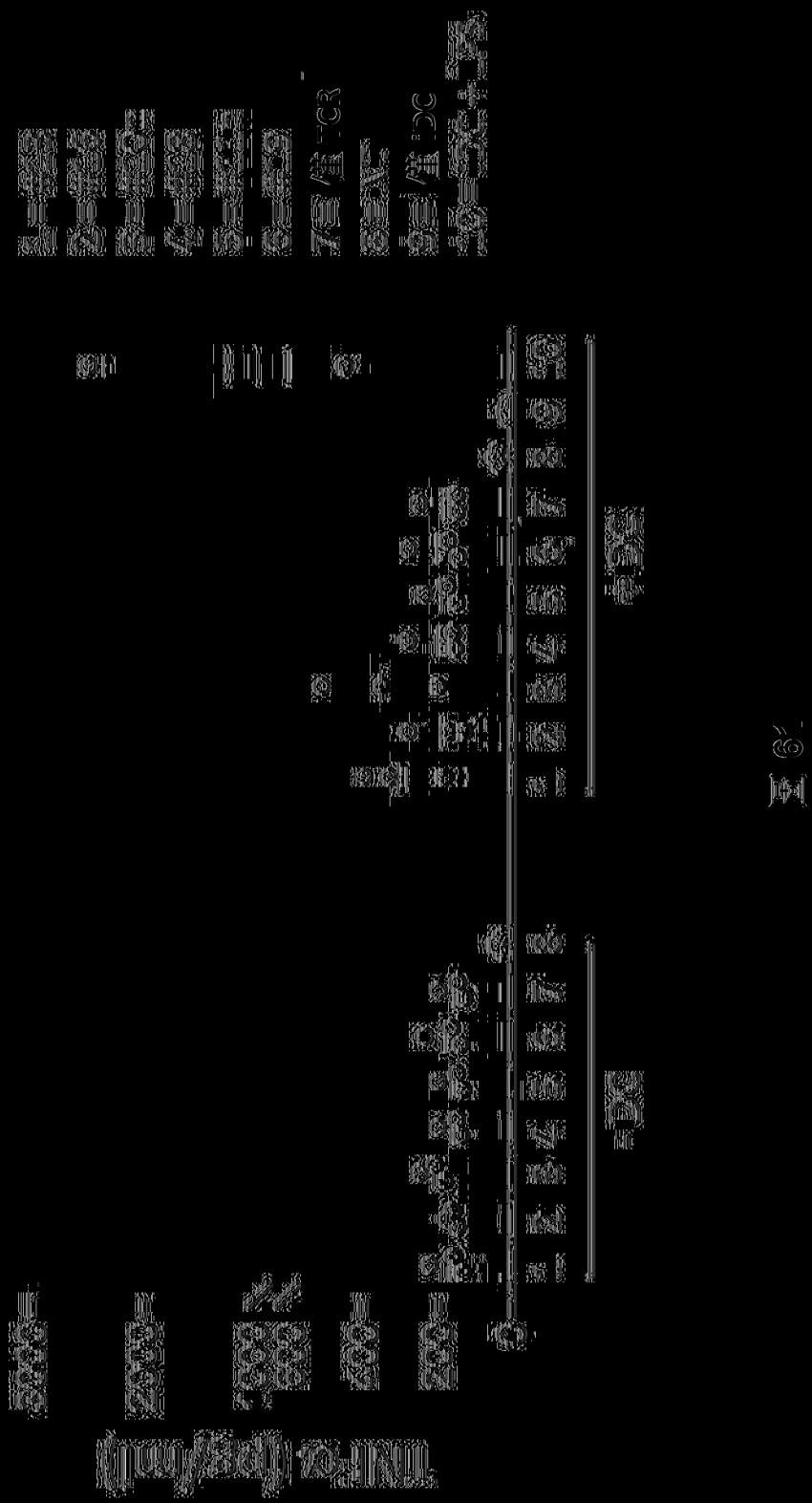


58



55







I 62

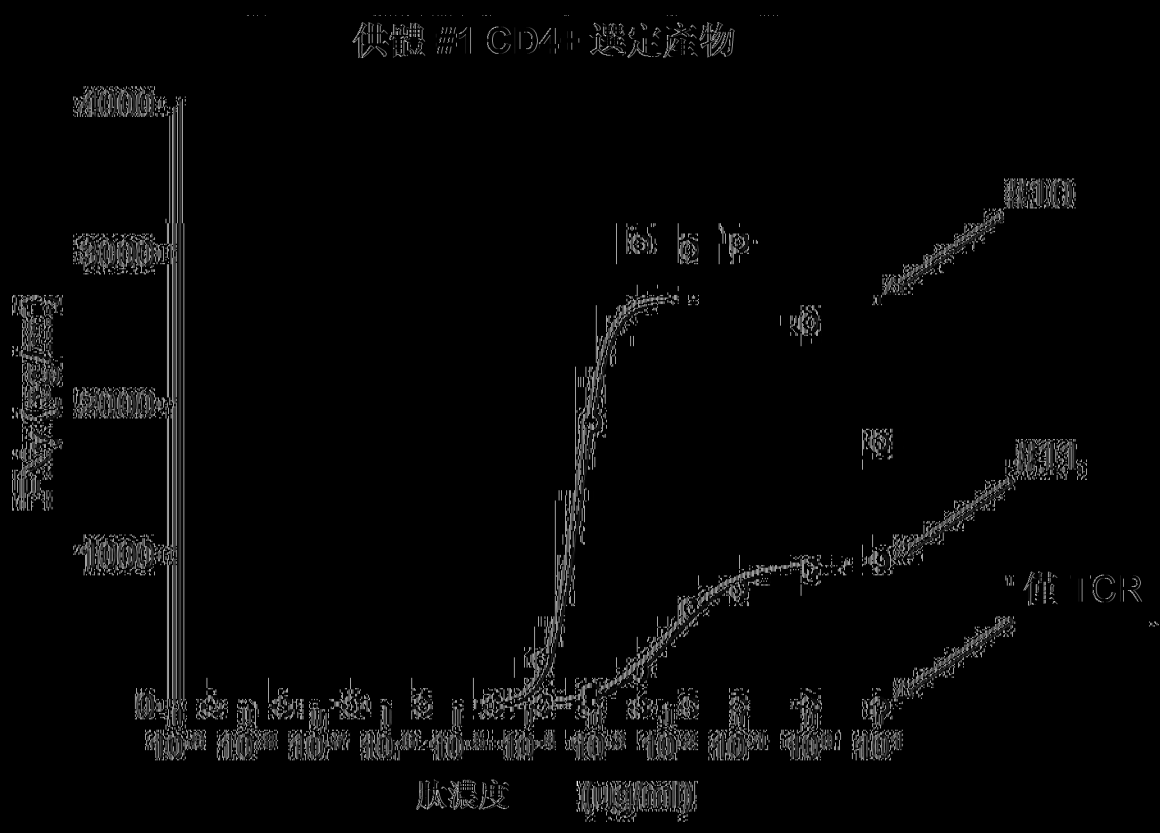


圖 63A

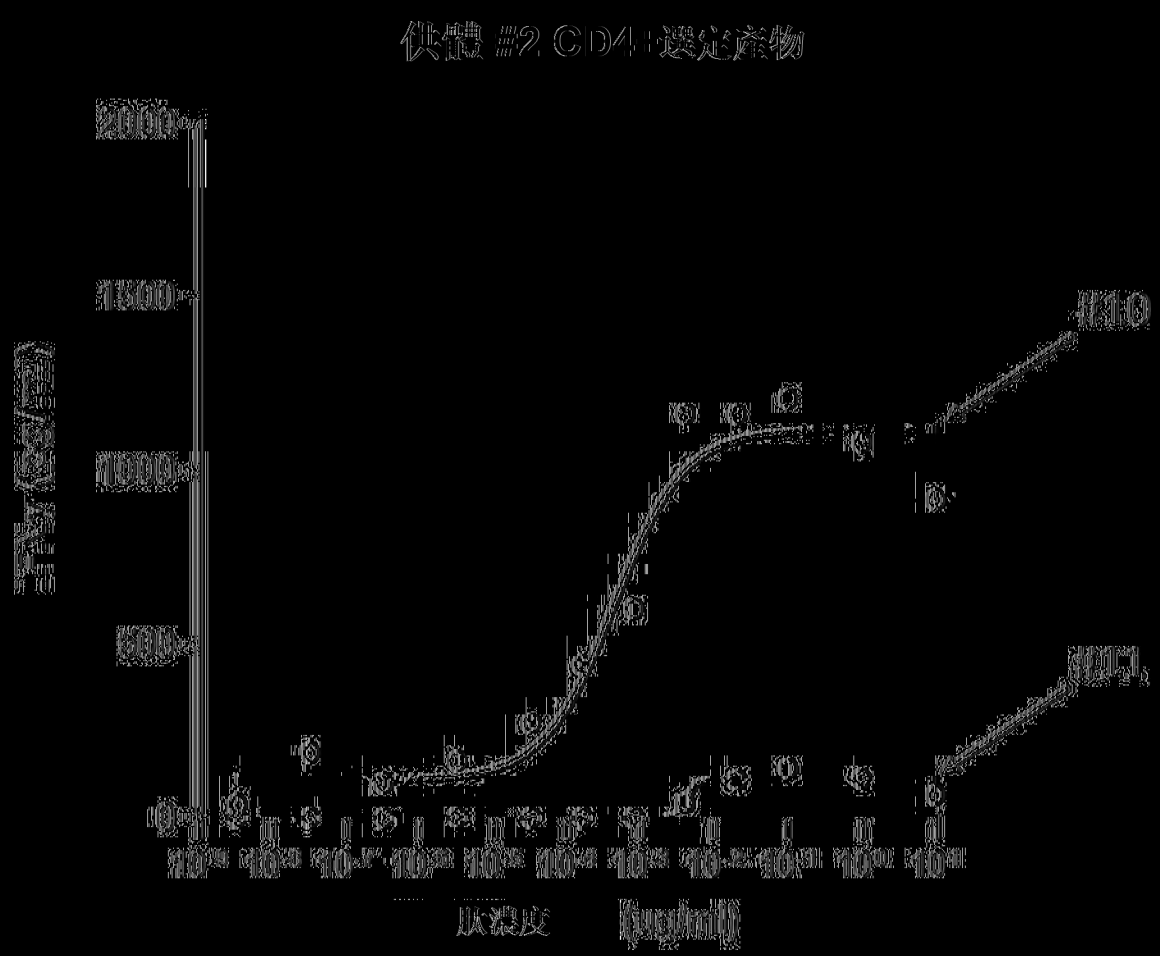


圖 63B

供體 #3 CD4+ 選定產物

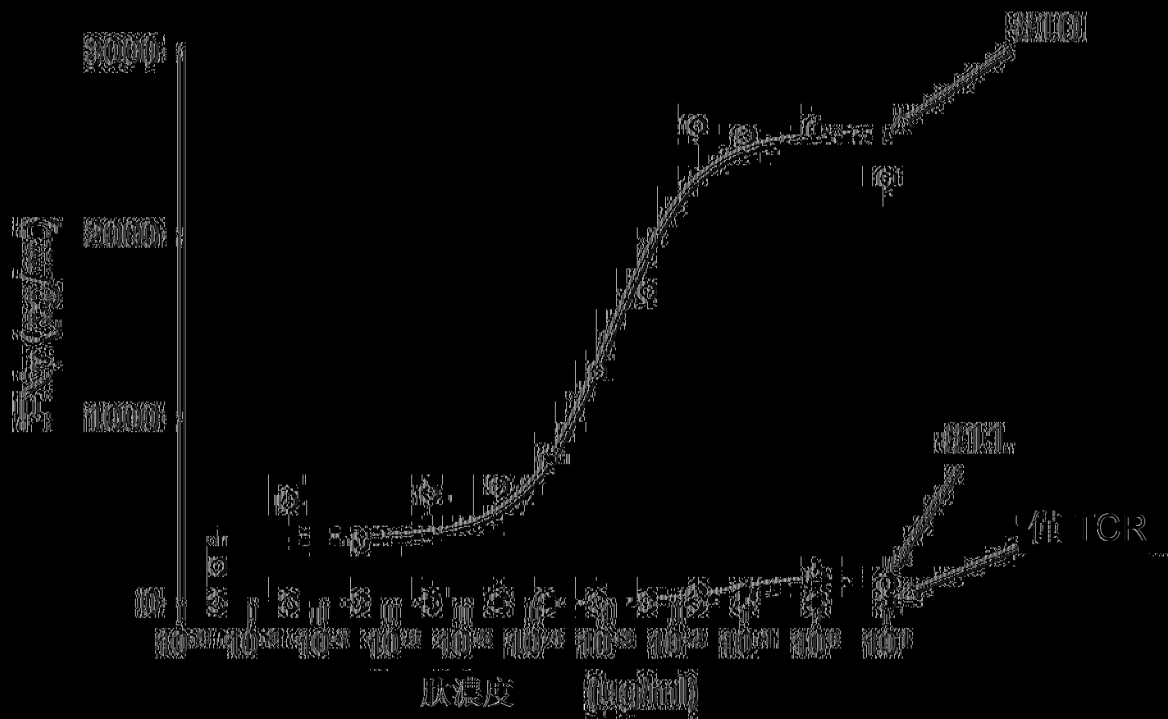
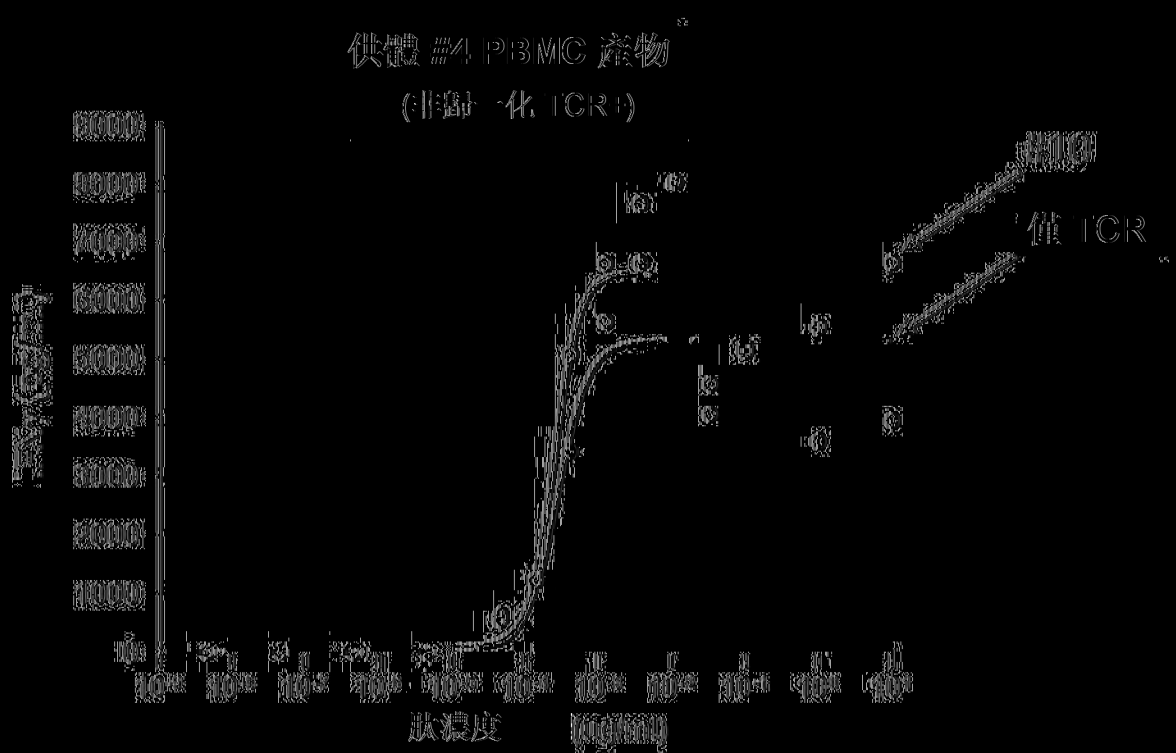
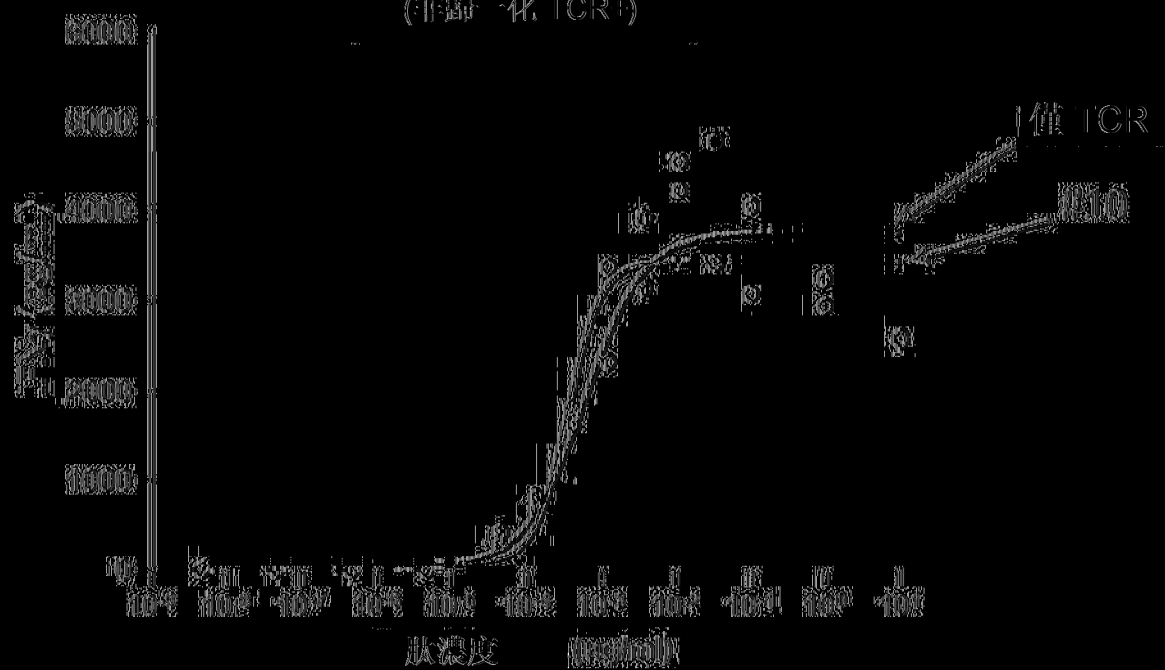


圖 63C



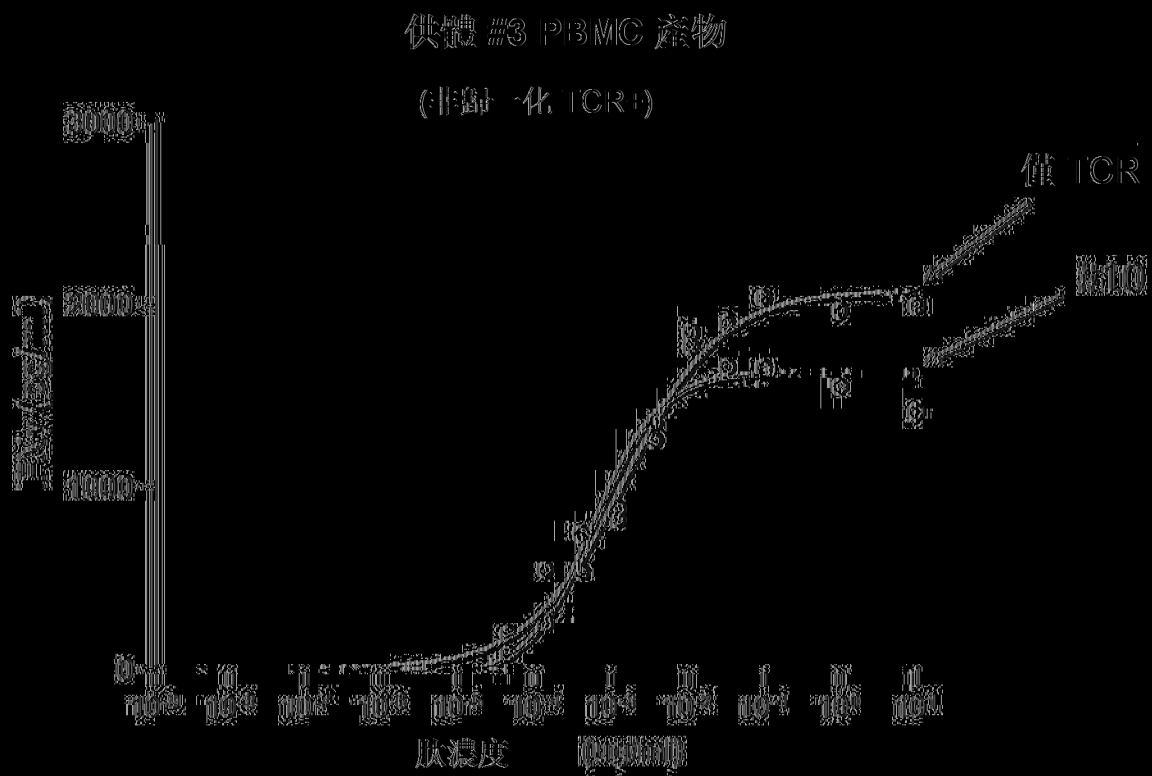
	#10	TCR
EC50 (ng/ml)	0.246	0.276
%CD3+tet+	42.2	17.1

圖 64A



	#10	TCR
EC50 (ng/ml)	0.360	0.591
%CD3 ⁺ tet ⁺	54.7	24.2

6413



	#10	TCR
IC50 (ng/ml)	0.608	1.349
%CD3+tet+	43.3	16.6

Fig 64C

總結 HIC50 PBMIC 產物
非歸一化 HIC50 1:1

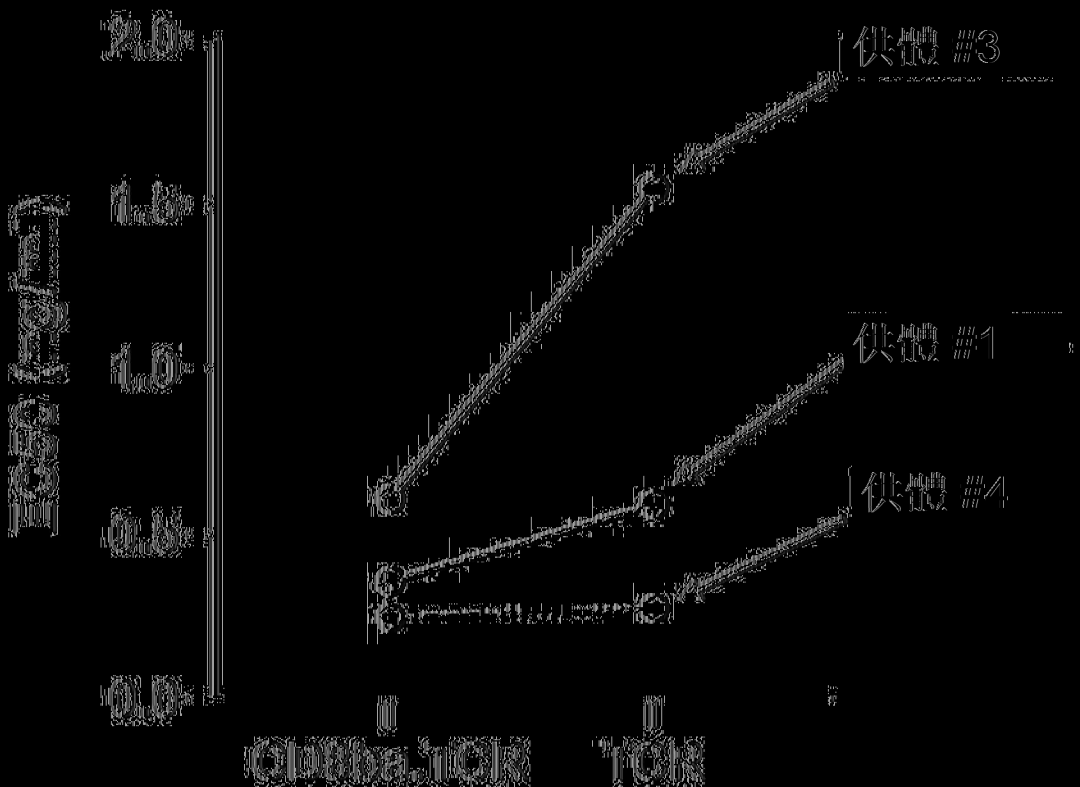
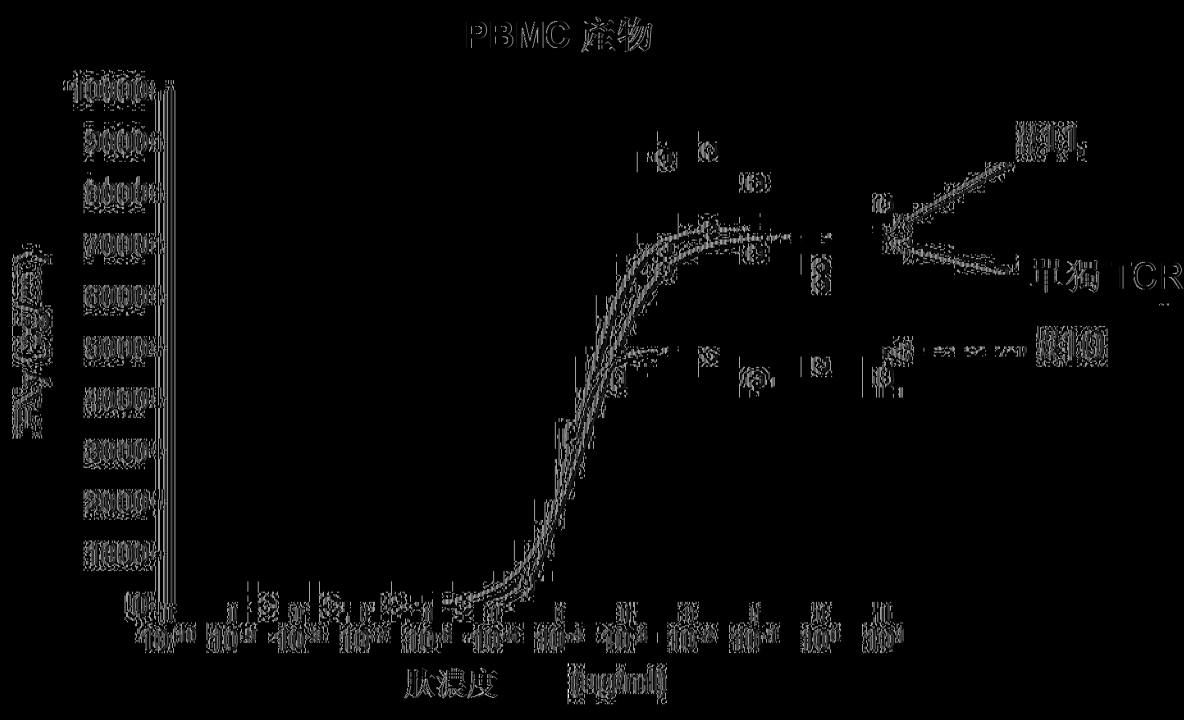
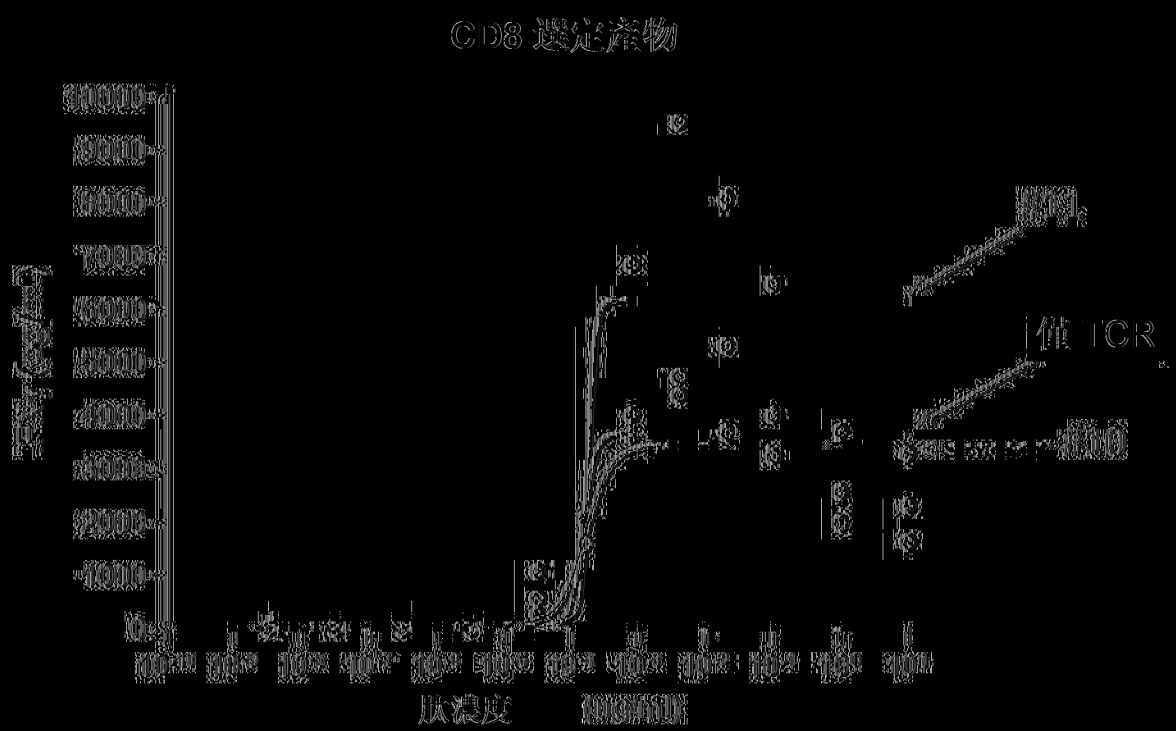


圖 64D



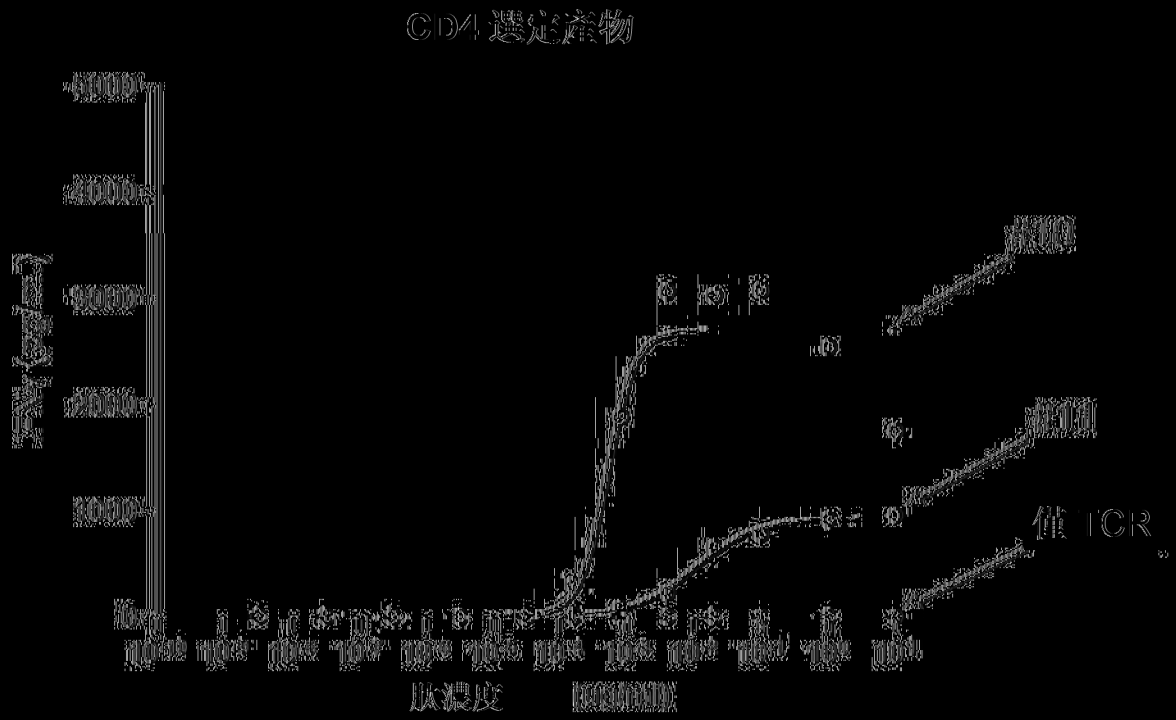
	#10	TCR
EC50 (ng/ml)	0.116	0.295

圖 65A



	#10	TCR
IC50 (ng/ml)	0.166	0.153

圖 65B



	#10	TCR
EC50 (ng/ml)	0.51	..

圖 65C