



(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 201806969 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：106124862

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/705 (2006.01)**C07K14/725 (2006.01)**C12N15/11 (2006.01)**C12N15/85 (2006.01)**C12N5/07 (2010.01)**C12N5/0783 (2010.01)**A61K39/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/07/26 美國

62/366,729

2016/07/26 美國

62/366,731

(71)申請人：新加坡商泰莎治療私人有限公司 (新加坡) TESSA THERAPEUTICS PTE. LTD.

(SG)

新加坡

(72)發明人：寇那里 約翰 E. CONNOLLY, JOHN EDWARD (US)；武 丹 L VU, DANG L. (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：17 共 259 頁

(54)名稱

嵌合抗原受體

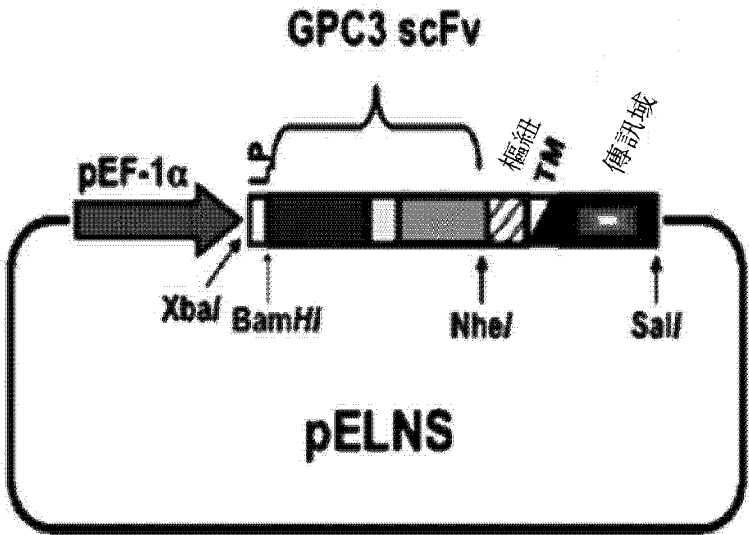
CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR

(57)摘要

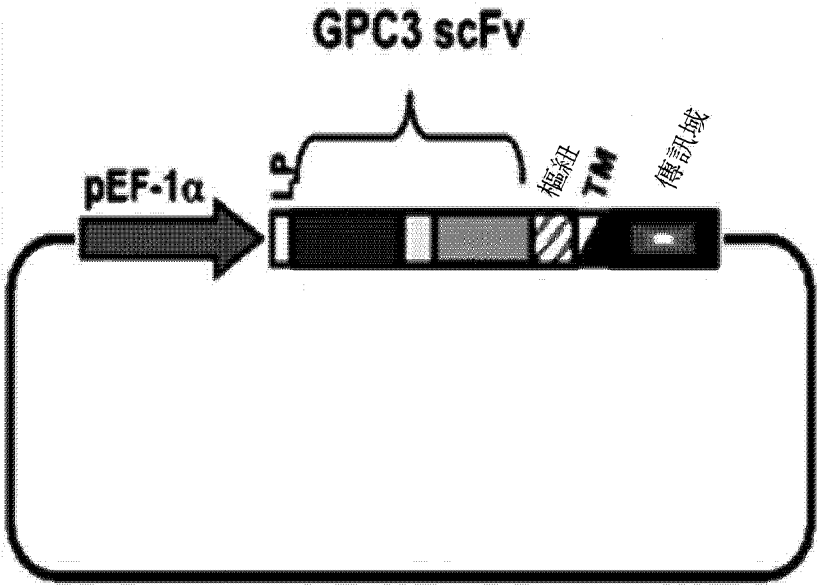
揭露包含一種共刺激序列之嵌合抗原受體(CAR)，該共刺激序列係身為或衍生自 CD226 的細胞內域或其片段。亦揭露包含該等嵌合抗原受體的組成物，及其用途與使用方法。

Chimeric Antigen Receptors (CARs) comprising a costimulatory sequence which is, or which is derived from, the intracellular domain of CD226, or a fragment thereof, are disclosed. Also disclosed are compositions comprising such CARs, and uses and methods using the same.

指定代表圖：



【圖1A】



【圖1B】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

嵌合抗原受體

【英文發明名稱】

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係有關於嵌合抗原受體(CAR)，其編碼核酸及其表現細胞及其醫學用途。

【先前技術】

【0002】發明背景

使用基因改造T細胞之免疫療法已在血液惡性疾病的治療上展現出巨大潛力。在產生具腫瘤特異性T細胞方面，已證實添加嵌合抗原受體(CAR)係一種特別有用的方法。

【0003】嵌合抗原受體係基本上由下列所組成：一膜外域，其係衍生自一單鏈可變片段(scFV)或一重組型親和配位體；一結構樞紐區；一跨膜域；及一細胞質內域，其具有衍生自CD3 ζ 的傳訊域，及具有或不具有附加的共刺激分子。

【0004】儘管在早期臨床研究中，嵌合抗原受體-T細胞已成功地用於治療CD19陽性血液惡性疾病，但因缺乏獨特的腫瘤相關抗原、T細胞歸位至腫瘤位址的效率低及無法克服實體性腫瘤的免疫抑制性微環境，使得嵌合抗

原受體在實體性腫瘤的功效受到極大限制。

【0005】 GPC3(第3型磷脂肌醇蛋白聚醣(Glypican)亦稱為 DGSX、GTR2-2、MXR7、OCI-5、SDYS、SGB、SGBS及SGBS1)係硫酸乙醯肝素蛋白聚醣的磷脂肌醇蛋白聚醣家族之一種細胞表面蛋白。GPC3在正常成人肝臟組織中並不表現，但在肝細胞癌中表現(Shirakawa等人於2009年期刊“Intl J Oncol”第34卷第649-656頁乙文；Ho等人於2011年期刊“Eur J Cancer”第47(3)卷第333-338頁乙文)。亦已在其他癌症諸如黑色素瘤、卵巢透明細胞癌、卵黃囊腫瘤、神經母細胞瘤、肝母細胞瘤及威爾姆斯氏(Wilm)腫瘤細胞中觀察到GPC3之表現(Ho等人於2011年期刊“Eur J Cancer”第47(3)卷第333-338頁乙文)。因此，GPC3係癌症療法的一候選標的。

【0006】 EP 2995 682 A1、Gao等人於期刊“Clin Cancer Res”第20(24)卷第6418-6428頁乙文及WO 2016/049459 A1揭露包含一個GPC3結合域之嵌合抗原受體，及包含該等嵌合抗原受體之細胞。

【發明內容】

【0007】發明概要

本發明提供嵌合抗原受體(CAR)及表現該等嵌合抗原受體之細胞，其等具有理想或增進的性質。

【0008】 本發明提供包含一種共刺激序列之一種嵌合抗原受體(CAR)，該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段。在一些實施例中，身為或

衍生自CD226的細胞內域或其片段之共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：16、58或59的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0009】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係另外包含一種共刺激序列，該共刺激序列所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域。在一些實施例中，該嵌合抗原受體係另外包含一種共刺激序列，該共刺激序列所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0010】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係另外包含一個二聚化域。在一些實施例中，該二聚化域係一種誘導性二聚化域。在一些實施例中，該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0011】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係包含一跨膜域，該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD28、CD8 α 或CD226的跨膜域。在一

些實施例中，該嵌合抗原受體係包含一跨膜域，該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列與序列辨識編號：11、10或57的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0012】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係另外包含一樞紐區。在一些實施例中，該樞紐區係身為或衍生自人類IgG1樞紐區。在一些實施例中，該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0013】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係包含一抗原結合域，其包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%。

【0014】在一些實施例中，該嵌合抗原受體係包含一抗原結合域，其包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：48的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：52的胺基酸序列之序列一致性係至少85%。

【0015】另一方面，本發明提供如表1所示之A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L或M中任一項或如表3所示之V、W、X、Z、AA、BB、CC、DD、EE、FF、GG、HH、II、JJ、KK、LL或MM中任一項之一嵌

合抗原受體(CAR)。

【0016】另一方面，本發明提供包含一胺基酸序列或由其所組成之一嵌合抗原受體(CAR)，該胺基酸序列與序列辨識編號：22、23、24、25、26、27、28、29、38、39、40、41、42、81、83、84、85、86、88、89、90、92、93、94、95、96、97或98的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0017】另一方面，本發明提供包含一胺基酸序列或由其所組成之一嵌合抗原受體(CAR)，該胺基酸序列與序列辨識編號：30、31、32、33、34、35、36、37、43、44、45、46、47、62、64、65、66、67、69、70、71、73、74、75、76、77、78或79的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0018】另一方面，本發明提供一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一樞紐區、一跨膜域及一傳訊域；其中該樞紐區所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自人類IgG1樞紐區，及其中該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域。

【0019】在一些實施例中，該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少

80%。

【0020】另一方面，本發明提供一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一跨膜域、一傳訊域及一誘導性二聚化域。

【0021】在一些實施例中，該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列。

【0022】在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體所包含的一個二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0023】另一方面，本發明提供一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一跨膜域及一傳訊域；其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0024】在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體係包含一傳訊域，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0025】在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體係包含一傳訊域，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為

或衍生自CD28的細胞內域。在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體係包含一傳訊域，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域。

【0026】 在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體係包含一傳訊域，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0027】 在一些實施例中，如本發明之一嵌合抗原受體係包含一傳訊域，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0028】 另一方面，本發明提供如本申請案的表1所示之A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L或M中任一項之可與GPC3結合的一嵌合抗原受體(CAR)。

【0029】 另一方面，本發明提供一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含一胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：38、39、40、22、23、41、42、24、25、26、27、28或29的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0030】 另一方面，本發明提供一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含一胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：43、44、45、30、31、46、47、32、33、34、35、36或37

的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0031】另一方面，本發明提供一核酸，其編碼如本發明之嵌合抗原受體(CAR)。

【0032】另一方面，本發明提供一載體，其包含如本發明之核酸。

【0033】另一方面，本發明提供一細胞，其包含如本發明之嵌合抗原受體(CAR)、核酸或載體。

【0034】另一方面，本發明提供用於產生一種表現一嵌合抗原受體(CAR)的細胞之一種方法，其包括將如本發明之一核酸或一載體導入一細胞中，及在適合該細胞表現該核酸或載體的條件下培養細胞。

【0035】另一方面，本發明提供一細胞，其係藉由如本發明的方法獲得或可藉由如本發明的方法獲得。

【0036】另一方面，本發明提供一藥學組成物，其包含如本發明之一嵌合抗原受體(CAR)、核酸、載體或細胞，及一種藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑。

【0037】另一方面，本發明提供如本發明之一嵌合抗原受體(CAR)、核酸、載體、細胞或藥學組成物，供用於治療或預防一疾病或疾患之一種方法中。

【0038】另一方面，本發明提供如本發明之一嵌合抗原受體(CAR)、核酸、載體、細胞或藥學組成物在製造用於治療或預防一疾病或疾患的一藥物之用途。

【0039】另一方面，本發明提供治療或預防一疾病

或疾患之一種方法，其包括對於一個體投予一治療或預防有效量之如本發明的一嵌合抗原受體(CAR)、核酸、載體、細胞或藥學組成物。

【0040】另一方面，本發明提供在一個體中治療或預防一疾病或疾患之一種方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)改造該至少一個T細胞，使其表現或包含如本發明的一嵌合抗原受體(CAR)、核酸或一載體，及；

(c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【0041】另一方面，本發明提供在一個體中治療或預防一疾病或疾患之一種方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)將如本發明的一核酸或載體導入該至少一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞；及

(c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【0042】在如本發明供使用的CAR、核酸、載體、細胞或藥學組成物、其用途或方法之一些實施例中，該疾病或疾患係一癌症。在一些實施例中，該癌症係一種表現GPC3的癌症或一種表現EpCAM的癌症。在一些實施例中，該表現GPC3的癌症或表現EpCAM的癌症係一種肝細胞癌。

【0043】另一方面，本發明提供一部件套組，其包含一預定量之如本發明的一嵌合抗原受體(CAR)、核酸、載體、細胞或藥學組成物。

【實施方式】

說明

CD226

【0044】CD226(亦稱為DNAM-1、PTA1、TLISA1)係在人類中藉由CD226基因所編碼的一種蛋白。CD226係一種約65KDa的跨膜醣蛋白，其在包括自然殺手(NK)細胞、血小板、單核白血球(樹突細胞與巨噬細胞)及T細胞在內之多種細胞類型的細胞表面上表現。

【0045】CD226的配位體為CD112(亦稱為連接蛋白(nectin)-2)與CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))。

【0046】研究已顯示CD226觸發對於表現CD155與CD112的腫瘤細胞之自然殺手細胞媒介式殺滅作用(Bottino等人於2003年期刊“J Exp Med”第198卷第1829-1839頁乙文)。CD226亦促進CD4陽性與CD8陽性T細胞的共刺激作用，及可藉由非專職抗原呈現細胞促進CD8陽性T細胞的活化作用(Gilfillan等人於2008年期刊“J Exp Med”第205卷第2965-2973頁乙文)。

【0047】具有Ig與ITIM域(TIGIT)的T細胞免疫受體係一種共抑制性免疫受體，其在與CD112及CD155的結合作用上係與CD226競爭(Lozano等人於2012年期刊“Immunol”第188(8)卷第3869-3875頁乙文)。已顯示TIGIT抑制抗腫瘤及其他CD8陽性T細胞依賴型慢性免疫反應，而這可能涉及TIGIT對於CD226同二聚化之損害

(Johnston 等人於 2014 年期刊“Cancer Cell”第 26 卷第 923-937 頁乙文)。

嵌合抗原受體

【0048】本發明提供一嵌合抗原受體(CAR)。亦提供可與GPC3結合之一嵌合抗原受體(CAR)。

【0049】嵌合抗原受體(CAR)係重組型受體分子，其同時提供抗原結合功能及T細胞活化功能。例如，在Dotti等人於2014年期刊“Immunol Rev”第257(1)卷乙文中，對於CAR結構與工程化改造進行綜合評論，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。

【0050】嵌合抗原受體係包含一抗原結合域，其係與一跨膜域及一傳訊域連接。一個選擇性的樞紐域可分隔抗原結合域與跨膜域，及可作用為一撓性連接子。

【0051】一嵌合抗原受體的抗原結合域可能以一抗體的抗原結合區為基礎，其對於該嵌合抗原受體所靶向的抗原具有特異性。例如，一嵌合抗原受體的抗原結合域可包含一抗體之互補決定區(CDR)的胺基酸序列，該抗體係按特異性方式與標的蛋白結合。一嵌合抗原受體的抗原結合域可包含一抗體的輕鏈與重鏈可變區胺基酸序列或由其所組成，該抗體係按特異性方式與標的蛋白結合。抗原結合域可按單鏈可變片段(scFv)的形式提供，其包含一抗體的輕鏈與重鏈可變區胺基酸序列之序列。嵌合抗原受體的抗原結合域可基於其他蛋白:蛋白交互作用諸如配位體:受體結合作用而靶向抗原；例如使用以IL-13為基礎的一種

抗原結合域，已開發出一種IL-13R α 2靶向型嵌合抗原受體(如見Kahlon等人於2004年期刊“Cancer Res”第64(24)卷第9160-9166頁乙文)。

【0052】所提供的跨膜域係位於嵌合抗原受體的抗原結合域與傳訊域之間。跨膜域係用於將嵌合抗原受體錨定於表現一嵌合抗原受體之一細胞的細胞膜，使得該抗原結合域位於細胞外，而傳訊域位於該細胞內。嵌合抗原受體的跨膜域可衍生自CD3- ζ 、CD4、CD8或CD28的跨膜區序列。

【0053】傳訊域使T細胞得以活化。嵌合抗原受體傳訊域可包含CD3- ζ 的細胞內域之胺基酸序列，其提供免疫受體酪胺酸式活化基序(ITAM)供表現嵌合抗原受體的T細胞之磷酸化與活化之用。在嵌合抗原受體中亦曾使用包含其他含ITAM蛋白的序列之傳訊域，諸如包含Fc γ RI的含ITAM區之該等域(Haynes等人於2001年期刊“J Immunol”第166(1)卷第182-187頁乙文)。包含衍生自CD3- ζ 細胞內域的一傳訊域之嵌合抗原受體，係通常稱作第一代嵌合抗原受體。

【0054】嵌合抗原受體的傳訊域亦可包含共刺激序列及其係衍生自共刺激分子的傳訊域，以在嵌合抗原受體的T細胞與標的蛋白結合之際促進活化作用。適宜的共刺激分子包括CD28、OX40、4-1BB、ICOS及CD27。當嵌合抗原受體所具有的一傳訊域係包括附加的共刺激序列時，則通常稱作第二代嵌合抗原受體。

【0055】 在一些情況下，嵌合抗原受體係經工程化改造而供用於不同的細胞內傳訊路徑之共刺激作用。例如，與CD28共刺激作用相關聯的傳訊作用係優先活化磷脂酸肌醇3-激酶(P13K)路徑，而4-1BB媒介式傳訊作用則經由TNF受體相關因子(TRAF)轉接蛋白。因此，嵌合抗原受體的傳訊域所含有的共刺激序列有時係衍生自不只一種之共刺激分子的傳訊域。當嵌合抗原受體所包含的一傳訊域係具有多種共刺激序列時，則通常稱作第三代嵌合抗原受體。

【0056】 一個選擇性的樞紐域可分隔抗原結合域與跨膜域，及可作用為一撓性連接子。樞紐區可為撓性域，而容許結合部分以不同的方向為定向。樞紐區可衍生自IgG1或免疫球蛋白的CH₂CH₃區。

抗原結合域

【0057】 本發明的嵌合抗原受體(CAR)係包含一抗原結合域。

【0058】 本發明的嵌合抗原受體之抗原結合域較佳展現與一標的分子如一標的蛋白之特異性結合作用。“特異性結合作用”係指不是非特異性的交互作用。特異性結合作用係由非共價交互作用諸如凡得瓦力、靜電交互作用、氫鍵結及疏水性交互作用所媒介。本發明的嵌合抗原受體之抗原結合域可衍生自一抗體，該抗體係導向對抗該標的分子，或對抗其他標的分子結合劑如一標的分子結合肽或核酸適配體、配位體或其他分子。

【0059】該抗原結合域可導向對抗任何標的分子。在一些實施例中，該抗原結合域可與一標的蛋白結合，該標的蛋白的表現作用或其經上調的表現作用係與一疾病或疾患正相關。亦即，該標的蛋白可為一疾病或疾患的一標記。

【0060】該標的蛋白較佳係在表現該標的蛋白的一細胞之細胞表面上表現。

【0061】在一些實施例中，該標的蛋白係藉由一細胞或一組織中的一細胞表現，而引導對抗該標的蛋白之一免疫反應如一細胞媒介型免疫反應及諸如一胞毒型免疫反應係所期望的。

【0062】在一些實施例中，該標的蛋白係與一傳染性疾病、一自體免疫疾病或一癌症相關聯。在一些實施例中，該標的蛋白係表現在受到一傳染媒介物感染的一細胞、一自體免疫效應細胞(即一自體免疫病理的效應因子)或一癌細胞。在一些實施例中，該標的蛋白係在回應一傳染媒介物(如一病毒或細胞內病原體)的感染作用之一細胞中表現，或其在該細胞中的表現作用上調。在一些實施例中，該標的蛋白係在一自體免疫效應細胞(如一自體反應性T細胞)中表現，或其在該細胞中的表現作用上調。在一些實施例中，該標的蛋白係在一癌細胞如一腫瘤細胞中表現，或其在該細胞中的表現作用上調。

【0063】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體的抗原結合域可導向對抗一標的分子，其係選自

Sadelain等人於2013年期刊“Cancer Discov”第3(4)卷第388-398頁乙文之表1所揭露的標的分子，該文獻在此完整併入本案以為參考資料： α -葉酸鹽受體、CAIX、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44v7/8、CEA、EGFRvIII、EGP-2、EGP-40、EphA2、erb-B2、erb-B 2、3、4、FBP、胎兒乙醯膽鹼受體、GD2、GD3、Her-2、HMW-MAA、IL-11R α 、IL-13R- α 2、KDR、 κ -輕鏈、路易士(Lewis)Y、L1細胞黏附分子、MAGE-A1、間皮素、感染CMV的鼠類細胞、MUC1、MUC16、NKG2D、NY-ESO-1、癌胚胎抗原(h5T4)、PSCA、PSMA、ROR1、經由mAb IgE的靶向作用、TAG-72、VEGF-R2及生物素標記分子。

【0064】 抗原結合域可包含導向對抗標的分子之一抗體的重鏈與輕鏈可變區序列。可按任何適宜格式提供重鏈與輕鏈可變區序列，前提在於該抗原結合域可與嵌合抗原受體的其他域連接。預期與本發明的抗原結合域相關之格式係包括Carter於2006年期刊“Nat. Rev. Immunol”第6卷第343-357頁乙文中所述之該等格式，諸如scFv、dsFV、(scFv)₂雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab、微抗體及F(ab)₂格式。

【0065】 在一些實施例中，可在嵌合抗原受體中按一特定的相對定向提供重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列。在一些實施例中，重鏈可變區序列可位於輕鏈可變區

序列的N端側。在一些實施例中，輕鏈可變區序列可位於重鏈可變區序列的N端側。

【0066】 在一些實施例中，標的分子結合域可包含一單鏈可變片段(scFv)或由其所組成，該單鏈可變片段係包含一重鏈可變區序列與一輕鏈可變區序列。在一些實施例中，該重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列係藉由一撓性連接子序列連接。撓性連接子序列係嫻熟技術人員所知，及述於例如Chen等人於2013年期刊“Adv Drug Deliv Rev”第65(10)卷第1357-1369頁乙文，其在此完整併入本案以為參考資料。在一些實施例中，撓性連接子序列係包含絲胺酸與甘胺酸殘基。在一些實施例中，撓性連接子序列係包含1至100個、5至50個、10至30個或12至20個胺基酸殘基。

【0067】 在一些實施例中，標的蛋白為GPC3。亦即，在一些實施例中，抗原結合域係GPC3結合域。

【0068】 GPC3(第3型磷脂肌醇蛋白聚醣(Glypican)亦稱為DGSX、GTR2-2、MXR7、OCI-5、SDYS、SGB、SGBS及SGBS1)係硫酸乙醯肝素蛋白聚醣的磷脂肌醇蛋白聚醣家族的一種細胞表面蛋白。GPC3在正常成人肝臟組織中並不表現，但在肝細胞癌中表現(Shirakawa等人於2009年期刊“Intl J Oncol”第34卷第649-656頁乙文；Ho等人於2011年期刊“Eur J Cancer”第47(3)卷第333-338頁乙文)。亦已在其他癌症諸如黑色素瘤、卵巢透明細胞癌、卵黃囊腫瘤、神經母細胞瘤、肝母

細胞瘤及威爾姆斯氏(Wilm)腫瘤細胞中觀察到GPC3之表現(Ho等人於2011年期刊“Eur J Cancer”第47(3)卷第333-338頁乙文)。因此，GPC3係癌症療法的一候選標的。

【0069】 GPC3結合域可與GPC3多肽結合。GPC3結合域可結合的GPC3多肽可包含由人類GPC3基因或人類以外的動物中之同源基因所編碼的一胺基酸序列或由其所組成。人類以外的動物可為一種人類以外的哺乳類動物(如兔、天竺鼠、大鼠、小鼠或其他嚙齒動物(包括嚙齒目(Rodentia)的任何動物)、貓、狗、豬、綿羊、山羊、牛(包括母牛如乳用母牛或牛屬(Bos)的任何動物)、馬(包括馬科(Equidae)的任何動物)、驢及人類以外的靈長動物)。

【0070】 本發明的嵌合抗原受體之GPC3結合域較佳展現對於GPC3多肽的特異性結合作用。GPC3結合域可衍生自一種抗GPC3抗體或其他GPC3結合劑，如GPC3結合肽或GPC3結合性小分子，如WO 2013/174783 A1所揭露的一種GPC3結合性載脂蛋白的突變蛋白。

【0071】 GPC3結合域可衍生自一種抗GPC3抗體的抗原結合區。抗GPC3抗體係述於如Feng與Ho於2014年期刊“FEBS Lett”第588(2)卷第377-382頁乙文，其在此完整併入本案以為參考資料。抗GPC3抗體包括人類單株抗GPC3抗體MDX-1414(麥達瑞斯(Medarex)公司)；HN3(如WO 2012/145469 A1所揭露)；人化小鼠單株抗

GPC3 抗體 GC33(亦稱為 RO5137382、RG7686；如 WO 2006/046751 A1 所述)及 YP7(如 WO 2013/181543 A1 所述)；及 WO 2009/012394 A1、WO 2006/046751 A1、WO 2013/181543 A1、WO 2012/145469 A1、WO 2016/036973 A1、WO 2006/006693 A1、WO 2013/070468、WO 2007/047291 所揭露的抗 GPC3 抗體，其中各文獻在此完整併入本案以為參考資料。

【0072】如本發明之 GPC3 結合域較佳包含一種抗 GPC3 抗體的重鏈與輕鏈可變區序列，或所包含的重鏈與輕鏈可變區序列係衍生自一種抗 GPC3 抗體的重鏈與輕鏈可變區序列。

【0073】可按任何適宜的格式提供重鏈與輕鏈可變區序列，前提在於該 GPC3 結合域可與嵌合抗原受體的其他域連接。

【0074】在一些實施例中，GPC3 結合域係包含本申請案所述之一種抗 GPC3 抗體的互補決定區。在一些實施例中，GPC3 結合域係包含本申請案所述之一種抗 GPC3 抗體的重鏈與輕鏈可變區序列。在一些實施例中，該嵌合抗原受體係包含抗 GPC3 抗體 GC33 的互補決定區。如卡貝特氏(Kabat)編號系統(Kabat 等人於 1991 年之“具免疫重要性之蛋白序列 (Sequence of Proteins of Immunological Interest)”乙書)所界定之抗體 GC33 的重鏈與輕鏈可變區序列及重鏈與輕鏈互補決定區 1 至 3 係如下所示：

GC33重鏈可變區序列：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH
WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKAT
LTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTY
WGQGTLVTVSA(序列辨識編號：1)

重鏈-互補決定區1：DYEMH(序列辨識編號：2)

重鏈-互補決定區2：ALDPKTGDTAYSQKFKG(序列辨識編號：3)

重鏈-互補決定區3：FYSYTY(序列辨識編號：4)

GC33輕鏈可變區序列：

DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNT
YLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG
SGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGT
KLEIK(序列辨識編號：5)

輕鏈-互補決定區1：RSSQSLVHSNGNTYLH(序列辨識編號：6)

輕鏈-互補決定區2：KVSNRFS(序列辨識編號：7)

輕鏈-互補決定區3：SQNT HVPPT(序列辨識編號：8)

【0075】在一些實施例中，GPC3結合域係包含下列胺基酸序列i)至vi)：

i)重鏈-互補決定區1：DYEMH(序列辨識編號：2)

ii)重鏈-互補決定區2：ALDPKTGDTAYSQKFKG(序列辨識編號：3)

iii)重鏈-互補決定區3：FYSYTY(序列辨識編號：4)

iv)輕鏈-互補決定區1：RSSQSLVHSNGNTYLH(序列辨識編號：6)

v)輕鏈-互補決定區2：KVSNRFS(序列辨識編號：7)

vi)輕鏈-互補決定區3：SQNTHVPPT(序列辨識編號：8)

或其變異體，其中在序列i)至vi)的一或多者中之一個或二個或三個胺基酸係被另一個胺基酸置換。

【0076】在一些實施例中，GPC3結合域係包含一重鏈可變區序列與一輕鏈可變區序列，其中：

該重鏈序列與序列辨識編號：1的重鏈序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，及；

該輕鏈序列與序列辨識編號：5的輕鏈序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0077】可按本技術領域的嫻熟技術人員所知的各種方式，例如使用公開可取得的電腦軟體諸如Clustal Omega、T-coffee或Megalign(DNASTAR)軟體，進行用於測定胺基酸或核苷酸序列一致性百分比之排比。當使用該軟體時，較佳採用系統內定參數，如系統內定的缺口罰分與擴展罰分。

【0078】在一些實施例中，GPC3結合域可包含一單鏈可變片段(scFv)或由其所組成，該單鏈可變片段係包含

如本申請案所述之一重鏈可變區序列與一輕鏈可變區序列。重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列可藉由一個共價鍵連接。在一些實施例中，該重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列係藉由一撓性連接子序列連接，其較佳與重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列的終端共價鍵結。

【0079】在一些實施例中，GPC3結合域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：9的胺基酸序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIK(序列辨識編號：9)

【0080】本申請案所述之輕鏈與重鏈互補決定區亦特別適合與一些不同的架構區結合使用。因此，包含輕鏈-互補決定區1至3及/或重鏈-互補決定區1至3之輕鏈及/或重鏈可變區序列，可具有分別替代序列辨識編號：1與5中所示者之一架構區。適宜的架構區係技藝中所熟知，及例如述於學術出版社(Academic Press)於2001年出版及

由M. Lefranc與G. Lefranc所著之“免疫球蛋白紀實(The Immunoglobulin FactsBook)”乙書，其在此併入本案以為參考資料。

【0081】一嵌合抗原受體或表現嵌合抗原受體的一細胞係包含一GPC3結合域，其可與GCP3結合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體/細胞可與GPC3的C端域結合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體/細胞可與抗體GC33所結合之GPC3的抗原決定位結合，如位於依據全球蛋白資源資料庫(Uniprot):P51654編號之人類GCP3多肽(GPC3_人類)的胺基酸位置524至563之區域內(如於2011年期刊“BioDrugs”第25(5)卷第275-284頁乙文，其在此完整地併入本案以為參考資料)。

【0082】可藉由本技術領域的嫻熟技術人員所熟知之技術，來分析與GPC3的結合作用，諸如藉由ELISA、免疫沉澱法、SPR、生物薄膜干涉技術、流動式細胞測量術或放射性免疫分析(RIA)。

【0083】在一些實施例中，標的蛋白為EpCAM。亦即，在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之抗原結合域係一EpCAM結合域。

【0084】EpCAM(即上皮細胞黏附分子並且亦稱為DIAR5、EGP-2、EGP314、EGP40、ESA、HNPC8、KS1/4、KSA、M4S1、MIC18、MK-1、TACSTD1及TROP1)係僅在上皮與上皮衍生的贅生物(即惡性腫瘤)中表現的一種跨膜醣蛋白。例如Schnell等人於2013年期刊

“Biochim Biophys Acta.”第1828(8)卷第1989-2001頁乙文對於EpCAM的結構、功能與生物學 進行綜合評論，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。EpCAM被認為涉及腫瘤發生與惡性腫瘤的轉移進程，及高的EpCAM表現作用係與如乳癌、卵巢癌、胰臟惡性腫瘤、尿路上皮惡性腫瘤及膽囊惡性腫瘤的生存率不佳相關聯。

【0085】EpCAM結合域可與EpCAM多肽結合。EpCAM結合域可結合的EpCAM多肽可包含由人類EpCAM基因或人類以外的動物中之同源基因所編碼的一胺基酸序列或由其所組成。人類以外的動物可為一種人類以外的哺乳類動物(如兔、天竺鼠、大鼠、小鼠或其他嚙齒動物(包括嚙齒目(Rodentia)的任何動物)、貓、狗、豬、綿羊、山羊、牛(包括母牛如乳用母牛或牛屬(Bos)的任何動物)、馬(包括馬科(Equidae)的任何動物)、驢及人類以外的靈長動物)。

【0086】本發明的嵌合抗原受體之EpCAM結合域較佳展現對於EpCAM多肽的特異性結合作用。GPC3結合域可衍生自一種抗EpCAM抗體或其他EpCAM結合劑，如EpCAM結合肽或核酸適配體或EpCAM結合性小分子。

【0087】EpCAM結合域可衍生自一種抗EpCAM抗體的抗原結合區。抗EpCAM抗體係如Munz等人於2010年期刊“Cancer Cell Int.”第10卷第44頁乙文所述，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。抗EpCAM抗體包括

依決洛單株抗體(edrecolomab)(派諾瑞斯(Panorex)；17-1A)；MOC31；3622W94；ING-1；阿德木單株抗體(adecatumumab)(MT201；Naundorf等人於2002年期刊“Int J Cancer”第100(1)卷第101-10頁乙文)；及WO 2004106383 A1、WO2005080428 A2、WO2008122551 A2、WO2010142990 A1、WO2011079283 A1、WO 2012153186 A2、WO2013131001 A1、WO2015048901 A1中所述的抗EpCAM抗體，其中各文獻在此完整併入本案以為參考資料。

【0088】如本發明之EpCAM結合域較佳包含一種抗EpCAM抗體的重鏈與輕鏈可變區序列，或所包含的重鏈與輕鏈可變區序列係衍生自一種抗EpCAM抗體的重鏈與輕鏈可變區序列。

【0089】可按任何適宜的格式提供重鏈與輕鏈可變區序列，前提在於該EpCAM結合域可與嵌合抗原受體的其他域連接。

【0090】在一些實施例中，EpCAM結合域係包含本申請案所述之一種抗EpCAM抗體的互補決定區。在一些實施例中，EpCAM結合域係包含本申請案所述之一種抗EPCAM抗體的重鏈與輕鏈可變區序列。在一些實施例中，該嵌合抗原受體係包含抗EPCAM抗體株3-17I的互補決定區。如卡貝特氏(Kabat)編號系統(Kabat等人於1991年之“具免疫重要性之蛋白序列(Sequence of

Proteins of Immunological Interest)”乙書)所界定之抗EpCAM抗體株3-17I的重鏈與輕鏈可變區序列及重鏈與輕鏈互補決定區1至3係如下所示：

3-17I重鏈可變區序列：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSYAIS
WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNY
WGQGTLLVTV(序列辨識編號：48)

重鏈-互補決定區1：SYAIS(序列辨識編號：49)

重鏈-互補決定區2：GIIPIFGTANYAQKFQG(序列辨識編號：50)

重鏈-互補決定區3：LLWNY(序列辨識編號：51)

3-17I輕鏈可變區序列：

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY
QQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTL
TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEI
K(序列辨識編號：52)

輕鏈-互補決定區1：RASQSVSSNLA(序列辨識編號：53)

輕鏈-互補決定區2：GASTTAS(序列辨識編號：54)

輕鏈-互補決定區3：QQYNNWPPAYT(序列辨識編號：55)

【0091】在一些實施例中，EpCAM結合域係包含下列胺基酸序列i)至vi)：

i)重鏈-互補決定區1：SYAIS(序列辨識編號：49)

ii)重鏈-互補決定區2：GIPIFGTANYAQKFQG(序列辨識編號：50)

iii)重鏈-互補決定區3：GLLWNY(序列辨識編號：51)

iv)輕鏈-互補決定區1：RASQSVSSNLA(序列辨識編號：53)

v)輕鏈-互補決定區2：GASTTAS(序列辨識編號：54)

vi)輕鏈-互補決定區3：QQYNNWPPAYT(序列辨識編號：55)

或其變異體，其中在序列i)至vi)的一或多者中之一個或二個或三個胺基酸係被另一個胺基酸置換。

【0092】 在一些實施例中，EpCAM結合域係包含一重鏈可變區序列與一輕鏈可變區序列，其中：

該重鏈序列與序列辨識編號：48的重鏈序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，及；

該輕鏈序列與序列辨識編號：52的輕鏈序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0093】 在一些實施例中，EpCAM結合域可包含一

單鏈可變片段(scFv)或由其所組成，該單鏈可變片段係包含本申請案所述之一重鏈可變區序列與一輕鏈可變區序列。重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列可藉由一個共價鍵連接。在一些實施例中，該重鏈可變區序列與輕鏈可變區序列係藉由一撓性連接子序列連接，其較佳與重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列的終端共價鍵結。

【0094】在一些實施例中，EpCAM結合域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：56的胺基酸序列之序列一致性係至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA
ISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQG
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG
LLWNYWGQGTLLTVSSKLSGSASAPKLEEGEFS
EARVEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVS
SNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSA
SGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPA
YTFGQGGTKLEIK(序列辨識編號：56)

【0095】本申請案所述之輕鏈與重鏈互補決定區亦特別適合與一些不同的架構區結合使用。因此，包含輕鏈-互補決定區1至3及/或重鏈-互補決定區1至3之輕鏈及/或重鏈可變區序列，可具有分別替代序列辨識編號：48與52中所示者之一架構區。適宜的架構區係例如述於學術

出版社(Academic Press)於2001年出版及由M. Lefranc 與 G. Lefranc 所著之“免疫球蛋白紀實(The Immunoglobulin FactsBook)”乙書，其在上文中併入本案以為參考資料。

【0096】一嵌合抗原受體或表現嵌合抗原受體的一細胞係包含一EpCAM結合域，其可與EpCAM結合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體/細胞可與EpCAM的細胞外域結合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體/細胞可與抗EpCAM抗體株3-17I所結合之EpCAM的抗原決定位結合。

【0097】可藉由諸如藉由ELISA、免疫沉澱法、SPR、生物薄膜干涉技術、流動式細胞測量術或放射性免疫分析(RIA)之技術，來分析與EpCAM的結合作用。

跨膜域

【0098】本發明的嵌合抗原受體係包含一跨膜域。

【0099】跨膜域係指由一胺基酸序列所形成的任何三維結構，其在一生物膜如細胞膜中具有熱力穩定性。就本發明而言，跨膜域可為一胺基酸序列，其跨越表現嵌合抗原受體之一細胞的細胞膜。

【0100】跨膜域可包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列形成一疏水性 α 螺旋或 β 桶。本發明的嵌合抗原受體之跨膜域的胺基酸序列可為或可衍生自包含一跨膜域的一蛋白之一跨膜域的胺基酸序列。跨膜域係記錄在資料庫中，諸如基因資料庫(GenBank)、全球蛋白資源資料

庫(Uniprot)、瑞士蛋白質序列資料庫(Swiss-Prot)、TrEMBL、蛋白資訊資源資料庫(Protein Information Resource)、蛋白質結構資料庫(Protein Data Bank)、Ensembl及蛋白資料整合站(InterPro)，及/或可使用例如胺基酸序列分析工具諸如TMHMM進行辨識/預測(Krogh等人於2001年期刊“J Mol Biol”第305卷第567-580頁乙文)。

【0101】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之跨膜域的胺基酸序列可為或可衍生自在細胞表面表現的一蛋白之跨膜域的胺基酸序列。在一些實施例中，在細胞表面表現的蛋白係一受體或配位體，如一種免疫受體或配位體。在一些實施例中，跨膜域的胺基酸序列可為或可衍生自下列中之一者的跨膜域之胺基酸序列：ICOS、ICOSL、CD86、CTLA-4、CD28、CD80、MHC類型I α 、MHC類型II α 、MHC類型II β 、CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、CD3- ζ 、TCR α TCR β 、CD4、CD8 α 、CD8 β 、CD40、CD40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、4-1BB、4-1BBL、OX40、OX40L、GITR、GITRL、TIM-3、Galectin 9、LAG3、CD27、CD70、LIGHT、HVEM、TIM-4、TIM-1、ICAM1、LFA-1、LFA-3、CD2、BTLA、CD160、LILRB4、LILRB2、VTCN1、CD2、CD48、2B4、SLAM、CD30、CD30L、DR3、TL1A、CD226、CD155、CD112及CD276。在一些實施例中，該跨膜係身為或衍生自CD3- ζ 、CD4、CD8 α 、CD8 β 、

CD28或CD226之跨膜域的胺基酸序列。

【0102】 在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體的跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10或11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

CD28跨膜域：

FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFII(序列辨識編號：10)

CD8 α 跨膜域：

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN(序列辨識編號：11)

【0103】 在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體的跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：57的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

傳訊域

【0104】 本發明的嵌合抗原受體係包含一傳訊域。在本發明的嵌合抗原受體中，典型地在一傳訊域中提供身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段之共刺激序列。該傳訊域所提供之序列係在表現嵌合抗原受體的細胞中用

於起始細胞內傳訊。

含ITAM之序列

【0105】傳訊域所包含的一胺基酸序列係包含一或多種免疫受體酪胺酸式活化基序(ITAM)。ITAM係包含胺基酸序列YXXL/I(序列辨識編號：12)，其中“X”係指任何胺基酸。在含ITAM的蛋白中，如序列辨識編號：12之序列經常被6至8個胺基酸分開；YXXL/I(X)₆₋₈YXXL/I(序列辨識編號：13)。當藉由酪胺酸激酶在ITAM的酪胺酸殘基添加磷酸根時，則起始細胞內的傳訊級聯反應。

【0106】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體的傳訊域係包含一或多套之如序列辨識編號：12或序列辨識編號：13的胺基酸序列。在一些實施例中，該傳訊域係包含至少1、2、3、4、5或6套之如序列辨識編號：12的胺基酸序列。在一些實施例中，該傳訊域係包含至少1、2或3套之如序列辨識編號：13的胺基酸序列。在一些實施例中，該傳訊域係包含至少1至10、2至8、3至7或4至6套之如序列辨識編號：12的胺基酸序列。在一些實施例中，該傳訊域係包含至少1至6、2至5或3至4套之如序列辨識編號：13的胺基酸序列。

【0107】在一些實施例中，傳訊域係包含一胺基酸序列，該胺基酸序列係身為或衍生自具有含ITAM的胺基酸序列的一蛋白之一種含ITAM的序列的胺基酸序列。在一些實施例中，傳訊域係包含一胺基酸序列，該胺基酸序

列係身為或衍生自下列中之一者的胺基酸序列之一種含ITAM的序列(如細胞內域)：CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、CD3- ζ 、CD79 α 、CD79 β 、Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIC、Fc γ RIIIA、Fc γ RIV或DAP12。在一些實施例中，傳訊域係包含一胺基酸序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3- ζ 的一種含ITAM的序列(如細胞內域)。

【0108】在本說明書中，“衍生自”一特定胺基酸序列之一胺基酸序列可保有其衍生來源的胺基酸序列之結構及/或功能性質。該胺基酸序列與其衍生來源的胺基酸序列之間可具有高度的序列一致性。例如，衍生自一特定序列之一胺基酸序列與其衍生來源的胺基酸序列之序列一致性可為至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0109】可從本技術領域的嫺熟技術人員所知的資料庫中檢索一特定蛋白或其域之胺基酸序列，或者從資料庫中檢索所得的核酸序列判定之。該等資料庫包括基因資料庫(GenBank)、EMBL、DDBJ、全球蛋白資源資料庫(Uniprot)、瑞士蛋白質序列資料庫(Swiss-Prot)、TrEMBL、蛋白資訊資源資料庫(Protein Information Resource)、蛋白質結構資料庫(Protein Data Bank)、Ensembl及蛋白資料整合站(InterPro)。

【0110】舉例而言，如本發明之一嵌合抗原受體所包含的一傳訊域係包含一胺基酸序列，該胺基酸序列係身

為或衍生自CD3-ζ的細胞內域及可包含一胺基酸序列，而該胺基酸序列與全球蛋白資源資料庫(Uniprot):P20963-1 (CD3Z_人類)的胺基酸序列之位置52至164所代表之CD3-ζ的細胞內域之序列一致性係至少80%。

【0111】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體的傳訊域係包含一種含ITAM的胺基酸序列，其包含一胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

CD3-ζ細胞內域：

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA
TKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：14)

共刺激序列

【0112】傳訊域可另外包含一或多種共刺激序列。在一些實施例中，本發明之嵌合抗原受體所包含的共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段。

【0113】共刺激序列係一胺基酸序列，其係用於表現嵌合抗原受體的細胞之共刺激作用。共刺激作用係促進表現嵌合抗原受體的細胞之增生與存活，及亦可促進細胞

介素生產、分化、胞毒型功能及記憶形成。Chen與Flies於2013年期刊“Nat Rev Immunol”第13(4)卷第227-242頁乙文中，對於T細胞共刺激作用的分子機制進行綜合評論。

【0114】本發明的嵌合抗原受體之傳訊域的共刺激序列可為或可衍生自一種共刺激蛋白的胺基酸序列。共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段及可起始CD226媒介式傳訊作用。亦即，本發明的嵌合抗原受體係包含一種共刺激序列，其可傳送CD226共刺激訊號。

【0115】經由CD226之共刺激傳訊作用係如Martinet與Smyth於2015年期刊“Nat Rev Immunol”第15卷第243-254頁乙文中所述，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。傳訊作用係藉由CD226的絲胺酸329與酪胺酸322之磷酸化作用起始，及磷酸化殘基促進蛋白激酶C(PKC)活化及促進與LFA1結合，其進而促進CD226的酪胺酸322之FYN媒介式磷酸化作用及下游傳訊作用。

【0116】例如，當一分子的活化或表現作用係因CD226媒介式傳訊之故而上調或下調時，可藉由分析該分子的活化或表現作用，而調查一特定胺基酸序列是否可起始CD226媒介式傳訊作用。例如，可藉由分析下列的一或多者而調查一特定胺基酸序列是否可起始CD226媒介式傳訊作用：絲胺酸329及/或酪胺酸322的磷酸化作用；與PKC的結合/PKC的活化；與LFA1的結合/LFA1的

活化；與FYN的結合/FYN的活化；其表現作用會因著CD226媒介式傳訊作用而上調之其他任何分子的表現上調現象。可在例如試管內，使用表現包含該胺基酸序列的一嵌合抗原受體之細胞進行該分析。

【0117】CD226可為人類CD226。人類CD226可具有如序列辨識編號：15之全球蛋白資源資料庫(Uniprot) Q15762(CD226_人類)的胺基酸序列。
人類CD226；全球蛋白資源資料庫(Uniprot)Q15762 (CD226_人類)：

MDYPTLLLALLHVYRALCEEVLWHTSVPAEN
MSLECVYPSMGILTQVEWFKIGTQQDSIAIFSPT
HGMVIRKPYAERVYFLNSTMASNNMTLFFRNA
SEDDVGYYSCSLYTYPQGTWQKVIQVVQSDSFE
AAVPSNSHIVSEPGKNVTLTCQPQMTWPVQAVR
WEKIQPRQIDLLTYCNLVHGRNFTSKFPRQIVSN
CSHGRWSVIVIPDVTVSDSGLYRCYLQASAGEN
ETFVMRLTVAEGKTDNQYTLFVAGGTVLLLLFV
ISITTIIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNN
YRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPK
TRV(序列辨識編號：15)

【0118】人類CD226的細胞內域可對應於序列辨識編號：15的胺基酸位置271至336，即如序列辨識編號：16之序列。
CD226細胞內域：

IVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPI
STSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV(

序列辨識編號：16)

【0119】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列或其片段之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0120】人類CD226的細胞內域可對應於序列辨識編號：15的胺基酸位置276至336，即如序列辨識編號：58之序列，其在本申請案中稱作“CD226 ICD v1”。

【0121】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列或其片段之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0122】人類CD226的細胞內域可對應於序列辨識編號：15的胺基酸位置274至336，即如序列辨識編號：59之序列，其在本申請案中稱作“CD226 ICD v2”。

【0123】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺

基酸序列或其片段之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0124】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之傳訊域除了包含身為或衍生自CD226的細胞內域之共刺激序列之外，尚包含其他共刺激序列。

【0125】在一些實施例中，傳訊域係包含一種以上的共刺激序列。在一些實施例中，該傳訊域係包含2、3、4或5種共刺激序列。在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之傳訊域的共刺激序列可為或可衍生自一種共刺激蛋白的胺基酸序列。在一些實施例中，該序列可為或可衍生自一種共刺激蛋白的細胞內域。在一些實施例中，該共刺激蛋白可為B7-CD28超級家族的成員(如CD28、ICOS)，或為TNF受體超級家族的成員(如4-1BB、OX40、CD27、DR3、GITR、CD30、HVEM)。在一些實施例中，該嵌合抗原受體的傳訊域所包含的一種共刺激序列係身為或衍生自下列中之一者的細胞內域：CD28、ICOS、4-1BB、CD27、OX40、HVEM、CD2、SLAM、TIM-1、CD30、GITR、DR3、LIGHT及CD226。在一些實施例中，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係身為或衍生自CD28或4-1BB的細胞內域。在一些實施例中，該傳訊域所包含的一種共刺激序列係身為或衍生自CD28或4-1BB及CD226中之一者的細胞內域。

【0126】共刺激蛋白係經由數種轉導路徑而將促進

細胞生長、效應子功能及存活之基因的表現上調。例如，CD28與ICOS訊號係經由磷脂酸肌醇3激酶(PI3K)與AKT而將經由NF- κ B、mTOR、NFAT及AP1/2促進細胞生長、效應子功能及存活的基因之表現上調。CD28亦經由CDC42/RAC1活化AP1/2及經由RAS活化ERK1/2，及經由ICOS活化C-MAF。4-1BB、OX40及CD27募集TNF受體相關因子(TRAF)，及經由MAPK路徑以及經由PI3K發出訊號。

【0127】 在一些實施例中，該嵌合抗原受體的傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：17或18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

CD28細胞內域：

FWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQP
YAPPRDFAAYRS(序列辨識編號：17)

4-1BB細胞內域：

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF
PEEEGGCEL(序列辨識編號：18)

【0128】 在一些實施例中，嵌合抗原受體的傳訊域係包含：(i)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%；及(ii)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0129】在一些實施例中，嵌合抗原受體的傳訊域係包含：(i)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及(ii)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0130】在一些實施例中，嵌合抗原受體的傳訊域係包含：(i)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；(ii)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及(iii)一種共刺激序列，其與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

樞紐區

【0131】本發明的嵌合抗原受體可在抗原結合域與跨膜域之間包含一個樞紐區。樞紐區係一胺基酸序列，其提供該嵌合抗原受體的抗原結合域與跨膜域之間的撓性連接。

【0132】已顯示樞紐區的存在與否及其長度影響嵌合抗原受體的功能(如前述之Dotti等人於2014年期刊“Immunol Rev”第257(1)卷乙文中所綜合評論者)。

【0133】在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自人類IgG1樞紐區；IgG1的CH₂CH₃(即Fc)區；IgG1的CH₂區；IgG1的CH₃區；IgG4；人類IgD的第187至189個胺基酸(Wilkie等人於2008年期刊“J Immunol”第180(7)卷第4901-4909頁乙文)；如WO 2012/031744 A1中所述之衍生自CD8 α 的一樞紐區；或如WO 2011/041093 A1中所述之衍生自CD28的一樞紐區。

【0134】在一些實施例中，嵌合抗原受體的樞紐域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

人類IgG1樞紐區：

EPKSCDKTHTCPPCP(序列辨識編號：19)

二聚化域

【0135】本發明的嵌合抗原受體可包含一個二聚化域。

【0136】如本申請案中所用之“二聚化域”係指一胺基酸序列，經由該胺基酸序列可使一蛋白與另一蛋白締合形成二聚體、寡聚體或多聚體。在一些實施例中，另一蛋白可為一種膜結合型分子，如一種受體或配位體。在一些實施例中，該二聚化域可供嵌合抗原受體自我締合而形成一種同型二聚體，或可供嵌合抗原受體與另一不同蛋白締合而形成一種異型二聚體。

【0137】嵌合抗原受體的單體亦可形成更高階的寡聚體/多聚體，如三聚體、四聚體、五聚體、六聚體、七聚體、八聚體等。在一些實施例中，嵌合抗原受體的單體可藉由經由二聚化域之締合作用，而形成更高階的寡聚體/多聚體。因此，在一些實施例中，該二聚化域可為寡聚化域或多聚化域，如三聚化域、四聚化域、五聚化域、六聚化域、七聚化域、八聚化域等。

【0138】已在嵌合抗原受體中採用二聚化域，以供調節嵌合抗原受體活性之用。Wu等人於2015年期刊“Science”第350(6258)卷乙文(其在此完整地併入本案以為參考資料)述及“開關型嵌合抗原受體”，其中在不同的分子中提供抗原結合域與訊號轉導域，該等分子各包括多

個域，而經由該等域，可使用一種小分子控制二聚化形成一功能性嵌合抗原受體之作用。

【0139】如本發明的一嵌合抗原受體之二聚化域可為自發性或誘導性二聚化域。

【0140】自發性二聚化域係在缺乏一外部因子/訊號之下，供經由該域而締合形成二聚體。自發性二聚化域係在例如自發形成同型二聚體或異型二聚體的蛋白中發現。

【0141】誘導性二聚化域係在回應例如一作用劑/訊號時供用於締合形成二聚體，其結果在於可控制二聚化作用。

【0142】在一些實施例中，因著回應一化學物質的處理而誘導出二聚化作用。化學誘導性二聚化作用之實例係包括用 FK1012 所誘導之 FKBP/FKBP 同二聚化 (Spencer 等人於 1993 年期刊“Science”第 262(5136)卷第 1019- 1024 頁乙文)；用 FKCsA 所誘導之 FKBP/CyP-Fas 異二聚化 (Belshaw 等人於 1996 年期刊“PNAS”第 93(10)卷第 4604-4607 頁乙文)；用 FK506 所誘導之 FKBP/CNA 異二聚化 (Ho 等人於 1996 年期刊“Nature”第 382(6594)卷第 822-826 頁乙文)；用雷帕黴素所誘導之 mTOR 的 FKBP/FRB 域異二聚化 (Rivera 等人於 1996 年期刊“Nature Medicine”第 2(9)卷第 1028-1032 頁乙文)；用激勃素 (gibberellin) 所誘導之 GAI/GID1 異二聚化 (Miyamoto 等人於 2012 年期刊“Nature Chemical Biology”第 8(5)卷第 465-470 頁乙文)；用香豆黴素所誘

導之 GyrB/GyrB 同二聚化 (Farrar 等人於 1996 年期刊 “Nature” 第 383(6596) 卷第 178-181 頁乙文)；使用 HaXS 所誘導之 HalTag/SNAP- 標籤異二聚化 (Erhart 等人於 2013 年期刊 “Chem Biol” 第 20(4) 卷第 549-557 頁乙文)；及用 AP1903 所誘導之 F36V-FKBP/F36V-FKBP 同二聚化 (Clackson 等人於 1998 年第 95(18) 卷第 10437-10442 頁乙文)。

【0143】誘導性二聚化域係供選擇性向上調控經由嵌合抗原受體的傳訊之用。例如，可藉由適當作用劑之處理，刺激包含一化學誘導性二聚化域之嵌合抗原受體而使其二聚化，導致嵌合抗原受體媒介式傳訊之增加。按這種方式，可選擇性刺激包含如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞而使其增生(即生長與分裂)。

【0144】當細胞所表現的一嵌合抗原受體具有一化學誘導性二聚化域時，可使用適當的作用劑，選擇性地刺激該細胞的增生與存活。例如，當細胞所表現的一嵌合抗原受體具有一個二聚化域如序列辨識編號：19 時，因著經由嵌合抗原受體增強傳訊作用之結果，可藉由 AP1903 之處理，選擇性地刺激該細胞的生長與分裂。重要之處在於 AP1903 之處理不會刺激不包含嵌合抗原受體之細胞的生長與分裂，及因此可在包含表現嵌合抗原受體的細胞與不表現嵌合抗原受體的細胞之異質族群中，擴增表現嵌合抗原受體之細胞。

【0145】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體

之二聚化域的胺基酸序列，可為或可衍生自己知或預測形成同型二聚體或異型二聚體之一蛋白的胺基酸序列。本發明的嵌合抗原受體之二聚化域的胺基酸序列，可為或可衍生自包含二聚化域的一蛋白之二聚化域的胺基酸序列。蛋白形成二聚體所經由的胺基酸序列係記錄在資料庫中，諸如基因資料庫(GenBank)、全球蛋白資源資料庫(Uniprot)、瑞士蛋白質序列資料庫(Swiss-Prot)、TrEMBL、蛋白資訊資源資料庫(Protein Information Resource)、蛋白質結構資料庫(Protein Data Bank)、Ensembl及蛋白資料整合站(InterPro)，及/或可使用例如胺基酸序列分析工具諸如meta-PPISP進行辨識/預測(Qin等人於2007年期刊“Bioinformatics”第23卷第3386-3387頁乙文)。

【0146】 在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之二聚化域的胺基酸序列可為或可衍生自FKBP的胺基酸序列或其突變體，如F36V、F36M。

【0147】 在一些實施例中，嵌合抗原受體的二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

F36V-FKBP：

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDG

KKVDSSRDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQ
 MSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVF
 DVELLKLE(序列辨識編號：20)

【0148】在嵌合抗原受體中，二聚化域可位於跨膜域的N端，或位於跨膜域的C端。亦即，當嵌合抗原受體係在細胞表面表現時，該二聚化域可位於嵌合抗原受體的細胞外部分，或位於嵌合抗原受體的細胞內部分。

訊號序列

【0149】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體可包含一訊號序列(亦稱為訊號肽或引導序列)。訊號序列一般係由具5至30個疏水性胺基酸之一序列所組成，該等胺基酸形成單一的 α 螺旋。分泌型蛋白及在細胞表面表現的蛋白通常包含訊號序列。

【0150】訊號序列可存在於嵌合抗原受體的N端，並可存在於新合成的嵌合抗原受體中。訊號序列係供有效地將嵌合抗原受體運輸至細胞表面。通常藉由剪切而移除訊號序列，及因此在細胞表面表現之成熟的嵌合抗原受體中，並未包含訊號序列。

【0151】已知許多蛋白的訊號序列並且記錄於資料庫中，諸如基因資料庫(GenBank)、全球蛋白資源資料庫(Uniprot)、瑞士蛋白質序列資料庫(Swiss-Prot)、TrEMBL、蛋白資訊資源資料庫(Protein Information Resource)、蛋白質結構資料庫(Protein Data Bank)、Ensembl及蛋白資料整合站(InterPro)，及/或可使用例如

胺基酸序列分析工具諸如訊號P(Petersen等人於2011年期刊“Nature Methods”第8卷第785-786頁乙文)或訊號-BLAST(Frank與Sippl於2008年期刊“Bioinformatics”第24卷第2172-2176頁乙文)進行辨識/預測。

【0152】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體之訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

人類Ig重鏈訊號序列：

MDWIWRILFLVGAATGAHS(序列辨識編號：21)

連接子序列

【0153】在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體可在嵌合抗原受體的不同區/域之間包含一或多種連接子序列。例如，嵌合抗原受體可包含下列結構：

N端-[...]-[樞紐區]-{連接子序列}-[跨膜域]-[...] -C端

【0154】連接子序列係嫺熟技術人員所知，及述於例如Chen等人於2013年期刊“Adv Drug Deliv Rev”第65(10)卷第1357-1369頁乙文，其在上文中併入本案以為參考資料。

【0155】在一些實施例中，該連接子序列可為一剛性連接子序列。在一些實施例中，該連接子序列可為一撓性連接子序列。在一些實施例中，該連接子序列可為可剪

切性連接子序列。

【0156】 在一些實施例中，連接子序列可包含1至25個、1至20個、1至15個、1至10個或1至5個胺基酸。在一些實施例中，連接子序列可包含少於25個、20個、15個、10個或5個的胺基酸。

附加序列

【0157】 在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含其他功能性胺基酸序列。

【0158】 例如，嵌合抗原受體可包含用於促進嵌合抗原受體的表現、摺疊、運輸、處理或純化之胺基酸序列。例如，嵌合抗原受體可包含選擇性地位於N端或C端之編碼一蛋白標籤的一序列，如一種組胺酸(如6X組胺酸)、Myc、GST、MBP、FLAG、HA、E或生物素標籤。

例示性嵌合抗原受體

【0159】 所提供之本發明的嵌合抗原受體可具有特定的結構域組合及相對配置。

【0160】 抗原結合域、跨膜域及傳訊域之配置係使得當嵌合抗原受體在細胞表面表現時，該抗原結合域係位於細胞外，而該傳訊域係位於該細胞內。

【0161】 在一些實施例中，所提供之本發明的嵌合抗原受體之域/序列可具有如下列中之一者之相對配置：

N端-[訊號序列]-[抗原結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端

N端-[訊號序列]-[抗原結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端

N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端

N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端

N端-[訊號序列]-[EpCAM結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端

N端-[訊號序列]-[EpCAM結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端

【0162】 在一些實施例中，在傳訊域內，所提供之含ITAM的序列及共刺激序列可具有如下列中之一者之相對配置：

N端-[...]-[共刺激序列]-[含ITAM的序列]-[...]-C端

N端-[...]-[共刺激序列1]-[共刺激序列2]-[含ITAM的序列]-[...]-C端

N端-[...]-[共刺激序列1]-[共刺激序列2]-[共刺激序列3]-[含ITAM的序列]-[...]-C端

【0163】 如本發明的各方面，其中該嵌合抗原受體係包含一種共刺激序列及其係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段，而身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段之該共刺激序列可鄰近跨膜域。

【0164】 在一些實施例中，身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段之共刺激序列，係位於傳訊域內的其他

共刺激序列及/或含ITAM的序列之N端。

【0165】 在一些實施例中，在傳訊域內，所提供之含ITAM的序列及共刺激序列可具有如下列中之一者之相對配置：

N 端 -[...]-[CD226 共 刺 激 序 列]-[含 ITAM 的 序 列]-[...]-C端

N端-[...]-[CD226共刺激序列]-[共刺激序列2]-[含ITAM的序列]-[...]-C端

N端-[...]-[CD226共刺激序列]-[共刺激序列2]-[共刺激序列3]-[含ITAM的序列]-[...]-C端

【0166】 在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如表1所示之A至M中任一者之域/序列的組合：

表1

	抗原結合域	跨膜域	二聚化域	傳訊域
A	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD226、CD3 ζ
B	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、CD3 ζ
C	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD226、CD28、CD3 ζ
D	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、CD28、CD3 ζ
E	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD226、4-1BB、CD3 ζ
F	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、4-1BB、CD3 ζ
G	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD226、CD28、4-1BB、CD3 ζ
H	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、CD28、4-1BB、CD3 ζ

I	GPC3 結合性 scFV	CD28	F36V-FKBP	4-1BB、CD3ζ
J	GPC3 結合性 scFV	CD8α	-	4-1BB、CD3ζ
K	GPC3 結合性 scFV	CD8α	F36V-FKBP	4-1BB、CD3ζ
L	GPC3 結合性 scFV	CD8α	-	CD28、CD3ζ
M	GPC3 結合性 scFV	CD8α	F36V-FKBP	CD28、CD3ζ

【0167】應可理解表1係提供嵌合抗原受體A至M的域/序列之組合之速記陳述。嵌合抗原受體A至M係包含下列的域/序列之組合：

(A)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8α的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3ζ的細胞內域。

【0168】(B)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8α的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0169】 (C) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0170】 (D) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0171】 (E) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0172】 (F) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該

胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0173】 (G) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0174】 (H) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結

合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0175】 (I) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0176】(J)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0177】(K)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0178】 (L) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一 GPC3 結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一 GPC3 結合性 scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD8 α 的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD28 的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含 ITAM 的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD3 ζ 的細胞內域。

【0179】 (M) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一 GPC3 結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一 GPC3 結合性 scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD8 α 的跨膜域；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一個二聚化域，該胺基酸序列係身為或衍生自 F36V-FKBP 的胺基酸序列；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD28 的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含 ITAM 的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自 CD3 ζ 的細胞內域。

【0180】 在一些實施例中，如 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L 或 M 中任一者之嵌合抗原受體係

在抗原結合域與跨膜域之間另外包含如本申請案所述之一樞紐區。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自人類IgG1樞紐區。

【0181】在一些實施例中，如A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L或M中任一者之嵌合抗原受體係另外包含如本申請案所述之一訊號序列。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自人類Ig重鏈訊號序列。

【0182】在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如下列(1)至(13)中任一者所述所配置之域/序列的組合。選擇性地，在一些實施例中，嵌合抗原受體可能排除該訊號序列。在一些較佳實施例中，該等域與序列係按所述順序從N端至C端存在於嵌合抗原受體中。

【0183】(1)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列

之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0184】 (2)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列

之序列一致性係至少85%，及
一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列
之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：
包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺
基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致
性係至少80%；及
包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺
基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致
性係至少80%。

【0185】 (3)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐
區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，
該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列
一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：
一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列
之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0186】 (4)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0187】 (5)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列

之序列一致性係至少85%，及
一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列
之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或其所組成，
該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列
一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：
包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺
基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致
性係至少80%；
包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸
序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列
之序列一致性係至少80%。

【0188】 (6)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐
區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，
該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列
一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0189】 (7)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0190】 (8)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列

一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0191】 (9)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：
一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及
一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0192】 (10)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺

基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0193】 (11)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0194】 (12)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該

胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0195】 (13)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[二聚化域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列

之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0196】 在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受

體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：22、23、24、25、26、27、28、29、38、39、40、41或42的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%：

scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/CD226/CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRR
ERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSM
DDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR(序列辨識編號：22)

scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/F36V-FKBP/CD226/
CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVI
FLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTS
QPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR(序列辨識編號：23)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/CD226/CD28/CD3ζ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG

NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDF
 SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
 TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
 PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRR
 ERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSM
 DDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRL
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
 SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ
 KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST
 ATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：24)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/F36V-FKBP/CD226/
 CD28/CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
 MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
 GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
 FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
 DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
 NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDF
 SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
 TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
 PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
 GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
 KPFFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT

ISPDYAYGATGHPIPPHATLVFDVELLKLEIVI
FLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTS
QPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVR
SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPR
DFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN
LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序 列 辨 識 編
號：25)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/CD226/4-1BB/CD3 ζ ：
QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRDF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRR
ERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSM
DDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRKKLLYIF
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK

MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：26)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/F36V-FKBP/CD226/
41BB/CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVI
FLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTS
QPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG
GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR
REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG
LSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：27)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/CD226/CD28/4-1BB/

CD3ζ :

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRR
ERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSM
DDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
SKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF
PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編
號：28)

scFV GC33/hIgG1 樞紐 /CD8α TMD/F36V-KBP/CD226/
CD28/41BB/CD3ζ :

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR

FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVI
FLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTS
QPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVR
SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPR
DFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(

序列辨識編號：29)

scFV GC33/hIgG1樞紐/CD28 TMD/F36V-FKBP/41BB/
CD3ζ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLV
VVGGLVACYSLLVTVAFIIGVQVETISPGDGRTF
PKRGQTCVVHYTG MLEDGKKVDSSRDRNKPFK
FMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPD
YAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEKRGRK
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG
CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR
EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL
STATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：38)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/41BB/CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIF
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRV

KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：39)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/F36V-FKBP/41BB/
CD3 ζ ：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL
YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：
40)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/CD28/CD3 ζ :

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP
TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：41)

scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/F36V-FKBP/CD28/
CD3 ζ :

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE
MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK
GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTR
FYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGS
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG
NTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPP

TFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWA
 PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGD
 GRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN
 KPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
 ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEFW
 VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA
 PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
 DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識
 編號：42)

在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一
 胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編
 號：30、31、32、33、34、35、36、37、43、44、
 45、46或47的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、
 65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、
 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、
 95%、96%、97%、98%、99%或100%：

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
 CD226/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
 PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
 KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
 AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL

VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDT
QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYP
TFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編
號：30)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
F36V-FKBP/CD226/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPKRGQTC

VVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERR
DLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDT
REDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR(序列辨識編號：31)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8 α TMD/
CD226/CD28/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRRRERRDLFTESWDT
QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYP
TFSRRPKTRVFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRP
GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA

YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR(序列辨識編號：32)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/
F36V-FKBP/CD226/CD28/CD3ζ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPKRGQTC
VVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERR
DLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDT
REDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLHSD
YMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK

MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：33)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
CD226/4-1BB/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDT
QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYP
TFSRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ
EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENG
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR(序列辨識編號：34)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
F36V-FKBP/CD226/41BB/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR

PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPKRGQTC
VVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERR
DLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDT
REDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD
ALHMQALPPR(序列辨識編號：35)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8α TMD/
CD226/CD28/4-1BB/CD3ζ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST

AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDT
QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYP
TFSRRPKTRVFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRP
GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFK
QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD
TYDALHMQALPPR(序列辨識編號：36)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8α TMD/
F36V-FKBP/CD226/CD28/41BB/CD3ζ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK

ISRVEAEDLG VYFCSQNT HVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPD PKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISP GDGRTFPKRGQTC
VVHYTG MLEDGKKVDSSRDRNKPFK FMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERR
DLFTESWDTQKAPNNYRSP ISTSQPTNQSMDDT
REDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLHSD
YMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL
YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：
37)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD28 TMD/
F36V-FKBP/41BB/CD3ζ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLK

ISRVEAEDLG VYFCSQNT HVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVVGGLACYSL
LVTVAFIIGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHY
TGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRG
WEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGII
PPHATLVFDVELLKLEKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSA
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL
HMQALPPR(序列辨識編號：43)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
41BB/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNT HVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAY

QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
PPR(序列辨識編號：44)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
F36V-FKBP/41BB/CD3 ζ ：

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPKRGQTC
VVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEKRGRKKLLYIFKQ
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR(序列辨識編號：45)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
CD28/CD3 ζ :

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP
VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNFWVRSKRSRLHSDYMNMPR
RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR(序列辨識編號：46)

hIgG重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1樞紐/CD8 α TMD/
F36V-FKBP/CD28/CD3 ζ :

MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVR
PGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGL
KWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSST
AYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTL
VTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP

VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP
GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDLG VYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKE
PKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPKRGQTC
VVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQE
VIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATG
HPGIIPPHATLVFDVELLKLEFWVRSKRSRLLHS
DYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSR
VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPR(序列辨識編號：47)

【0197】 在一些實施例中，本發明的嵌合抗原受體不包含如表2所示之如N、O、P、Q、R、S、T或U之域/序列的組合：

表2

	抗原結合域	樞紐區	跨膜域	傳訊域
N	GPC3 結合性 scFV	CD8α	CD8α	CD3ζ
O	GPC3 結合性 scFV	CD8α	CD8α	4-1BB、CD3ζ
P	GPC3 結合性 scFV	CD8α	CD28	CD28、CD3ζ
Q	GPC3 結合性 scFV	CD8α	CD28	CD28、4-1BB、CD3ζ
R	GPC3 結合性 scFV	人類IgG1	CD28	CD3ζ
S	GPC3 結合性 scFV	人類IgG1	CD28	CD28、CD3ζ
T	GPC3 結合性 scFV	人類IgG1	CD28	4-1BB、CD3ζ
U	GPC3 結合性 scFV	人類IgG1	CD28	CD28、4-1BB、CD3ζ

【0198】 在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如表3所示之V至MM中任一者之域/序列的組合：

表3

	抗原結合域	跨膜域	傳訊域
V	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv2
W	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv1、4-1BB、CD3ζ
X	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv2、4-1BB、CD3ζ
Y	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv1，CD3ζ
Z	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv2，CD3ζ
AA	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv1、CD28、CD3ζ
BB	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv2、CD28、CD3ζ
CC	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD28，CD226 ICDv1，CD3ζ
DD	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv1、CD28、4-1BB、CD3ζ
EE	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD226 ICDv2、CD28、4-1BB、CD3ζ
FF	GPC3 結合性 scFV	CD28	CD28，CD226 ICDv1、4-1BB、CD3ζ
GG	GPC3 結合性 scFV	CD226	CD226 ICDv1、4-1BB、CD3ζ
HH	EpCAM 結合 scFV	CD226	CD226 ICDv1
II	EpCAM 結合 scFV	CD226	CD3ζ
JJ	EpCAM 結合 scFV	CD226	CD226 ICDv1，CD3ζ
KK	GPC3 結合性 scFV	CD28	4-1BB、CD3ζ，CD226 ICDv1
LL	GPC3 結合性 scFV	CD28	4-1BB，CD226 ICDv1，CD3ζ
MM	GPC3 結合性 scFV	CD226	CD226 ICDv1

【0199】 應可理解表3係提供嵌合抗原受體V至MM的域/序列之組合之速記陳述。嵌合抗原受體V至MM係包含下列的域/序列之組合：

(V)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，

該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0200】 (W、X)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3ζ的細胞內域。

【0201】 (Y、Z)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0202】(AA、BB)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，及
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0203】(CC)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0204】 (DD、EE) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0205】 (FF) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0206】 (GG) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的跨膜域；

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0207】 (HH) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一EpCAM結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一EpCAM結合scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基

酸序列係身為或衍生自CD226的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0208】 (II) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一EpCAM結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一EpCAM結合scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0209】 (JJ) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一EpCAM結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一EpCAM結合scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3 ζ 的細胞內域。

【0210】 (KK) 包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結

合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3ζ的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0211】(LL)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域，

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD3ζ的細胞內域。

【0212】(MM)包含一胺基酸序列或由其所組成之一GPC3結合域，該胺基酸序列係身為或衍生自一GPC3結

合性scFV；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一跨膜域，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的跨膜域；及

一傳訊域，其包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0213】在一些實施例中，該嵌合抗原受體可包含如BB之域/序列的組合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體可包含如W之域/序列的組合。在一些實施例中，該嵌合抗原受體可包含如X之域/序列的組合。

【0214】在一些實施例中，如V、W、X、Y、Z、AA、BB、CC、DD、EE、FF、GG、HH、II、JJ、KK、LL或MM中任一者之嵌合抗原受體，係在抗原結合域與跨膜域之間另外包含如本申請案所述之一樞紐區。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自人類IgG1樞紐區。

【0215】在一些實施例中，如V、W、X、Y、Z、AA、BB、CC、DD、EE、FF、GG、HH、II、JJ、KK、LL或MM中任一者之嵌合抗原受體，係另外包含如本申請案所述之一訊號序列。在一些實施例中，該嵌合抗原受體所包含的一訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自人類Ig重鏈訊號序列。

【0216】 在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如下列(14)至(31)中任一者所述所配置之域/序列的組合。選擇性地，在一些實施例中，嵌合抗原受體可能排除該訊號序列。在一些較佳實施例中，該等域與序列係按所述順序從N端至C端存在於嵌合抗原受體中。

【0217】 (14)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺基酸序列之序列一致

性係至少80%。

【0218】(15)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0219】 (16)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺

基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0220】 (17)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致

性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0221】 (18)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0222】 (19)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺

基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0223】 (20)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺基酸序列之序列一致

性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0224】 (21)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0225】 (22)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一

致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0226】 (23)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：59的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0227】 (24)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0228】(25)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：60的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸

序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0229】 (26)N端-[訊號序列]-[EpCAM結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該EpCAM結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：48的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：52的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：60的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0230】 (27)N端-[訊號序列]-[EpCAM結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該EpCAM結合域係包含：
一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：48的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及
一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：52的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：60的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：
包含一胺基酸序列或由其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0231】 (28)N端-[訊號序列]-[EpCAM結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該EpCAM結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：48的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：52的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：60的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0232】 (29)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列

之序列一致性係至少85%，及
一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列
之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該
胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一
致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺
基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致
性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸
序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列
之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺
基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致
性係至少80%。

【0233】 (30)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐
區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，
該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列
一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：10的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

包含一胺基酸序列或其所組成之一種含ITAM的胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：14的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0234】 (31)N端-[訊號序列]-[GPC3結合域]-[樞紐區]-[跨膜域]-[傳訊域]-C端；

其中該訊號序列係包含一胺基酸序列或其所組成，

該胺基酸序列與序列辨識編號：21的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該GPC3結合域係包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列之序列一致性係至少85%，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列之序列一致性係至少85%；

其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；

其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：60的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及

其中該傳訊域係包含：

包含一胺基酸序列或其所組成之一種共刺激序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：58的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0235】在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如上述(15)所述所配置之域/序列的組合。在一些實施例中，嵌合抗原受體可包含如上述(20)所述所配置之域/序列的組合。

【0236】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：61、62、63、64、65、66、67、68、69、

70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、118、119或120的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0237】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：70的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：64的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0238】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、121、122或123的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0239】在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：89的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：83的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，如本發明之嵌合抗原受體係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：84的胺基酸序列之序列一致性係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

編碼嵌合抗原受體之核酸

【0240】本發明提供編碼如本發明的一嵌合抗原受體之一核酸。在一些實施例中，該核酸係例如自其他核酸或天然存在的生物材料純化或分離而得。

【0241】本發明亦提供一載體，其中包含編碼如本發明的一嵌合抗原受體之核酸。

【0242】如本申請案中所用的“載體”係一種核酸(DNA或RNA)，其係作為將外源性核酸轉移至一細胞內之媒介物。載體可為用於在該細胞中表現該核酸之表現載體。該等載體可包括一啟動子序列，其係與編碼待表現的序列之核酸操作連鎖。載體亦可包括一終止密碼子與表現增強子。技藝中所知之任何適宜的載體、啟動子、增強子及終止密碼子皆可用於表現來自如本發明的一載體之如本發明的一嵌合抗原受體。

【0243】適宜的載體係包括質體、二元載體、DNA載體、mRNA載體、病毒載體(如 γ 逆轉錄病毒載體、慢病毒載體、腺病毒載體)、轉位子式載體及人工染色體(如酵母菌人工染色體)，如Maus等人於2014年期刊“Annu Rev Immunol”第32卷第189-225頁乙文中所述，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。在一些實施例中，該病毒載體可為一種慢病毒、逆轉錄病毒、腺病毒或單純疱疹病毒載體。在一些實施例中，該慢病毒載體可為pELNS或可衍生自pELNS。在一些實施例中，該載體可為編碼CRISPR/ Cas9之一載體。

【0244】在本說明書中，“操作連鎖”一詞所包括之情況係其中所選的一核酸序列與調節性核酸序列(如啟動子及/或增強子)之共價連接方式，使得該核苷酸序列的表現作用落在該調節序列的影響或控制之下(從而形成一表現組合體)。因而，若調節序列能影響所選的核酸序列之轉錄作用，則該調節序列係與該核酸序列操作連鎖。然後

在適當情況下，可將所產生的轉錄本轉譯成所欲的多肽。

【0245】在一些實施例中，如本發明之核酸係包含一核酸序列或由其所組成，該核酸序列與序列辨識編號：99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、124、125或126之序列一致性；或者與因密碼子簡併而使得所編碼的胺基酸序列係與序列辨識編號：99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、124、125或126中之一者相同之一核酸序列之序列一致性，係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0246】在一些實施例中，如本發明之核酸係包含一核酸序列或由其所組成，該核酸序列與序列辨識編號：108之序列一致性，或者與因密碼子簡併而使得所編碼的胺基酸序列係與序列辨識編號：108中之一者相同的一核酸序列之序列一致性，係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，如本發明之核酸係包含一核酸序列或由其所組成，該核酸序列與序列辨識編號：102之序列一致性，或者與因密碼子簡併而使得所編碼的胺基酸序列係與序列辨識編號：102中之一者相同的一核酸序列

之序列一致性，係至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，如本發明之核酸係包含一核酸序列或由其所組成，該核酸序列與序列辨識編號：103之序列一致性，或者與因密碼子簡併而使得所編碼的胺基酸序列係與序列辨識編號：103中之一者相同的一核酸序列之序列一致性，係至少至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0247】本發明亦提供表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞。亦提供包含如本發明的一核酸或載體之一細胞。

【0248】該細胞可為真核細胞，如一種哺乳類動物細胞。該哺乳類動物可為人類，或為人類以外的哺乳類動物(如兔、天竺鼠、大鼠、小鼠或其他嚙齒動物(包括嚙齒目(Rodentia)的任何動物)、貓、狗、豬、綿羊、山羊、牛(包括母牛如乳用母牛或牛屬(Bos)的任何動物)、馬(包括馬科(Equidae)的任何動物)、驢及人類以外的靈長動物)。

【0249】在一些實施例中，該細胞可來自一人類個體，或從一人類個體取得。

【0250】該細胞可為源自造血系統的一細胞，如嗜中性白血球、嗜伊紅白血球、嗜鹼性白血球、淋巴細胞或

單核白血球。淋巴細胞可為例如T細胞、B細胞或自然殺手細胞或前驅細胞。該細胞可表現例如CD3多肽(如CD3 γ CD3 ϵ CD3 ζ 或CD3 δ)、TCR多肽(TCR α 或TCR β)、CD27、CD28、CD4或CD8。

【0251】在一些實施例中，該細胞係T細胞。在一些實施例中，該T細胞係CD3陽性T細胞。在一些實施例中，該T細胞係CD3陽性、CD8陽性T細胞。在一些實施例中，該T細胞係胞毒型T細胞(如胞毒型T淋巴細胞(CTL))。

【0252】在一些實施例中，該細胞係一標的蛋白反應性嵌合抗原受體-T細胞。在本申請案的實施例中，“標的蛋白反應性”嵌合抗原受體-T細胞係在回應標的蛋白時展現T細胞的特定功能性質之一細胞，而例如表現在一細胞表面之嵌合抗原受體的抗原結合域係對於該標的蛋白具特異性。在一些實施例中，該等性質係與作用性T細胞如胞毒型T細胞相關聯的功能性質。

【0253】在一些實施例中，一標的蛋白反應性嵌合抗原受體-T細胞可展現下列性質中之一或多者：對於包含或表現標的蛋白之一細胞的細胞毒性；在回應標的蛋白或回應包含或表現標的蛋白之一細胞時之增生、增加IFN γ 的表現、增加CD107a的表現、增加IL-2的表現、增加TNF α 的表現、增加穿孔蛋白的表現、增加顆粒酶的表現、增加顆粒溶解素的表現作用及/或增加FAS 配位體(FASL)的表現用。

【0254】在本申請案中，IFN γ 、CD107a、IL-2、TNF α 、穿孔蛋白、顆粒酶及/或FASL的“表現作用”可稱作基因表現作用或蛋白表現作用。可藉由本技術領域的嫺熟技術人員所知之各種方式測量基因表現作用，例如藉由定量式即時PCR(qRT-PCR)測量mRNA位準，或藉由報導子式方法。同樣地，可藉由技藝中熟知的各種方法測量蛋白表現作用，如藉由抗體式方法，例如藉由西方印漬術、免疫組織化學法、免疫細胞化學法、流動式細胞測量術、ELISA、ELISPOT或報導子式方法。“增加表現作用”係指表現位準係大於未曾與標的蛋白接觸或未曾與包含或表現標的蛋白的一細胞接觸之T細胞之基因/蛋白的表現位準，或大於回應不包含或不表現標的蛋白的一細胞時之T細胞的表現位準。

【0255】本發明亦提供用於產生包含如本發明的一核酸或載體之一細胞之一種方法，其包括將如本發明的一核酸或載體導入一細胞中。本發明亦提供用於產生表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞之一種方法，其包括將如本發明的一核酸或載體導入一細胞中。在一些實施例中，該等方法另外包括在適合該細胞表現該核酸或載體的條件下培養細胞。在一些實施例中，該等方法係在試管內進行。

【0256】在一些實施例中，將如本發明之一種分離的核酸或載體導入一細胞之過程係包括轉導作用，如逆轉錄病毒的轉導作用。因此，在一些實施例中，所分離的核

酸或載體係包含在一病毒載體中，或者該載體係一病毒載體。在一些實施例中，該方法係包括藉由電穿孔而導入如本發明的一核酸或載體，如 Koh 等人於 2013 年期刊“Molecular Therapy-Nucleic Acids”第 2 卷第 e114 頁乙文中所述，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。

【0257】本發明亦提供藉由用於產生如本發明的一細胞之方法所獲得或可獲得的細胞。

組成物

【0258】本發明亦提供包含如本發明的一嵌合抗原受體、核酸、載體或細胞之組成物。

【0259】如本發明之嵌合抗原受體、核酸、載體及細胞可調配作為供臨床使用的藥學組成物，及可包含一種藥學上可接受的載劑、稀釋劑、賦形劑或佐劑。

【0260】如本發明，亦提供用於製造藥用組成物之方法，該等製造方法可包括選自下列的一或多種步驟：如本申請案所述之分離一嵌合抗原受體、細胞、核酸或載體；及/或將本申請案所述之一嵌合抗原受體、細胞、核酸或載體與一種藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑混合。

【0261】例如，本發明的另一方面係有關於調配或製造用於治療癌症的一藥物或藥學組成物之一種方法，該方法包括藉由將本申請案所述之一嵌合抗原受體、細胞、核酸或載體與一種藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑混合，而調配一藥學組成物或藥物。

嵌合抗原受體/表現嵌合抗原受體的細胞之性質

【0262】亦可藉由參照嵌合抗原受體的性質，來界定本發明的嵌合抗原受體。亦可藉由參照表現嵌合抗原受體的細胞之性質，來界定表現嵌合抗原受體的一細胞。

【0263】如本發明的一嵌合抗原受體當在一細胞中表現時，可展現表面表現位準之增加，其係相較於另一嵌合抗原受體的表面表現位準而言，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列的一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。如本發明的一嵌合抗原受體的細胞表面表現位準之增加，可能與本發明之嵌合抗原受體的一或多域相關聯，或與該等域的特定組合相關聯。

【0264】可藉由嫻熟技術人員所熟知的方法，分析在一細胞中表現的一嵌合抗原受體之細胞表面表現作用，該等方法例如包括使用該抗原結合域的標記配位體之流動式細胞測量術或免疫螢光分析。

【0265】相較於一種缺乏二聚化域之可相比的嵌合抗原受體在細胞表面的表現位準，如本發明之包含一個二聚化域的一嵌合抗原受體可在表現該嵌合抗原受體之一細胞的細胞表面展現表現作用之增加。在一些實施例中，該細胞可在用一作用劑處理之後，在細胞表面展現表現作用之增加。例如，在其中該二聚化域係一種誘導性二聚化域之實施例中，在用於誘導嵌合抗原受體的二聚化、寡聚化或多聚化之適當作用劑處理之後，相較於一種缺乏二聚化

域之可相比的嵌合抗原受體，該細胞可展現表面表現作用之增加。

【0266】表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞可具有一特定性質，或者可展現一特定活性位準之增加，如相較於表現另一嵌合抗原受體的一細胞之活性位準，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0267】例如，相較於表現另一嵌合抗原受體的一細胞，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞可展現下列性質中之一或多者：

(a)增生率之增加

(b)一或多種生長因子(如IL-2)的表現作用之增加

(c)存活之增加

(d)一或多種胞毒因子/效應因子(如IFN γ 、顆粒酶、穿孔蛋白、顆粒溶解素(granulysin)、CD107a、TNF α 、FASL)的表現作用之增加

(e)細胞毒性之增加(如對抗表現標的蛋白之細胞)

(f)對於一或多種免疫抑制因子如腫瘤衍生型免疫抑制因子(如IL-10、TGF- β 、IDO、VEGF、IL-6)的敏感度之降低

(g)持續性(從而提供更持久/持續的T細胞反應)與耐久

性(承受壓力的能力)之增加

(h)增加腫瘤滲透

(i)增加對於運輸訊息的敏感度(如增加對於細胞介素/趨化介素梯度/環境的敏感度)

(j)降低在回應表現標的蛋白之細胞時之一或多種前炎性及/或效應因子的生產位準

(k)增加對於表現標的蛋白之細胞之細胞毒性，及降低在回應表現標的蛋白之細胞時之一或多種前炎性及/或效應因子的生產位準

(l)增加在回應表現標的蛋白之細胞時之增生作用

(m)降低在表現標的蛋白之細胞不存在下之增生作用

(n)增加在表現標的蛋白之細胞不存在下之增生作用

【0268】可藉由嫻熟技術人員所熟知的方法來分析該等性質。例如可藉由在不同的時間點測量細胞數目，或如Fulcher與Wong於1999年期刊“Immunol Cell Biol”第77(6)卷第559-564頁乙文中所述，藉由³H胸腺嘧啶核苷嵌入法或CFSE稀釋法測量增生率。例如可藉由mRNA位準的qPCR分析，及/或藉由用於檢測相關蛋白之免疫分析式方法諸如ELISA、流動式細胞測量術、免疫印漬術等，進行生長因子與胞毒因子/效應因子之基因或蛋白表現之測量。可藉由標記細胞並隨時間監測細胞數目而測定細胞的存活。例如，可採用Zaritskaya等人於2011年期刊“Expert Rev Vaccines”第9(6)卷第601-616頁乙文中所評論的任一方法，如藉由⁵¹鉻釋出分析，來調查細胞毒

性，該文獻在此完整併入本案以為參考資料。可藉由分析增生率/生長因子的表現/存活/胞毒因子或效應因子的表現/在一免疫抑制因子存在下對於表現嵌合抗原受體的細胞之細胞毒性，而測定對於免疫抑制因子的敏感度。

【0269】藉由分析在一段期間的細胞分裂，而測定細胞增生。例如，可藉由試管內³H胸腺嘧啶核苷嵌入法或藉由CFSE稀釋法，如Fulcher與Wong於1999年期刊“Immunol Cell Biol”第77(6)卷第559-564頁乙文中所述及該文獻在此完整併入本案以為參考資料，而分析一特定細胞或細胞群體之細胞分裂。亦可藉由適當的分析，如所述Buck等人於2008年6月期刊“Biotechniques”第44(7)卷第927-9頁乙文及Sali與Mitchison於2008年2月19日期刊“PNAS USA”第105(7)卷第2415-2420頁乙文，藉由分析5-乙炔基-2'-去氧尿苷(EdU)之納入而辨識出增生性細胞，該二文獻在此完整併入本案以為參考資料。

【0270】在一些實施例中，在嵌合抗原受體的活化作用之後，該細胞可展現(a)至(n)中的一或多種性質。在一些實施例中，在暴露於嵌合抗原受體的抗原結合域所具有特異性之標的分子之後，該細胞可展現(a)至(n)中的一或多種性質，例如按一細胞表現/過度表現該標的蛋白之形式。

【0271】在一可比較的分析中，相較於表現另一嵌合抗原受體的一細胞所展現之表現位準、存活、細胞毒性或增生，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列

之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞所增加的基因或蛋白表現作用、存活、細胞毒性或增生作用可為下列中之一者：超過1倍、超過1.1倍、超過1.2倍、超過1.3倍、超過1.4倍、超過1.5倍、超過1.6倍、超過1.7倍、超過1.8倍、超過1.9倍、超過2倍、超過2.1倍、超過2.2倍、超過2.3倍、超過2.4倍、超過2.5倍、超過2.6倍、超過2.7倍、超過2.8倍、超過2.9倍、超過3倍、超過3.1倍、超過3.2倍、超過3.3倍、超過3.4倍、超過3.5倍、超過3.6倍、超過3.7倍、超過3.8倍、超過3.9倍、超過4倍、超過4.1倍、超過4.2倍、超過4.3倍、超過4.4倍、超過4.5倍、超過4.6倍、超過4.7倍、超過4.8倍、超過4.9倍或超過5倍。

【0272】在一可比較的分析中，相較於表現另一嵌合抗原受體之一細胞之增生位準，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域，表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞之增生作用降低可為下列中之一者：低於1倍、低於0.95倍、低於0.9倍、低於0.85倍、低於0.8倍、低於0.75倍、低於0.7倍、低於0.65倍、低於0.6倍、低於0.55倍、低於0.5倍、低於0.45倍、低於0.4倍、低於0.35倍、低於0.3倍、低於0.25倍、低於0.2低於0.15倍或低於0.1倍。

【0273】可藉由觀察在回應免疫抑制因子時對於增

生/生長因子的表現/存活/胞毒因子或效應因子的表現/細胞毒性之抑制位準，而測定表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞對於一或多種免疫抑制因子的敏感度之降低，該敏感度係在一可比較的分析中，低於在表現另一嵌合抗原受體的一細胞所觀察到之相關性質的抑制位準，該另一嵌合抗原受體係如表1的一嵌合抗原受體。在一些實施例中，該抑制位準係下列中之一者：低於1倍、低於0.95倍、低於0.9倍、低於0.85倍、低於0.8倍、低於0.75倍、低於0.7倍、低於0.65倍、低於0.6倍、低於0.55倍、低於0.5倍、低於0.45倍、低於0.4倍、低於0.35倍、低於0.3倍、低於0.25倍、低於0.2低於0.15倍或低於0.1倍，其係在一可比較的分析中，相較於在表現另一嵌合抗原受體的一細胞所觀察到之相關性質的抑制位準而言，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0274】 在一些實施例中，表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞可展現對於TGF β 的敏感度之降低，其係在一可比較的分析中，相較於表現另一嵌合抗原受體的一細胞而言，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域(如表1的一嵌合抗原受體)。用於分析T細胞對於效應子功能的TGF β 媒介式抑制作用之敏感度之一種適宜的分析實例，係述於例16。

【0275】 可在表現嵌合抗原受體的細胞與表現該標

的蛋白的一細胞共同培養之後，藉由檢測細胞培養上清液中之該因子位準的降低，而測定表現如本發明的一嵌合抗原受體之一細胞生產一前炎性/效應因子的位準之降低，其係在一可比較的分析中，相較於在表現另一嵌合抗原受體的一細胞與表現該標的蛋白的一細胞共同培養之後所測得的該因子位準而言，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域(如表1的一嵌合抗原受體)。在一些實施例中，生產位準之降低係下列中之一者：低於1倍、低於0.99倍、低於0.98倍、低於0.97倍、低於0.96倍、低於0.95倍、低於0.9倍、低於0.85倍、低於0.8倍、低於0.75倍、低於0.7倍、低於0.65倍、低於0.6倍、低於0.55倍、低於0.5倍、低於0.45倍、低於0.4倍、低於0.35倍、低於0.3倍、低於0.25倍、低於0.2低於0.15倍或低於0.1倍，其係在一可比較的分析中，相較於在表現另一嵌合抗原受體的一細胞與表現該標的蛋白的一細胞共同培養之後所測得之該因子的生產位準而言，例如該另一嵌合抗原受體係缺乏一種共刺激序列之一嵌合抗原受體並且該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域(如表1的一嵌合抗原受體)。

【0276】 表現本發明的嵌合抗原受體之一細胞的特定活性或功能性質，可能與本發明之嵌合抗原受體的一或多域相關聯，或與該等域的特定組合相關聯。

【0277】 例如，當一細胞表現一種包含一傳訊域的

嵌合抗原受體及該傳訊域包含身為或衍生自CD226的細胞內域之一種共刺激序列時，該細胞可展現一或多種胞毒因子的表現作用之增加、細胞毒性之增加及/或對於免疫抑制因子的敏感度之降低，其係相較於嵌合抗原受體不包含身為或衍生自CD226的細胞內域之共刺激序列而言。在一些實施例中，當一細胞表現一種包含一傳訊域的嵌合抗原受體及該傳訊域包含身為或衍生自CD226的細胞內域之一種共刺激序列時，該細胞可展現一或多種前炎性或效應因子的表現作用之降低。在一些實施例中，前炎性因子或效應因子可選自下列一或多者：IL-2、IFN γ 、TNF α 、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES及TNF β 。

【0278】相較於一細胞所表現的一嵌合抗原受體缺乏二聚化域之情況，當所表現的一嵌合抗原受體係包含一個二聚化域時，該細胞可展現增生率之增加、一或多種生長因子(如IL-2)的表現作用之增加及/或存活之增加。在一些實施例中，在用一作用劑處理之後，該細胞可展現該等性質中的一或多者。例如，在該二聚化域係一種誘導性二聚化域之實施例中，在用於誘導嵌合抗原受體的二聚化、寡聚化或多聚化之適當作用劑處理之後，該細胞可展現該等性質中的一或多者。

【0279】相較於缺乏二聚化域之嵌合抗原受體，包含一個二聚化域之嵌合抗原受體可能更容易形成二聚體，或者可形成更穩定的二聚體。

【0280】二聚體之形成可促進嵌合抗原受體媒介式傳訊作用，及因此如本發明之包含一個二聚化域的一嵌合抗原受體可展現嵌合抗原受體媒介式傳訊位準之增加，其係相較於缺乏二聚化域之嵌合抗原受體而言。同樣地，當所表現的嵌合抗原受體係包含一個二聚化域時，該細胞可展現與嵌合抗原受體媒介式傳訊位準增加相關聯之表現型，其係相較於細胞所表現的一種可相比的嵌合抗原受體缺乏二聚化域而言。

嵌合抗原受體、核酸、細胞及組成物之用途與使用方法

【0281】如本發明之嵌合抗原受體、核酸、載體細胞及藥學組成物係適用於治療性與預防性方法中。

【0282】本發明提供用於一種醫學治療或預防方法中之如本發明之一嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物。

【0283】本發明亦提供如本發明之一嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物在製造用於治療或預防一疾病或疾患的一藥物之用途。

【0284】本發明亦提供治療或預防一疾病或疾患之一種方法，其包括對於一個體投予一治療或預防有效量之如本發明之一嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物。

【0285】尤其，如本發明之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物係適用於預防或治療一疾病或疾患，而該疾病或疾患係與標的蛋白的表現/表現上調相關

聯。

投藥

【0286】較佳授予一“治療有效量”或“預防有效量”之如本發明之一嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或組成物，這係足以顯明對該個體的益處。實際投藥量及投藥速率與期程將依該疾病或疾患的性質與嚴重性而定。治療處方例如關於劑量等的決定係屬全科執業醫生及其他醫生的責任範圍，及典型將待治療的疾病/疾患、個別病患的情況、遞輸部位、投藥方法及執業醫生所知的其他因素納入考量。如上所提及的技術與操作程序的實例可見於利平科特·威廉斯及威爾金斯(Lippincott Williams & Wilkins)公司於2000年出版之雷明頓製藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)乙書第20版。

【0287】可調配如本發明各方面之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞、組成物及其他治療劑、藥物及藥學組成物，以供數種途徑投藥之用，其等包括但不限於非經腸、靜脈內、動脈內、肌內、皮下、皮內、腫瘤內及口服。可將治療劑與嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞、組成物及其他治療劑調配成液態或固態形式。可調配成液態調配物，以藉由注射至人類或動物身體的一所選區域，或藉由輸注到血液中，而進行投藥。可藉由注射或輸注到血液中而進行投藥，如靜脈內或動脈內投藥。

【0288】依待治療的病況而定，可單獨投藥或與其他治療合併投藥，可同時或循序投藥。如本發明之嵌合抗

原受體、核酸、載體、細胞或組成物可與一治療劑同時或循序投藥。

【0289】在一些實施例中，使用本發明之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或組成物之治療可能伴隨其他治療性或預防性介入處置，如化學療法、免疫療法、放射線療法、外科手術、疫苗接種及/或荷爾蒙療法。

【0290】同時投藥係指將嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或組成物與治療劑一起投予，例如以含有該二藥劑的藥學組成物形式(組合製劑)投藥，或彼此緊接著投藥及選擇性地經由相同的投藥途徑，如投藥至相同的動脈、靜脈或其他血管。循序投藥係指投予嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或組成物或治療劑中之一者，接著在一特定時間間隔後分開投予另一藥劑。該二藥劑並不需要藉由相同途徑投藥，雖然在一些實施例中確實藉由相同途徑投藥。時間間隔可為任一時間間隔。

【0291】化學療法與放射線療法係分別指用一藥物或用電離化輻射(如使用X射線或 γ 射線之放射線療法)治療一癌症。

【0292】該藥物可為一化學實體，如小分子藥劑、抗生素、DNA嵌入劑、蛋白抑制劑(如激酶抑制劑)；或為一生物劑，如抗體、抗體片段、核酸或肽適配體、核酸(如DNA、RNA)、肽、多肽或蛋白。可將該藥物調配成一藥學組成物或藥劑。該調配物可包含一或多種藥物(如一或多種活性劑)連同一或多種藥學上可接受的稀釋劑、

賦形劑或載劑。

【0293】治療可涉及投予一種以上的藥物。一藥物可單獨投予或與其他治療併用，可同時或循序投藥，依待治療的病況而定。例如，化學療法可為涉及投予二種藥物之協同療法，藥物中的一或多者可能旨在治療該癌症。

【0294】化學療法可藉由一或多種投藥途徑投予，如非經腸、靜脈注射、口服、皮下、皮內或腫瘤內。

【0295】可依據一治療方案投予化學療法。治療方案可為投予化學療法之預定時間表、計劃、流程或期程，可由醫師或醫學從業人員預備治療方案，及可量身訂制來配合該名需要治療的病患。

【0296】治療方案可能表明下列一或多者：對該病患所投予的化療類型；各藥物或輻射的劑量；各次投藥之間的時間間隔；各次治療的時間長度；若有任何停止治療期，則其次數與性質為何等等。就協同療法而言，可提供單一的治療方案，其中表明如何投予各藥物。

【0297】化學治療藥物與生物製劑可選自：烷化劑，諸如順鉑、卡鉑(carboplatin)、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、依弗醯胺(ifosfamide)；嘌呤或嘧啶抗代謝物，諸如硫唑嘌呤或巯基嘌呤；生物鹼類與萜類，諸如長春花生物鹼類(如長春新鹼、長春花鹼、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine))、鬼臼毒素、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、紫杉烷類諸如太平洋紫杉醇(Taxol™)、歐洲紫杉醇；拓撲異構酶

抑制劑，諸如作為第I型拓撲異構酶抑制劑之喜樹鹼類伊立替康(irinotecan)與托泊替康(topotecan)，或者作為第II型拓撲異構酶抑制劑之安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)；抗腫瘤抗生素(如蒽環類抗生素)，諸如放線菌素、多柔比星(doxorubicin)(AdriamycinTM)、表柔比星(epirubicin)、博萊黴素(bleomycin)、雷帕黴素(rapamycin)；抗體式藥劑，諸如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗TIM-3抗體、抗CTLA-4、抗4-1BB、抗GITR、抗CD27、抗BLTA、抗OX43、抗VEGF、抗TNF α 、抗介白素2、抗GpIIb/IIIa、抗CD-52、抗CD20、抗RSV、抗HER2/neu(erbB2)、抗TNF受體、抗EGFR抗體、單株抗體或抗體片段，其實例包括：西妥昔單株抗體(cetuximab)、帕尼單株抗體(panitumumab)、英夫利昔單株抗體(infliximab)、巴利昔單株抗體(basiliximab)、貝伐珠單株抗體(bevacizumab) (Avastin®)、阿昔單株抗體(abciximab)、達利珠單株抗體(daclizumab)、吉妥珠單株抗體(gemtuzumab)、阿來組單株抗體(alemtuzumab)、利妥昔單株抗體(rituximab) (Mabthera®)、帕利珠單株抗體(palivizumab)、曲妥珠單株抗體(trastuzumab)、依那西普(etanercept)、阿達木單株抗體(adalimumab)、尼妥珠單株抗體(nimotuzumab)；EGFR抑制劑諸如厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔單株抗體(cetuximab)及吉非替尼

(gefitinib)；抗血管生成劑諸如貝伐珠單株抗體 (bevacizumab)(Avastin®)；癌症疫苗諸如西普魯塞 (Sipuleucel)-T(Provenge®)。

【0298】其他的化療藥物可選自：13-順維生素A酸、2-氯去氧腺苷、5-阿紮胞苷(Azacitidine)5-氟尿嘧啶、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、白蛋白結合型紫杉醇 (Abraxane)、Accutane®、放線菌素D Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地介白素(Aldesleukin)、阿來組單株抗體(Alemtuzumab)、愛寧達(ALIMTA)、阿里維生素A酸(Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反維生素A酸、 α 干擾素、六甲蜜胺、胺甲喋呤、氨磷汀(Amifostine)、氨魯米特(Aminoglutethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、Anandron®、阿那羅唑(Anastrozole)、阿拉伯糖基胞嘧啶、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、天門冬醯胺酶、ATRA Avastin®、阿紮胞苷(Azacitidine)、BCG、BCNU、苯達莫司汀(Bendamustine)、貝伐珠單株抗體(Bevacizumab)、貝沙羅汀(Bexarotene)、BEXXAR®、比卡魯胺(Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安(Busulfan)、Busulfex®、甲醯四氫葉酸鈣、Campath®、Camptosar®、喜樹鹼-11、卡培他濱(Capecitabine)、Carac™、卡鉑(Carboplatin)、卡莫司

汀 (Carmustine) 、 Casodex® 、 CC-5013 、 CCI-779 、
 CCNU 、 CDDP 、 CeeNU 、 Cerubidine® 、 西妥昔單株抗
 體 (Cetuximab) 、 氮芥苯丁酸 、 順鉑 、 嗜橙菌因子 、 克拉
 立濱 (Cladribine) 、 可體松 (Cortisone) 、 Cosmegen® 、
 CPT-11 、 環磷醯胺 、 Cytadren® 、 阿糖胞苷
 Cytosar-U® 、 Cytoxan® 、 達珂 (Dacogen) 、 放線菌素 、
 阿法達貝泊汀 (Darbepoetin) 、 達沙替尼 (Dasatinib) 、 道
 諾黴素 (Daunomycin) 、 柔紅黴素 (Daunorubicin) 、 鹽酸
 柔紅黴素 、 柔紅黴素 (Daunorubicin) 微脂體 、
 DaunoXome® 、 地卡特隆 (Decadron) 、 地西他濱
 (Decitabine) 、 Delta-Cortef® 、 Deltasone® 、 地尼介白
 素融合毒素 (Denileukin diftitox) 、 DepoCyt™ 、 地塞米
 松 (Dexamethasone) 、 醋酸地塞米松 、 地塞米松磷酸鈉 、
 德沙松 (Dexasone) 、 右雷佐生 (Dexrazoxane) 、 DHAD 、
 DIC 、 迪奧戴斯 (Diodex) 、 歐洲紫杉醇 、 Doxil® 、 多柔
 比星 (doxorubicin) 、 多柔比星 (doxorubicin) 微脂體 、
 Droxia™ 、 DTIC 、 DTIC-Dome® 、 Duralone® 、
 Eligard™ 、 Ellence™ 、 Eloxatin™ 、 Elspar® 、
 Emcyt® 、 表柔比星 (epirubicin) 、 阿法依泊汀
 (EpoetinAlfa) 、 爾必得舒 (Erbitux) 、 厄洛替尼
 (erlotinib) 、 伊文氏桿菌屬 (Erwinia) 的 L-天門冬醯胺
 酶 、 雌莫司汀 (Estramustine) 、 Ethyol Etopophos® 、 依
 托泊苷 (etoposide) 、 磷酸依托泊苷 、 Eulexin® 、 依維莫
 司 (Everolimus) 、 Evista® 、 依西美坦 (Exemestane) 、

Faslodex®、Femara®、非格司亭(Filgrastim)、氟脲苷(Floxuridine)、Fludara®、氟達拉濱(Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、醛葉酸、FUDR®、氟維司群(Fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(Gemcitabine)、吉妥珠單株抗體奧唑米星(ozogamicin)、Gleevec™、Gliadel®片、戈舍瑞林(Goserelin)、顆粒球-群落刺激因子、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、Herceptin®、Hexadrol、Hexalen®、六甲基三聚氰胺、HMM、Hycamtin®、Hydrea®、HydrocortAcetate®、氫化可體松、氫化可體松磷酸鈉、氫化可體松琥珀酸鈉、磷酸氫化可的松(Hydrocortone)、羥基尿素、伊莫單株抗體(Ibritumomab)、替伊莫單株抗體(IbritumomabTiuxetan)、Idamycin®、伊達比星(Idarubicin)、Ifex®、IFN- α 、依弗醯胺(ifosfamide)、IL-11、IL-2、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib)、咪唑甲醯胺、干擾素 α 、干擾素 α -2b(PEG接合物)、介白素-2、介白素-11、IntronA®(干擾素 α -2b)、Iressa®、伊立替康(irinotecan)、異維生素A酸(Isotretinoin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Ixempra™、天門冬醯胺酶(Kidrolase)、Lanacort®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天門冬醯胺酶、LCR、來那度胺(Lenalidomide)、來羅唑(Letrozole)、甲醯四氫葉酸、瘤可寧(Leukeran)、

Leukine™、柳菩林 (Leuprolide)、長春新鹼 (Leurocristine)、Leustatin™、微脂體阿糖胞苷、LiquidPred®、洛莫司汀 (Lomustine)、L-PAM、L-溶肉瘤素、Lupron®、Lupron Depot®、Matulane®、美習德 (Maxidex)、甲基二(氯乙基)胺、鹽酸甲基二(氯乙基)胺、Medralone®、Medrol®、Megace®、甲地孕酮 (Megestrol)、醋酸甲地孕酮、黴法蘭 (Melfalan)、巯基嘌呤、美司那 (Mesna)、Mesnex™、胺甲喋呤、胺甲喋呤鈉、甲基去氫皮質醇、Meticorten®、絲裂黴素、絲裂黴素-C、米托蒽醌 (Mitoxantrone)、M-Prednisol®、MTC、MTX、Mustargen®、氮芥、Mutamycin®、Myleran®、Mylocel™、Mylotarg®、Navelbine®、奈拉濱 (Nelarabine)、Neosar®、Neulasta™、Neumega®、Neupogen®、Nexavar®、Nilandron®、尼魯米特 (Nilutamide)、Nipent®、氮芥子氣、Novaldex®、Novantrone®、體抑素胜肽 (Octreotide)、醋酸體抑素胜肽、Oncospar®、Oncovin®、Ontak®、Onxal™、奧普瑞白介素 (Oprelvekin)、Orapred®、Orasone®、奧沙利鉑 (Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、蛋白結合型太平洋紫杉醇、帕米膦酸鹽 (Pamidronate)、帕尼單株抗體 (panitumumab)、Panretin®、Paraplatin®、Pediapred®、PEG干擾素、培門冬酶 (Pegaspargase)、培非司亭 (Pegfilgrastim)、PEG-INTRON™、PEG-L-天門冬醯胺酶、培美曲塞 (PEMETREXED)、噴司他汀

(Pentostatin) 、 苯 丙 胺 酸 氮 芥 、 Platinol® 、 Platinol-AQ® 、 潑 尼 松 龍 (Prednisolone) 、 潑 尼 松 (Prednisone) 、 Prelone® 、 丙 卡 巴 肼 (Procarbazine) 、 PROCRIT® 、 Proleukin® 、 具 有 卡 莫 司 汀 (Carmustine) 植 入 物 Purinethol® 之 普 利 司 盤 (Prolifeprospan) 20 、 雷 洛 昔 芬 (Raloxifene) 、 Revlimid® 、 Rheumatrex® 、 Rituxan® 、 利 妥 昔 單 株 抗 體 (rituximab) 、 Roferon-A® (干 擾 素 α -2a) 、 Rubex® 、 鹽 酸 紅 比 黴 素 (Rubidomycin) 、 善 得 定 (Sandostatin®) 、 善 得 定 長 效 緩 釋 注 射 劑 (Sandostatin LAR®) 、 沙 格 司 亭 (Sargramostim) 、 Solu-Cortef® 、 Solu-Medrol® 、 索 拉 非 尼 (Sorafenib) 、 SPRYCEL™ 、 STI-571 、 鏈 佐 星 (Streptozocin) 、 SU11248 、 舒 尼 替 尼 (Sunitinib) 、 Sutent® 、 泰 莫 西 芬 (Tamoxifen) 、 Tarceva® 、 Targretin® 、 Taxol® 、 Taxotere® 、 Temodar® 、 替 莫 唑 胺 (Temozolomide) 、 泰 西 羅 莫 司 (Temsilolimus) 、 替 尼 泊 苷 (teniposide) 、 TESPAA 、 沙 利 竇 邁 (Thalidomide) 、 Thalomid® 、 TheraCys® 、 硫 烏 嘌 呤 、 硫 烏 嘌 呤 Tabloid® 、 硫 代 磷 醯 胺 、 Thioplex® 、 噻 替 哌 (Thiotepa) 、 TICE® 、 Toposar® 、 托 泊 替 康 (topotecan) 、 托 瑞 米 芬 (Toremifene) 、 Torisel® 、 托 西 莫 單 株 抗 體 (Tositumomab) 、 曲 妥 珠 單 株 抗 體 (trastuzumab) 、 Treanda® 、 維 生 素 A 酸 (Tretinoin) 、 Trexall™ 、 Trisenox® 、 TSPA 、 TYKERB® 、 VCR 、

Vectibix™、Velban®、Velcade®、VePesid®、Vesanoid®、Viadur™、Vidaza®、長春花鹼、硫酸長春花鹼、VincasarPfs®、長春新鹼、長春瑞濱(vinorelbine)、酒石酸長春瑞濱、VLB、VM-26、伏立諾他(Vorinostat)、VP-16、Vumon®、Xeloda®、Zanosar®、Zevalin™、Zinecard®、Zoladex®、唑來膦酸(Zoledronicacid)、容立莎(Zolinza)、Zometa®。

【0299】可提供嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或組成物的多次劑量。該等劑量中之一或多者或各者可伴隨著另一治療劑而同時或循序投藥。

【0300】在多次劑量之間可間隔一預定的時間，該時間間隔可選自下列中之一者：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或31天，或者1、2、3、4、5或6個月。舉例而言，可每7天、14天、21天或28天(加減3天、2天或1天)投予劑量。

癌症

【0301】在一些實施例中，如本發明之待治療或預防的疾病或疾患係一癌症。在不同的癌症中，GPC3的表現皆上調。因此，待治療或預防的疾病或疾患可為其中GPC3的表現上調之一癌症。

【0302】在不同的癌症中，EpCAM的表現皆上調。因此，待治療或預防的疾病或疾患可為其中EpCAM的表現上調之一癌症。

【0303】一癌症可為任何非所欲的細胞增生(或藉由非所欲的細胞增生而表現出來之任何疾病)、贅生物或腫瘤，或者發生非所欲的細胞增生、贅生物或腫瘤之風險或傾向升高。癌症可為良性或惡性，及可為原發性或繼發性(轉移性)。贅生物或腫瘤可為任何異常生長或增生的細胞，及可位於任何組織。該等組織的實例包括腎上腺、腎上腺髓質、肛門、闌尾、膀胱、血液、骨、骨髓、腦、乳房、盲腸、中樞神經系統(包括或不包括腦)、小腦、子宮頸、結腸、十二指腸、子宮內膜、上皮細胞(如腎上皮細胞)、膽囊、食道、神經膠細胞、心臟、迴腸、空腸、腎、淚腺、喉、肝、肺、淋巴、淋巴結、淋巴母細胞、上頷骨、縱膈、腸繫膜、子宮肌層、鼻咽、網膜、口腔、卵巢、胰臟、腮腺、周邊神經系統、腹膜、胸膜、攝護腺、唾液腺、乙狀結腸、皮膚、小腸、軟組織、脾、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、舌、扁桃腺、氣管、子宮、陰門、白血球。

【0304】待治療的腫瘤可為神經系統或非神經系統腫瘤。神經系統腫瘤可源自中樞或周邊神經系統，如神經膠瘤、神經管胚細胞瘤、腦脊髓膜瘤、神經纖維瘤、室管膜瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、星狀細胞瘤及寡樹突神經膠細胞瘤。非神經系統癌症/腫瘤可源自其他任何非神經組織，其實例包括黑色素瘤、惡性間皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、何杰金氏(Hodgkin)淋巴瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性髓球

性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝細胞瘤、表皮樣瘤、攝護腺癌、乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、胰臟癌、胸腺癌、NSCLC、血液系統癌症及肉瘤。

【0305】在一些實施例中，如本發明之待治療/預防的癌症可為一種肝癌/肝臟癌症(如肝細胞癌、肝母細胞瘤)。該肝癌可表現或過度表現GPC3。該肝癌可表現或過度表現EpCAM。

【0306】在一些實施例中，如本發明之待治療/預防的癌症可為一種肺癌(如非小細胞肺癌(NSCLC))。該肺癌可表現或過度表現GPC3。該肺癌可表現或過度表現EpCAM。

【0307】在一些實施例中，該癌症係表現標的蛋白的一種癌症(如一種表現GPC3的癌症)，而嵌合抗原受體的抗原結合域對該標的蛋白具特異性。可藉由嫺熟技術人員所熟知的任何適宜方式，測定表現一標的蛋白之一癌症。可藉由檢測標的蛋白之表現，而辨識出表現該標的蛋白之一癌症。在一些實施例中，癌症係過度表現標的蛋白。藉由檢測一標的蛋白的表現位準，當其高於當量非癌症細胞/非腫瘤組織中的標的蛋白表現位準時，即可判定該標的蛋白的過度表現。

【0308】表現作用可為基因表現作用或蛋白表現作用。例如可藉由檢測編碼相關標的蛋白之mRNA，如藉由定量式即時PCR(qRT-PCR)，而測定基因表現作用。

例如可藉由檢測標的蛋白，如藉由抗體式方法，例如藉由西方印漬術、免疫組織化學法、免疫細胞化學法、流動式細胞測量術或ELISA，而測定蛋白表現作用。

【0309】在一些實施例中，可基於例如從該個體所獲得的一樣本中檢測出表現該標的蛋白或過度表現該標的蛋白的一癌症，而選擇一病患進行如本發明之治療。

【0310】在一些實施例中，標的蛋白為GPC3，而該癌症可能表現或過度表現GPC3。可能表現GPC3的癌症係包括黑色素瘤、卵巢透明細胞癌、卵黃囊腫瘤、神經母細胞瘤、肝母細胞瘤及威爾姆斯氏(Wilm)腫瘤細胞(Ho等人於2011年期刊“Eur J Cancer”第47(3)卷第333-338頁乙文)。

【0311】在一些實施例中，標的蛋白為EpCAM，而該癌症可能表現或過度表現EpCAM。可能表現EpCAM的癌症係包括上皮細胞癌症、乳癌、卵巢癌、胰臟惡性腫瘤、尿路上皮惡性腫瘤、胃癌、食道惡性腫瘤、結腸直腸惡性腫瘤、肝細胞癌及膽囊惡性腫瘤。

過繼性轉移

【0312】在本發明的實施例中，一種治療或預防性方法可包括免疫細胞如T細胞的過繼性轉移。過繼性T細胞轉移一般係指從一個體獲得T細胞之一種方法，典型藉由抽取一血液樣本及將其中的T細胞分離出來。然後通常以某種方式處理或改變T細胞，選擇性地進行擴增，然後投予至同一個體或不同個體中。該項治療的目標典型在於

將具有特定所欲特徵的T細胞群體提供給該個體，或者增加該個體中具有該等特徵的T細胞之頻率。嵌合抗原受體-T細胞之過繼性轉移係例如述於Kalos與June於2013年期刊“Immunity”第39(1)卷第49-60頁乙文中，其在此完整併入本案以為參考資料。

【0313】在本發明中，進行過繼性轉移之目標係將標的蛋白反應性T細胞導入一個體中，或增加其頻率，尤其是標的蛋白反應性CD8陽性T細胞及/或CD4陽性T細胞。

【0314】因此，本發明提供在一個體中治療或預防一疾病或疾患之一種方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)改造該至少一個T細胞，使其表現或包含如本發明之一嵌合抗原受體或核酸，

(c)選擇性地擴增該經改造的至少一個T細胞，及

(d)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【0315】在一些實施例中，從其中分離出T細胞之個體，即為投予該經改造的T細胞之個體(即所過繼性轉移的T細胞係自體同源的T細胞)。在一些實施例中，從其中分離出T細胞之個體，係不同於投予該經改造的T細胞之個體(即所過繼性轉移的T細胞係同種異體的T細胞)。

【0316】可依據嫻熟技術人員熟知之方法，進行如本發明改造的至少一個T細胞之改造作用。該改造作用可包括供永久或暫時表現所轉移核酸之核酸轉移作用。

【0317】可使用任何適宜的基因工程改造平臺，進行如本發明之T細胞改造。適用於改造T細胞之方法係包括使用基因工程改造平臺，諸如 γ 逆轉錄病毒載體、慢病毒載體、腺病毒載體、DNA轉染作用、轉位子式基因遞送及RNA轉染作用，例如Maus等人於2014年期刊“Annu Rev Immunol”第32卷第189-225頁乙文中所述，其在上文中併入本案以為參考資料。

【0318】在一些實施例中，該方法可包括下列一或多個步驟：從一個體採取一血液樣本；從該血液樣本分離及/或擴增至少一個T細胞；在試管內或離體的細胞培養中培養該至少一個T細胞；將如本發明之一嵌合抗原受體、核酸或載體導入該至少一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞；擴增該至少一個經改造的T細胞，收集該至少一個經改造的T細胞；將該經改造的T細胞與一佐劑、稀釋劑或載劑混合；對於一個體投予該經改造的T細胞。

【0319】在一些實施例中，如其中該嵌合抗原受體係包含一化學誘導性二聚化域之實施例，該等方法可另外包括用適當的二聚化誘導劑處理該經改造的T細胞。在一些實施例中，可藉由對於培養中之經改造的T細胞投予該誘導劑，而在試管內或離體情況下進行該項處理。在一些實施例中，可藉由對於已投予如本發明之經改造的T細胞之一個體投予該誘導劑，而在活體內進行該項處理。按這種方式，可在試管內/離體及/或在活體內，刺激包含如本

發明的嵌合抗原受體之經改造的T細胞而使其增生，及從而擴增。

【0320】嫻熟技術人員可判定適用於本發明之標的蛋白反應性嵌合抗原受體-T細胞的過繼性轉移所用之試劑與程序，例如藉由參考Dai等人於2016年期刊“J Nat Cancer Inst”第108(7)卷第dju439頁乙文，其在此完整併入本案以為參考資料。

【0321】就一相關方面而言，本發明提供用於製備經改造的T細胞之一種方法，該方法包括將如本發明之一嵌合抗原受體、核酸或載體導入一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞。該方法較佳在試管內或離體進行。

【0322】就一方面而言，本發明提供在一個體中治療或預防一疾病或疾患之一種方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)將如本發明所分離的核酸或載體導入該至少一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞；及

(c)對於該個體投予至少一個經改造的T細胞。

【0323】在本發明的實施例中，該個體係較佳為人類個體。在一些實施例中，待如本申請案所述之本發明的一治療性或預防性方法治療之個體，係已罹患一疾病或疾患或具有罹患風險之一個體，而該疾病或疾患的特徵在於表現標的蛋白或者標的蛋白的表現作用上調。在一些實施例中，待治療的個體係已罹患一癌症或具有罹患風險之一個體，如表現該標的蛋白之一癌症，或其中該標的蛋白的

表現作用上調之一癌症。

【0324】在本發明的實施例中，可基於該等疾病/疾患標記之特徵分析，如標的蛋白之表現，而選擇一個體進行該等方法之治療。一個體可能已診斷出患有需要治療的一疾病或疾患，或者疑似患有該疾病或疾患。

【0325】在一些實施例中，該方法另外包括用於治療或預防一疾病或疾患之治療性或預防性介入處置，如化學療法、免疫療法、放射線療法、外科手術、疫苗接種及/或荷爾蒙療法。在一些實施例中，該方法另外包括用於治療或預防一癌症之治療性或預防性介入處置，該癌症係一種肝癌，諸如肝細胞癌。

個體

【0326】待如本發明治療的個體可為任何動物或人類。該個體較佳為哺乳類動物，更佳為人類。該個體可為人類以外的哺乳類動物，但更佳為人類。該個體可為雄性或雌性。該個體可為一病患。該個體可能已診斷出患有需要治療的一疾病或病況，或疑似患有該疾病或病況，或具有罹患該疾病或病況之風險。

本發明之編號聲明

【0327】下列編號段落(簡稱為para)係說明本發明的特定方面與實施例：

1.一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一樞紐區、一跨膜域及一傳訊域；

其中該樞紐區所包含或由其所組成之一胺基酸序列係

身為或衍生自人類IgG1樞紐區，及

其中該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD8 α 的跨膜域。

【0328】2.如段落1之嵌合抗原受體，其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列之序列一致性係至少80%；及其中該跨膜域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：11的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0329】3.一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一跨膜域、一傳訊域及一誘導性二聚化域。

【0330】4.如段落3之嵌合抗原受體，其中該二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自F36V-FKBP的胺基酸序列。

【0331】5.如段落1至4中任一段落之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體所包含的一個二聚化域係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0332】6.一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含：一GPC3結合域、一跨膜域及一傳訊域；其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自CD226的細胞內域。

【0333】 7.如段落1至6中任一段落之嵌合抗原受體，其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：16的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0334】 8.如段落1至7中任一段落之嵌合抗原受體，其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域。

【0335】 9.如段落1至8中任一段落之嵌合抗原受體，其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域。

【0336】 10.如段落1至9中任一段落之嵌合抗原受體，其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0337】 11.如段落1至10中任一段落之嵌合抗原受體，其中該傳訊域所包含的一種共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：18的胺基酸序列之序列一致性係至少80%。

【0338】 12.一種可與GPC3結合之一嵌合抗原受體(CAR)，其係如表1所示之A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L或M中任一項。

【0339】 13.一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體

(CAR)，其包含一胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：38、39、40、22、23、41、42、24、25、26、27、28或29的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0340】14.一種可與GPC3結合之嵌合抗原受體(CAR)，其包含一胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成，而該胺基酸序列與序列辨識編號：43、44、45、30、31、46、47、32、33、34、35、36或37的胺基酸序列之序列一致性係至少60%。

【0341】15.一種編碼如段落1至14中任一段落的嵌合抗原受體(CAR)之核酸。

【0342】16.一種載體，其包含如段落15之核酸。

【0343】17.一種細胞，其包含如段落1至14中任一段落之嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之核酸或如段落16之載體。

【0344】18.一種用於產生一細胞之方法及該細胞係表現可與GPC3結合之一嵌合抗原受體(CAR)，該方法包括將如段落15之一核酸或如段落16之一載體導入一細胞中，及在適合該細胞表現該核酸或載體的條件下培養細胞。

【0345】19.一種細胞，其係藉由如段落18之方法獲得或可藉由如段落18之方法獲得。

【0346】20.一種藥學組成物，其包含如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核

酸、如段落16之一載體或如段落17或段落19之一細胞及一種藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑。

【0347】21.如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核酸、如段落16之一載體、如段落17或段落19之一細胞或如段落20之一藥學組成物，供用於一種治療或預防一疾病或疾患之方法中。

【0348】22.如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核酸、如段落16之一載體、如段落17或段落19之一細胞或如段落20之一藥學組成物在製造用於治療或預防一疾病或疾患的一藥物之用途。

【0349】23.一種治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括對於一個體投予一治療或預防有效量之如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核酸、如段落16之一載體、如段落17或段落19之一細胞或如段落20之一藥學組成物。

【0350】24.一種在一個體中治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)改造該至少一個T細胞，使其表現或包含如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核酸或如段落16之一載體，及；

(c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【0351】25.一種在一個體中治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括：

- (a)從一個體分離出至少一個T細胞；
- (b)將如段落15之一核酸或如段落16之一載體導入該至少一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞；及
- (c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【0352】 26.如段落21供使用之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物、如段落22之用途或如段落23至25中任一段落之方法，其中該疾病或疾患係一種表現GPC3的癌症。

【0353】 27.如段落26之供使用的嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物、其用途或方法，其中該表現GPC3的癌症係一種肝細胞癌。

【0354】 28.一種部件套組，其包含一預定量之如段落1至14中任一段落之一嵌合抗原受體(CAR)、如段落15之一核酸、如段落16之一載體、如段落17或段落19之一細胞或如段落20之一藥學組成物。

序列

序列辨識編號：	說明	序列
1	GC33 重鏈可變區序列	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRF YSYTYWGQGTLVTVSA
2	GC33 重鏈-互補決定區 1	DYEMH
3	GC33 重鏈-互補決定區 2	ALDPKTGDTAYSQKFKG
4	GC33 重鏈-互補決定區 3	FYSYTY
5	GC33 輕鏈可變區序列	DVVMQTQPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNG NTYLHWYLGKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPT

		FGSGTKLEIK
6	GC33 輕鏈-互補 決定區 1	RSSQSLVHSNGNTYLH
7	GC33 輕鏈-互補 決定區 2	KVSNRFS
8	GC33 輕鏈-互補 決定區 3	SQNTHVPPT
9	GC33 scFv	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYE MHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK GKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRF YSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSD VVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHVPPTF GSGTKLEIK
10	CD28 跨膜域	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII
11	CD8α 跨膜域	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
12	ITAM 基序	YXXL/I X = 任何胺基酸
13	ITAM 基序	YXXL/I(X) ₆₋₈ YXXL/I X = 任何胺基酸
14	CD3-ζ 細胞內域	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQUALPPR

15	人類 CD226；全 球蛋白資源資料 庫(Uniprot) Q15762 (CD226_人類)	MDYPTLLLALLHVYRALCEEVLWHTSVPPFAENMSLE CVYPSMGILTQVEWFKIGTQQDSIAIFSPTHGMVIRKP YAERVYFLNSTMASNNMTLFFRNAEEDDVGYYSCL YTPQGTWQKVIQVVQSDSFEAAVPSNSHIVSEPGKN VTLTCQPQMTWPVQAVRWEKIQPRQIDLLTYCNLVH GRNFTSKFPRQIVSNCSHGRWSVIVIPDVTVSDGLY RCYLQASAGENETFVMRLTVAEGKTDNQYTLFVAGG TVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQK APNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRP KTRV
16	CD226 細胞內域 (全球蛋白資源資 料庫 Q15762 之 胺基酸位置 271 至 336)	IVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQ PTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
17	CD28 細胞內域	FWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPP RDFAAYS
18	4-1BB 細胞內域	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCEL
19	人類 IgG1 樞紐區	EPKSCDKTHTCPPCP

20	F36V-FKBP 二聚化序列	GVQVETISPGDGRFTFPRKGQTCVVHYTGMLEDGKKV DSSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQR AKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE
21	人類 Ig 重鏈訊號序列	MDWIWRILFLVGAATGAHS
22	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/CD226/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTSLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIF LNRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTN QSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
23	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/F36V-FKBP/CD226/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTSLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRFTFPRKGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSS RDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRRAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLN RRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQ SMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

24	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/CD226/CD28/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTSLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIF LNRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTN QSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLL HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR
25	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD8α TMD/F36V-FKBP/CD226/CD28/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTSLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRFTFPRKGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSS RDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRRAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLN RRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQ

		MDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLS DYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR
26	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/4- 1BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIF LNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTN QSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKGGRKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
27	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/41B B/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRFTFPRGQTCVVHYTGMLDGGKVDSS RDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGRQAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLN RRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQS MDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKGGRKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

28	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/C D28/4-1BB/CD 3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNIVIF LNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTN QSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRL HSDYMNMTTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRG RKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
29	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/CD2 8/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRFTFPRGQTCVVHYTGMLDGGKVDSS RDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGRQAKL

		TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEIVIFLN RRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQS MDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLS DYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL D KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
30	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/C D3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRERRDLFTESWD TQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFS RRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
31	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/CD3 ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPRGQT CVVHYTG MLEDGKKVDSSRDRNKPFK FMLGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATGHPGIIP HATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRERRDLFTESWDT QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSR RPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
32	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/C D28/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRERRDLFTESWD TQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFS RRPKTRVFWVRSKRSRLLS DYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR
33	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/CD2 8/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTFPRGQT CVVHYTG MLEDGKKVDSSRDRNKPFK FMLGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATGHPGIIP

		HATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDT QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSR RPKTRVFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKH QPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQUALPPR
34	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/4- 1BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTSLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTGS VLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWD TQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFS RRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALPPR
35	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/41B B/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTSLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTPFKRGQT CVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFM LGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIAYGATGHPGIIPP HATLVFDVELLKLEIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDT QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSR RPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQUALPPR
36	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD226/C D28/4-1BB/CD 3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTSLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWD TQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFS RRPKTRVFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
37	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD226/CD2 8/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTSLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTPFKRGQT CVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFM LGKQEVIR

		GWEEGVAQMSVVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPP HATLVFDVELLKLEIVIFLNRERRRRERRDLFTESWDT QKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSR RPKTRVFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
38	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/F36V-FK BP/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIGVQVETI SPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVVGQRAKLTISPD YAYGATGHPGIIPPATLVFDVELLKLEKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
39	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/41BB/CD 3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKG RKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR

40	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSS RDRNKPFGKQEVIRGWEEGVAQMSVVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPATLVFDVELLKLEKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
41	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD28/CD 3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHVPPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNFWV RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF

		AA YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
42	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD28/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLPKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNGVQ VETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSS RDRNKPFKFM LGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEFWVRS KRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQVLPKPGFAA YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
43	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/F36V-FK BP/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLPKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGVL ACYSLLVTVAFIIGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVV HYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFM LGKQEVIRGW EEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHAT LVFDVELLKLEKRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR

44	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/41BB/CD 3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLPKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
45	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWYLPKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTPFKRGQT CVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFM LGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIP

		HATLVFDVELLKLEKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
46	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/CD28/CD 3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGD TAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPTLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNFWVR SKRSRLLHSDYMNMT RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
47	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD8α TMD/F36V-FK BP/CD28/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGD TAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPTLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNGVQVETISPGDGRTPFKRGQT CVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFK FMLGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATGHPGIIPP HATLVFDVELLKLEFWVR SKRSRLLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGK PRKPNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
48	3-17I 重鏈可變 區序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGGGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGT LVTV

49	3-17I 重鏈-互補 決定區 1	SYAIS
50	3-17I 重鏈-互補 決定區 2	GIIPFGTANYAQKFQG
51	3-17I 重鏈-互補 決定區 3	GLLWNY
52	3-17I 輕鏈可變 區序列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEIK
53	3-17I 輕鏈-互補 決定區 1	RASQSVSSNLA
54	3-17I 輕鏈-互補 決定區 2	GASTTAS
55	3-17I 輕鏈-互補	QQYNNWPPAYT

	決定區 3	
56	3-17I scFv	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGT LVTVSSKLSGSASAPKLEEGEFSEARVEIVMTQSPAT LSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLI IYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISLQSEDAV YYCQQYNWPPAYTFGQGGTKLEIK
57	CD226 TMD	GGTVLLLLFVISITTHIVIFL
58	CD226 ICD v1	NRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQ SMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
59	CD226 ICD v2	FLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPT NQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
60	CD226 TMD	GGTVLLLLFVISITTHIVIFL
61	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
62	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAP NNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKT RV
63	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/41BB/CD 3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
64	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIINRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNN YRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV KRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE

		GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
65	hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS N R FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLV VVG GVLACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
66	hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v1/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS N R FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLV VVG GVLACYSLLVTVAFIINRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

67	hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS N R FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLV VVG GVLACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
68	hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD28 ICD/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS N R FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLV VVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKR S RLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR

		KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
69	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/ CD28 ICD/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPD PKFWVLVVGVL ACYSLLVTVAFIINRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNN YRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVF WVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
70	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/ CD28 ICD/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPD PKFWVLVVGVL ACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAP NNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKT RVFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA PPRDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR

71	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/CD226 ICD v1/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPD PKFWVLVVGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYPYAPPRDFAAYRSNRRRRRRERRDLFTESW DTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTF SRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
72	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPD PKFWVLVVGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAP

		AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
73	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIINRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNN YRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVF WVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPR DFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALPPR
74	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRERRDLFTESWDTQKAP NNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKT RVFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA PPRDFAAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQUALPPR

75	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPG PTRKHYPYAPPRDFAAYRSNRERRRERRDLFTESW DTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTF SRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALPPR
76	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLVFVSI TTIIVIFLNRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRK

		KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
77	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGGLEWMGGIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGLLWNYWGQGTLLTVSSKLSGSASAPKLE EGEFSEARVEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSAS GSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQ GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISI TTIIVIFLNRERRRDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
78	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/ CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGGLEWMGGIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGLLWNYWGQGTLLTVSSKLSGSASAPKLE EGEFSEARVEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSAS GSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQ GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISI TTIIVIFLNRERRRDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
79	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGGLEWMGGIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGLLWNYWGQGTLLTVSSKLSGSASAPKLE EGEFSEARVEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSAS GSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQ GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISI TTIIVIFLNRERRRDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
80	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIRVKFRSR ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
81	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFLNRERRR RERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
82	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP

	TMD/41BB/CD 3ζ	VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
83	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIINRRRRRE RRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTRE DIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
84	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFLNRRRR RERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDT REDIYVNYPTFSRRPKTRVKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

85	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIINRRRRRE RRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTRE DIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
86	scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATL TADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWG QGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFLNRRRR RERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDT REDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRR NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

87	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD28 ICD/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGGTTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
88	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v1/CD28 ICD/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGGTTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIINRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
89	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2/CD28 ICD/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGGTTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
90	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD28 ICD/CD226 ICD v1/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGGTTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSNRNRERRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
91	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD28 ICD/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGGTTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD

		KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
92	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v1/CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIINRRRRRERDRLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLHSDYMNMPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
93	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2/CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFLNRRRRRERRDRLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

94	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/CD28 ICD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSNRRRRRRERRDRLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDIYVNYPTFSRRPKTRVKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
95	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHTVPPTFGSGTKLEIKPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTDREDIYVNYPTFSRRPKTRVKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

		EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
96	scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGT LVTVSSKLSGSASAPKLEEGEFSEARVEIVMTQSPAT LSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLI IYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISLQSEDFAV YYCQQYNWPPAYTFGQGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRERRDLF TESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVN YPTFSRRPKTRV
97	scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/ CD3ζ	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGT LVTVSSKLSGSASAPKLEEGEFSEARVEIVMTQSPAT LSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLI IYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISLQSEDFAV YYCQQYNWPPAYTFGQGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
98	scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/CD3ζ	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGT LVTVSSKLSGSASAPKLEEGEFSEARVEIVMTQSPAT LSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLI IYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISLQSEDFAV YYCQQYNWPPAYTFGQGTKLEIKEPKSCDKTHTCP PCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRERRDLF TESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVN YPTFSRRPKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR

99	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAAGTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAAGTCAAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAT GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTCGGATCGGGAACAAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAAGCCACA CTTGCCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGC TGGTGGTGGTTCGGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTC TGCTGGTGACCGTGGCCTTCATCATCCGCGTGAAGT TCAGCCGGAGCGCTGATGCCCTGCATACCAGCAG
----	--	---

		GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACCTGGAACCTTGG ACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAA GAGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCCAGA CGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCT CCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGA TCGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGG CCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGACCGCTA CCAAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCA CTGCCGCCACGCTGAACGCGT
100	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/CD226 ICD v2	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTACGCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAT GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACTTGTCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGC TGGTGGTGGTTCGGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTC TGCTGGTGACCGTGGCATTATTATCTTCTCTGAACA GAAGGAGGCGCGGGAGCGGCGCGCAGCTGTTCACT GAATCCTGGGACACCCAGAAGGCCCCCAACAATA CAGGTCCCCTATCTCAACCTCCCAACCCACCAACCA GAGCATGGACGATACTCGCGAGGACATCTACGTGA ACTACCCCACTTTCTCCCGGCGGCCTAAGACACGG GTGTGAACGCGT
101	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/41BB/CD 3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGAGCT GCCACCGGTGCACATTCGAGGTGCAGTTGCAGAGTCG GGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTTCCGTGAAGCTT AGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTTACCGACTACGAG ATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCCGTGCACGGTCTGAAG TGGATTGGGGCCCTGGATCCCAAGACCGGCGATACTGCG TACTCACAGAAGTTCAAGGGAAGGCCACGCTCACTGCG GACAAATCGTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAG CCTGACTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCG CTTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGGT GACTGTGTACAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGAG GATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCATGACCCAG ACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGGTGACCAAGCC TCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTCACTGGTCCACAGC AACGGCAACACCTATCTGCATTGGTACCTCCAGAAGCCG GGACAATCCCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGTGTCCAAC CGTTTCAGCGGAGTGCCGGATCGATTCTCAGGGTCGGGT TCGGGAACCGACTTACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGA GCCGAGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACC CACGTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGAG ATCAAGGAGCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACACTTG CCCACCTTGCCCGGATCCAAAGTTCTGGGTGCTGGTGGT GGTCGGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTCTGCTGGTGAC CGTGGCCTTTATAATCAAGCGCGGTTCGGAAGAAGGCTGT GTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCCCTGTGCAGAC CACACAGGAAGAGGATGGCTGCTCCTGCCGCTTCCCGGA GGAAGAGGAGGGCGGATGCGAACTGCGCGTGAAGTTCA GCCGGAGCGCTGATGCCCTGCATACCAAGGAGGCGAG AACCAGCTCTACAACGAACCTGAACCTTGGACGGCGGGA GGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAAGAGGCCGCGACC

		CAGAAATGGGCGGGGAAGCCCAGACGCAAGAATCCTCAG GAGGGACTGTACAACGAGCTCCAGAAAGACAAGATGGC CGAAGCGTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGGGAAACGGA GAAGGGGAAAGGGCCATGACGGATTGTACCAGGGCCTG TCGACCGCTACCAAAGACACCTACGACGCCCTCCATATG CAAGCACTGCCGCCACGCTGAACGCGT
102	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGAGCT GCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCAGCAGTCG GGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTTCCGTGAAGCTT AGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTTACCGACTACGAG ATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCCGTGCACGGTCTGAAG TGGATTGGGGCCCTGGATCCCAAGACCGCGTACTATGCG TACTCACAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCG GACAAATCGTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAG CCTGACTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCG CTTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGGT GACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGAG GATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTTCATGACCCAG ACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGGTGACCAAGCC TCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTCACTGGTCCACAGC AACGGCAACACCTATCTGCAATTGGTACCTCAGAAGCCG GGACAATCCCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGTGTCCAAC CGGTTTCAGCGGAGTGCCGGATCGATTCTCAGGGTCGGGT TCGGGAACCGACTTCACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAA GCCGAGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACC CACGTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGAG ATCAAGGAGCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACACTTG CCCACCTTGTCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGCTGGTGGT GGTCGGGGGAGTCTCGCCTGCTACTCTCTGCTGGTGAC CGTGGCATTATTATCAACAGAAGGAGGCGCCGGGAGC GGCGCGACCTGTTCACTGAATCCTGGGACACCCAGAAGG CCCCCAACAACCTACAGGTCCCCTATCTCAACCTCCCAAC CCACCAACCAGAGCATGGACGATACTCGCGAGGACATCT ACGTGAACCTACCCCACTTTCTCCCGCGCGCTAAGACCC GCGTGAAGCGCGGTCTGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTCA AGCAGCCCTTCATGCGGCCTGTGCAGACCACACAGGAAG AGGATGGCTGCTCCTGCCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAG GGCGGATGCGAACTGCGCGTGAAGTTTCAGCCGGAGCGC TGATGCCCCCTGCATACCAGCAGGGGCGAGAACCAGCTCTA CAACGAACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATG TGCTGGATAAGCGAAGAGGCCGCGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCCCAGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTA CAACGAGCTCCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACA GCGAGATCGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAG GGCCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGACCGCTACC AAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCG CCTAGATGAACGCGT
103	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/41BB/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCCGCTACATGGAACCTCAGGAGCCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTTCAT GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAAGT ACTGGTCCACGCAACGCAACACCTATCTGTCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTCGGGAACCG ACTTCACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACTTGTCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGC TGGTGGTGGTCTGGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTC TGCTGGTGACCGTGGCATTATTATCTTCTCCTGAACA

		GAAGGAGGCGCCGGGAGCGGCGCGACCTGTTCACT GAATCCTGGGACACCCAGAAGGCCCCCAACAACTA CAGGTCCCCCTATCTCAACCTCCCAACCCACCAACCA GAGCATGGACGATACTCGCGAGGACATCTACGTGA ACTACCCCACTTTCTCCCGGCGGCCTAAGACCCGCG TGAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTC AAGCAGCCCTTCATGCGGCCTGTGCAGACCACACA GGAAGAGGATGGCTGCTCCTGCCGCTTCCCGGAGG AAGAGGAGGGCGGATGCGAACTGCGCGTGAAGTTC AGCCGGAGCGCTGATGCCCCCTGCATACCAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTGAACCTTGGAC GGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAAGA GGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCCAGACG CAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCTCC AGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGATC GGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAGGGGCC ATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGCGACCGCTACC AAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCACT GCCGCTAGATGAACGCGT
--	--	--

104	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAT GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTACGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTTTGGGTCT TGGTGGTGGTGGGAGGCGTCCTCGCCTGCTACAGC TTGCTCGTGACCGTTGCCTTCATCATCAACCGCAGG
-----	---	---

		CGGAGAAGGGAACGGCGCGACCTGTTCACTGAGTC ATGGGACACCCAGAAGGCCCCGAACAACCTACCGCT CCCCGATCTCCACCTCCCAACCGACTAATCAAAGC ATGGACGACACCAGGGAGGACATCTACGTGAACTA CCCTACTTTTCTCCCGCCGGCCTAAGACTCGGGTGCG CGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCTGATGCCCCCTGCAT ACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTG AACCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGA TAAGCGAAGAGGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGA AGCCCAGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGGACTGTAC AACGAGCTCCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTA CAGCGAGATCGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGG GGAAAGGGCCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTC GACCGCTACCAAAGACACCTACGACGCCCTCCATA TGCAAGCACTGCCGCCACGCTGATAG
--	--	---

105	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGAGCT GCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCAGCAGTCG GGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTTCCGTGAAGCTT AGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTTACCGACTACGAG ATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCCGTGCACGGTCTGAAG TGGATTGGGGCCCTGGATCCCAAGACCGGCGATACTGCG TACTCACAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCG GACAAATCGTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAG CCTGACTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCG CTTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGGT GACTGTGTCAGCCGGTGGAGGGCGGATCAGGGGGTGGAG GATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAATGACCCAG ACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGGTGACCAAGCC TCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAAGTCACTGGTCCACAGC AACGGCAACACCTATCTGCATTGGTACCTCCAGAAGCCG GGACAATCCCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGTGTCCAAC CGTTTCAGCGGAGTGCCGGATCGATTCTCAGGGTCGGGT TCGGGAACCGACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAA GCCGAGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACC CACGTGCCGCCTACATTCCGATCGGGAACCTAAGCTGGAG ATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACACTTG CCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGTTGGTCGT GGTCGGAGGCGTCCTCGCCTGCTACAGCCTGCTCGTGAC CGTGGCCTTCATCATCTTCCTGAACCGCAGGCGGAGAAG GGAACGGCGCGACCTGTTCACTGAGTCATGGGACACCCA GAAGGCCCGGAACAACCTACCGCTCCCCGATCTCCACCTC CCAACCGACTAATCAAAGCATGGACGACACCAGGGAGG ACATCTACGTGAACTACCCTACTTTCTCCCGCCGGCCTA AGACTCGGGTGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCTGATG CCCCTGATACCAAGCAGGGGCAGAACCAAGCTCTACAAG AACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTG
-----	---	---

		GATAAGCGAAGAGGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAA GCCCAGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGAGCTGTACAACG AGCTCCAGAAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAG ATCGGCATGAAGGGGGAAACGGAGAAGGGGAAAGGGCCA TGACGGATTGTACCAGGGCCTGTCGACCGCTACCAAAGA CACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCCACG CTGATAG
106	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGAGCT GCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCAGCAGTCG GGAGCCGAAGCTGGTCCGGCCTGGAGCTTCCGTGACGCTT AGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTTACCGACTACGAG ATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCCGTGCACGGTCTGAAG TGGATTGGGGCCCTGGATCCCAAGACCGGCGATACTGCG TACTCACAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCG GACAAATCGTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAG CCTGACTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCG CTTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGGT GACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGCTGGAG GATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTTCATGACCCAG ACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGGTGACCAAGCC TCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTCACTGGTCCACAGC AACGGCAACACCTATCTGCATTGGTACCTCCAGAAGCCG GGACAATCCCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGTGTCCAAC CGGTTTCAGCGGAGTGCCGGATCGATTCTCAGGGTCGGGT TCGGGAACCGACTTCACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAA GCCGAGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACC CACGTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACTAAGCTGGAG ATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACACTTG CCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTCTTGGTGGT CGTGGGAGGCGTCTCCTCGCCTGCTACAGCCTCCTCGTGAC CGTCGCCTTCATCATCTTCTGGGTGCGCTCCAAGCGCTC CAGACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCAAG ACGCCCAGGACCTACTAGGAAGCATTATCAACCTTATGC CCCGCCGAGAGACTTCGCGGCGTACCGGTCCCGCGTGAA GTTACAGCCGGAGCGCTGATGCCCTGCATCCAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACCTGAACCTTGGACGGC GGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAAGAGGCCGC GACCCAGAAATGGGCGGGAAAGCCCAGACGCAAGAATCC TCAGGAGGGACTGTACAACGAGCTCCAGAAGACAAGA TGGCCGAAGCGTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGGAA CGGAGAAGGGGAAAGGGCCATGACGGATTGTACCAGGG CCTGTGACCGCTACCAAAGACACCTACGACGCCCTCCA TATGCAAGCACTGCCGCCACGCTGATAG
107	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/ CD28 ICD/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAAGCTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTACAGCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTTCAT GACCCAGACCCCCTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTACGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTCGGGAACCG ACTTCACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTTTGGGTGT TGGTGGTTCGTGGGAGGCGTCTCCTCGCGTGCTACAGC CTCCTCGTGACCGTCGCCTTCATCATCACTCAGG CGGAGAAGGGAAACGGCGCGACCTGTTCACTGAGTC ATGGGACACCCAGAAGGCCCCGAACAACCTACCGCT CCCCGATCTCCACCTCCCAACCGACTAATCAAAGC

		ATGGACGACACCAGGGAGGACATCTACGTGAACTA CCCTACTTTCTCCCGCCGGCCTAAGACCCGCGTGTT CTGGGTGCGCTCCAAGCGCTCCAGACTGCTGCACA GCGACTACATGAACATGACCCCAAGACGCCCAGGA CCTACTAGGAAGCATTATCAACCTTATGCCCCGCCG AGAGACTTCGCGGCGTACCGGTCCC GCGTGAAGTT CAGCCGGAGCGCTGATGCCCCCTGCATACCAGCAGG GGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTGAACCTTGGA CGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAAG AGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCCAGAC GCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCTC CAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGAT CGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGGC CATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGCGACCGCTAC CAAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCAC TGCCGCCACGCTGATAG
--	--	--

108	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/ CD28 ICD/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAT GACCCAGACCCCCTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACTTTGCCCGGATCCGAAGTTTCTGGGTCT TGGTGGTGGTCGGAGGCGTCCTCGCTTGTTACAGCC TGCTCGTGACCGTTGCCTTCATCATCTTCCTGAACC GCAGGCGGAGAAGGGAACGGCGCGACCTGTTCACT GAGTCATGGGACACCCAGAAGGCCCCGAACAATA CCGCTCCCCGATCTCCACCTCCCAACCGACTAATCA
-----	--	---

		AAGCATGGACGACACCAGGGAGGACATCTACGTGA ACTACCCTACTTTCTCCCGCCGGCCTAAGACCCGCG TGTTCTGGGTGCGCTCCAAGCGCTCCAGACTGCTGC ACAGCGACTACATGAACATGACCCCAAGACGCCCA GGACCTACTAGGAAGCATTATCAACCTTATGCCCC GCCGAGAGACTTCGCGGCGTACCGGTCCCGCGTGA AGTTCAGCCGGAGCGCTGATGCCCCCTGCATACCA CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACCTGAACCT TGGACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGC GAAGAGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCC AGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGA GCTCCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCG AGATCGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAA GGGCCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGACCG CTACCAAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAA GCACTGCCGCCACGCTGATAG
--	--	---

109	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/CD226 ICD v1/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCA GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTACGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACTTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGT TGGTGGTCTGTGGGAGGCGTCCTCGCATGTTACTCCC TGCTGGTGAATGTGGCCTTCATCATTTTTTTGGGTGA GGTCCAAGCGGTTCGCGGCTGCTGCACTCCGACTAC ATGAACATGACCCCCAGAAGACCCGGTCTACACG GAAGCATTACCAACCCTACGCCCCCCCCGAGGGACT
-----	---	---

		TCGCCGCCTACCGGTCCAACCGCAGGCGGAGAAGG GAACGGCGCGACCTGTTCCTGAGTCATGGGACAC CCAGAAGGCCCCGAACAACCTACCGCTCCCCGATCT CCACCTCCCAACCGACTAATCAAAGCATGGACGAC ACCAGGGAGGACATCTACGTGAACTACCCTACTTT CTCCCGCCGGCCTAAGACCCGCGTGC GCGTGAAGT TCAGCCGGAGCGCTGATGCCCCCTGCATACCAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTGAACCTTGG ACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGCGAA GAGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCCAGA CGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCT CCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGA TCGGCATGAAGGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGG CCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGACCGCTA CCAAAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCA CTGCCGCCACGCTGATAG
--	--	--

110	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCA GACCCAGACCCCCTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGC TGGTGGTGGTTCGGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTC TGCTGGTGACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTGA GATCCAAGCGGTCTCGCCTGCTGCACAGCGACTAC ATGAACATGACCCCGCGCAGACCTGGCCCCGACTAG GAAGCACTACCAGCCCTACGCCCCCCCCCAGGGATT
-----	--	---

		TCGCCGCCTACAGATCCAAGCGCGGTTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCCT GTGCAGACCACACAGGAAGAGGATGGCTGCTCCTG CCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAGGGCGGATGCGAAC TGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCTGATGCCCCCT GCATACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGA ACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATGTGC TGGATAAGCGAAGAGGGCCGCGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCCAGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGACT GTACAACGAGCTCCAGAAAGACAAGATGGCCGAAG CGTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGGGGAACGGAGA AGGGGAAAGGGCCATGACGGATTGTACCAGGGCCT GTCGACCGCTACCAAAGACACCTACGACGCCCTCC ATATGCAAGCACTGCCGCCACGCTGATAG
--	--	---

111	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v1/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGACAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGC TTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTG GTGACTGTGTTCAGCCGGTGGAGGGCGGATCAGGGGG TGGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCA TGACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGG GTGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCAG TCACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCA TTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGC TCCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGA GTGCCGGATCGATTCTCAGGGGTCGGGTTTCGGGAAC CGACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAGCCG AGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCC ACGTGCCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTG GAGATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCA CACTTGCCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTTTGGGT GTTGGTGGTGGTTCGGAGGCGTCCTCGCATGCTATA GCCTGCTCGTGACCGTGGCCTTCATCATCAACCGCA GGCGGAGAAGGGAACGGCGCGACCTGTTCACTGAG TCATGGGACACCCAGAAGGCCCCGAACAACCTACCG CTCCCCGATCTCCACCTCCCAACCGACTAATCAAAG
-----	---	--

		CATGGACGACACCAGGGAGGACATCTACGTGAACT ACCCTACTTTCTCCCGCCGGCCTAAGACCCGCGTGT TCTGGGTGCGCTCCAAGCGCTCCAGACTGCTGCAC AGCGACTACATGAACATGACCCCAAGACGCCCAGG ACCTACTAGGAAGCATTATCAACCTTATGCCCCGCC GAGAGACTTCGCGGCGTATAGGTCCAAGCGCGGTC GGAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTC ATGCGGCCTGTGCAGACCACACAGGAAGAGGATGG CTGCTCCTGCCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAGGGCG GATGCGAACTGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCT GATGCCCCCTGCATACCAGCAGGGGCAGAACCACT CTACAACGAACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAAT ACGATGTGCTGGATAAGCGAAGAGGGCCGCGACCCA GAAATGGGCGGGGAAGCCCAGACGCAAGAATCCTCA GGAGGGACTGTACAACGAGCTCCAGAAAGACAAGA TGGCCGAAGCGTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGG GAACGGAGAAGGGGAAAGGGGCCATGACGGATTGTA CCAGGGCCTGTGCGACCGCTACCAAAGACACCTACG ACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCCACGCTGA TAG
--	--	--

112	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD226 ICD v2/ CD28 ICD/41BB/CD3 ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCGCGTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCCACCCGT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCAT GACCCAGACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACA CTTGCCCACCTTGCCCGGATCCGAAGTTCTGGGTCT TGGTGGTGGTCCGAGGCGTCCTCGCTTGCTACAGCC TGCTCGTGACCGTGGCCTTCATCATCTTCCTGAACC GCAGGCGGAGAAGGGAAACGGCGCGACCTGTTCACT GAGTCATGGGACACCCAGAAGGCCCCGAACAATA
-----	---	---

		CCGCTCCCCGATCTCCACCTCCCAACCGACTAATCA AAGCATGGACGACACCAGGGAGGACATCTACGTGA ACTACCCTACTTTCTCCCGCCGGCCTAAGACCCGCG TGTTCTGGGTGCGCTCCAAGCGCTCCAGACTGCTGC ACAGCGACTACATGAACATGACCCCAAGACGCCCA GGACCTACTAGGAAGCATTATCAACCTTATGCCCC GCCGAGAGACTTCGCGGCGTATAGGTCCAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCC TTCATGCGGCCTGTGCAGACCACACAGGAAGAGGA TGGCTGCTCCTGCCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAGG GCGGATGCGAACTGCGCGTGAAAGTTCAGCCGGAGC GCTGATGCCCCCTGCATACCAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTGAACCTTGGACGGCGGGAGG AATACGATGTGCTGGATAAGCGAAGAGGCCGCGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCCAGACGCAAGAATCC TCAGGAGGGACTGTACAACGAGCTCCAGAAAGACA AGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGATCGGCATGAAG GGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGGCCATGACGGAT TGTACCAGGGCCTGTCGACCGCTACCAAAGACACC TACGACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCCACG CTGATAG
--	--	---

113	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/ CD28 ICD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGA GCTGCCACCGGTGCACATTCGCAAGTGCAGTTGCA GCAGTCGGGAGCCGAACTGGTCCGGCCTGGAGCTT CCGTGAAGCTTAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTTACCGACTACGAGATGCACTGGGTCAAGCAGAC CCCCGTGCACGGTCTGAAGTGGATTGGGGCCCTGG ATCCCAAGACCGGCGATACTGCGTACTCACAGAAG TTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCGGACAAATC GTCCAGCACCCGCTACATGGAACCTCAGGAGCCTGA CTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCGCT TTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGG TGACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGT GGAGGATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTCA GACCCAGACCCCCTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGG TGACCAAGCCTCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTC ACTGGTCCACAGCAACGGCAACACCTATCTGCATT GGTACCTCCAGAAGCCGGGACAATCCCCCAAGCTC CTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTTCAGCGGAGT GCCGGATCGATTCTCAGGGTTCGGGTTTCGGGAACCG ACTTCACCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAAGCCGAG GATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACCCAC GTGCCGCCTACATTTCGGATCGGGAACCTAAGCTGGA GATCAAGGAGCCCCAAAAGCTGCGGACAAGACCCACA CTTGCCCACCTTGTCCGGATCCGAAGTTCTGGGTGC TGGTGGTGGTCCGGGGAGTGCTCGCCTGCTACTCTC TGCTGGTGACCGTGGCATTATTATCTTCTGGGTCC GCTCCAAACGGTCCCGGCTGCTGCACTCCGACTAC
-----	--	---

		ATGAACATGACCCCGAGACGGCCAGGACCGACTCG CAAGCACTACCAGCCGTACGCCCCACCGAGAGACT TCGCCGCATACCGCTCAAACAGAAGGAGGCGCCGG GAGCGGCGCGACCTGTTCACTGAATCCTGGGACAC CCAGAAGGCCCCCAACAACCTACAGGTCCCCTATCT CAACCTCCCAACCCACCAACCAGAGCATGGACGAT ACTCGCGAGGACATCTACGTGAACTACCCCACTTTC TCCCGGCGGCCTAAGACCCGCGTGAAAGCGCGGTCTG GAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCAT GCGGCCTGTGCAGACCACACAGGAAGAGGATGGCT GCTCCTGCCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAGGGCGGA TGCGAACTGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCTGA TGCCCCCTGCATACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAATAC GATGTGCTGGATAAGCGAAGAGGCCGCGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCCAGACGCAAGAATCCTCAGG AGGGACTGTACAACGAGCTCCAGAAAGACAAGATG GCCGAAGCGTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGGGA ACGGAGAAGGGGAAAGGGCCATGACGGATTGTACC AGGGCCTGTTCGACCGCTACCAAAGACACCTACGAC GCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCCTAGATGATA G
--	--	---

114	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/41BB/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGGATTTTGTTCCTTGTGGGAGCT GCCACCGGTGCACATTTCGCAAGTGCAGTTGCAGCAGTCG GGAGCCGAACCTGGTCCGGCCTGGAGCTTCCGTGAAGCTT AGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTTACCGACTACGAG ATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCGTGCACGGTCTGAAG TGGATTGGGGCCCTGGATCCCAAGACCGGCGATACTGCG TACTCACAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACGCTCACTGCG GACAAATCGTCCAGCACCGCGTGACATGGAACCTCAGGAG CCTGACTTCCGAGGATAGCGCAGTGTACTACTGCACCCCG CTTTTACTCCTACACTTACTGGGGACAGGGCACCTTGGT GACTGTGTCAGCCGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGAG GATCCGGGGGAGGAGGATCCGATGTGGTTCATGACCCAG ACCCCACTGTCCCTTCCCGTGTCCCTGGGTGACCAAGCC TCGATCAGCTGCAGATCCTCCCAGTCACTGGTCCACAGC AACGGCAACACCTATCTGCATTGGTACCTCCAGAAGCCG GGACAATCCCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGTGTCCAAC CGGTTCAAGCGGAGTGCCGGATCGATTCTCAGGGTCCGGT TCGGGAACCGACTTACCCCTTAAGATTTCCCGGGTGGAA GCCGAGGATCTCGGAGTGTACTTCTGCTCCCAAAATACC CACGTGCCGCCTACATTCCGATCGGGAACCTAAGCTGGAG ATCAAGGAGCCCAAAAGCTGCGACAAGACCCACACTTG CCCACCTTGTCCGGATCCGAAGGGGGGAACTGTGCTCCT CCTGCTGTTTCGTGATTTCGATCACGACCATTCATTGTGATC TTCCTGAACCGCCGGCGAAGACGCGAGCGGCGCGACCT GTTCACTGAATCCTGGGACACCCAGAAGGCCCCCAACAA CTACAGGTCCCCTATCTCAACCTCCCAACCCACCAACCA GAGCATGGACGATACTCGCGAGGACATCTACGTGAACCTA CCCCACTTTCTCCCGGCGGCCTAAGACCCGCGTGAAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTT
-----	---	--

		CATGCGGCCTGTGCAGACCACACAGGAAGAGGATGGCT GCTCCTGCCGCTTCCCGGAGGAAGAGGAGGGGCGGATGC GAACTGCGCGTGAAAGTTCAGCCGGAGCGCTGATGCCCCT GCATACCAGCAGGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACT GAACCTTGGACGCGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATA AGCGAAGAGGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCC AGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCT CCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCGAGATCG GCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGGCCATGAC GGATTGTACCAGGGCCTGTCGACCGCTACCAAAGACACC TACGACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCTAGATGA ACGCGT
115	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	ATGGACTGGATCTGGAGAATTTTGTTCCTTGTCCGTGCT GCCACTGGAGCCCCTCGCAAGTGCAGCTCGTGCACTCT GGAGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTCAAAGT GTCCTGCAAAGCCTCCGGGGGCACCTTTCAGCTCGTACGC AATCTCCTGGGTCCGCCAAGCGCCCGGACAGGGTCTGGA GTGGATGGGCGGGATTATCCCCATTTTCGGCACCGCCAA CTATGCTCAAAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATTACCGC GGACGAGTCAACCTCCACTGCGTACATGGAATCGTACCTC ACTTCGGTCCGAGGACACCGCCGTCTATTACTGTGCGCG GGGACTCCTGTGGAACACTGCGGGACAAGGCACCCCTCGT GACCGTGTCTCTGAAGCTGTCCGGGTCCGGCCAGCGCCCC CAAGTTGGAAGAGGGCGAATTCTCCGAGGCCCGGGTGG AAATCGTGATGACCCAGTCCCCGGCCACTCTCTCCGTGT CCCCGGGAGAAAGGGCGACCCTGTCATGCCGGGCCTCGC AATCCGTGTCTATCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGACAGGCGCCCCGCTGATTATCTACGGCGCCAGCA CCACCGCGAGCGGAATTCCGGCCCGGTTTTCCGCCTCCG GTTCCGGAACTGACTTCACGCTGACTATCAGCAGCCTGC AATCGGAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTATA ACAACCTGGCCCCCGGCTTACACGTTTGGCCAGGGAAC AGCTGGAGATCAAGGAGCCCCAAAGCTGCGACAAGACC CACACTTGCCCCACCTTGTCCGGACCCGAAGGGGGGAACC GTGCTCCTGCTGCTGTTTCGTGATCTCCATCACCACAATC ATCGTGATCTTCTCTGAACCGCCGGCGAAGACGCGAAAGA CGCGATCTGTTACCGAGTCATGGGACACCCAGAAAGGCC CCTAACAACTACAGAAGCCCGATCAGCACCAGCCAGCCT ACTAATCAGTCGATGGATGATACCCGCGAGGACATCTAC GTGAATTACCCAACCTTCTCCCGGCGGCCGAAAACCCGC GTGTGAACGCGT

116	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/ CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGAATTTTGTTCCTTGTCCGTGCT GCCACTGGAGCCCCTCGCAAGTGCAGCTCGTGCACTCT GGAGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTCAAAGT GTCCTGCAAAGCCTCCGGGGGCACCTTTCAGCTCGTACGC AATCTCCTGGGTCCGCCAAGCGCCCGGACAGGGTCTGGA GTGGATGGGCGGGATTATCCCCATTTTCGGCACCGCCAA CTATGCTCAAAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATTACCGC GGACGAGTCAACCTCCACTGCGTACATGGAAGTGAAGCTC ACTTCGGTCCGAGGACACCGCCGTCTATTACTGTGCGCG GGGACTCCTGTGGAACACTGCGGGACAAGGCACCCCTCGT GACCGTGTCTCTCGAAGCTGTCCGGGTCCGGCCAGCGCCC CAAGTTGGAAGAGGGCGAATTCTCCGAGGCCCGGGTGG AAATCGTGATGACCCAGTCCCCGGCCACTCTCTCCGTGT CCCCGGGAGAAAGGGCGACCCTGTCATGCCGGGCCTCGC AATCCGTGTCTATCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGACAGGCGCCCCGCTGATTATCTACGGCGCCAGCA CCACCGCGAGCGGAATTCCGGCCCGGTTTTCCGCCTCCG GTTCCGGAACTGACTTCACGCTGACTATCAGCAGCCTGC AATCGGAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTATA ACAACCTGGCCCCCGCTTACACGTTTGGCCAGGGAAC AGCTGGAGATCAAGGAGCCCCAAAGCTGCGACAAGACC CACACTTGCCCCACCTTGTCCGGACCCGAAGGGGGGAACC GTGCTCCTGCTGCTGTTTCGTGATCTCCATCACCACAATC ATCGTGATCTTCTCTGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCT GATGCCCCCTGCATACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTGAACCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATGT GCTGGATAAGCGAAGAGGGCCGCGACCCAGAAATGGGCG GGAAGCCCAGACGCAAGAATCCTCAGGAGGGGATGTAC AACGAGCTCCAGAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAG CGAGATCGGCATGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGG
-----	---	---

		GCCATGACGGATTGTACCAGGGCCTGTGACCGCTACCA AAGACACCTACGACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGC CACGCTGAACGCGT
117	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV 3-17I/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1/CD3ζ	ATGGACTGGATCTGGAGAATTTTGTTCCTTGTCCGGTGCT GCCACTGGAGCCCCTCGCAAGTGCAGCTCGTGCACTCT GGAGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTCAAAGT GTCCTGCAAAGCCTCCGGGGGCACTTTCAGCTCGTACGC AATCTCCTGGGTCCGCCAAGCGCCCGGACAGGGTCTGGA GTGGATGGGCGGGATTATCCCCATTTTCGGCACCGCCAA CTATGCTCAAAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATTACCGC GGACGAGTCAACCTCCACTGCGTACATGGAAGTGAAGCTC ACTTCGGTCCGAGGACACCGCCGCTATTACTGTGCGCG GGGACTCCTGTGGAAGTACTGGGGACAAGGCACCCCTCGT GACCGTGTCCTCGAAGCTGTCCGGGTCTGGCCAGCGCCCC CAAGTTGGAAGAGGGGCGAATTCTCCGAGGCCCGGGTGG AAATCGTGATGACCCAGTCCCCGGCCACTCTCTCCGTGT CCCCGGGAGAAAGGGGCGACCCGTGTCATGCCGGGCCTCGC AATCCGTGTTCATCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGACAGGCGCCCCGCTGATTATCTACGGCGCCAGCA CCACCGCGAGCGGAATTCCGGCCCGGTTTCCGCTCCG GTTCCGGAACTGACTTTCACGCTGACTATCAGCAGCCTGC AATCGGAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTATA ACAACTGGCCCCCGGCTTACACGTTTGGCCAGGGAACCTA AGCTGGAGATCAAGGAGCCCCAAAGCTCGACAAAGACC CACACTTGCCCACCTTGTCCGGACCCGAAGGGGGGAACC GTGCTCCTGCTGCTGTTCTGATCTCCATCACCACAATC ATCGTGATCTTCTGTAACCGCCGCGCAAGACGCGAAAGA CGCGATCTGTTACCGAGTCAATGGGACACCCAGAAAGGCC CCTAACAACTACAGAAAGCCCGATCAGCACCAGCCAGCCT ACTAATCAGTCGATGGATGATACCCGCGAGGACATCTAC GTGAATTACCCAACCTTCTCCCGGCGGCCGAAAACCCGC GTGCGCGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCTGATGCCCTTGCA TACCAGCAGGGGAGAAACAGCTCTACAACTGAA CCTTGGACGGCGGGAGGAATACGATGTGCTGGATAAGC GAAGAGGCCGCGACCCAGAAATGGGCGGGAAAGCCAGCA CGCAAGAATCCTCAGGAGGGACTGTACAACGAGCTCCA GAAAGACAAGATGGCCGAAGCGTACAGCAGGAGCGCA TGAAGGGGGAACGGAGAAGGGGAAAGGGCCATGACGGA TTGTACCAGGGCCTGTGACCGCTACCAAAGACACCTAC GACGCCCTCCATATGCAAGCACTGCCGCCACGCTGAACG CGT

118	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/41BB/CD 3ζ /CD226 ICD v1	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NFRSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIHKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPENMGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGK GHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPRNRNRNRERRDLFT ESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNY PTFSRRPKTRV
119	hIgG 重鏈訊號序 列/scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/41BB/CD 226 ICD v1/CD3ζ	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALD PKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSE DSAVYYCTRFYSYTYWGQGLVTVSAGGGGSGGGG SGGGGSDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVH SNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NFRSGVPDRFS GSGSGDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGS GTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLV ACYSLLVTVAFIHKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELNRNRNRNRERRDLFTESWDTQ KAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRR

		PKTRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
120	hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	MDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
121	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/41BB/CD3ζ /CD226 ICD v1	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRNRRRRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV

122	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/41BB/CD226 ICD v1/CD3ζ	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKFWVLVVGGLACYSLLVTVAFIIKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELNRRRRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRVRVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
123	scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPPTFGSGTKLEIKEPKSCDKTHTCPPCPDPKGGTVLLLLFVISITTIIVIFLNRRRRRRRERDLFTESWDTQKAPNNYRSPIS TSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
124	(核苷酸) hIgG 重鏈訊號序列/scFV GC33/hIgG1 樞紐/CD28 TMD/41BB/CD	ATGGATTGGATTTGGCGCATTCTGTTTCTGGTGGGCGCGGCGACCGGCGCGCATAGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGGGAACCTGGTGCGCCGGGCGCGAGCGTGAAACTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCGATTATGAAATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGTGCATGGCCTGA AATGGATTGGCGCGCTGGATCCGAAAACCGGCGATACCGCGTATAGCCAGAAATTTAAAGGCAAAGCAGCACTGACCGCGGATAAAAGCAGCAGCAGCAGCAGCTATATGGAACCTGCAGCCTGACCAGCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCA

	3ζ /CD226 ICD v1	CCCGCTTTTATAGCTATACCTATTGGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCGCGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGATGTGGTGATGAC CCAGACCCCGCTGAGCCTGCCGGTGAGCCTGGGCGATCA GGCGAGCATTAGCTGCCGCAGCAGCCAGAGCCTGGTGC ATAGCAACGGCAACACCTATCTGCATTGGTATCTGCAGA AACCGGGCCAGAGCCCCGAAACTGCTGATTTATAAAGTGA GCAACCGCTTTAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGCA GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAAAATTAGCCGCG TGGAAGCGGAAGATCTGGGCGTGATTTTTTGCAGCCAGA ACACCCATGTGCCGCCGACCTTTTGGCAGCGGCACCAAC TGGAATTTAAAGAACCAGAAAAGCTGCGATAAAACCCAT ACCTGCCCCGCCGTGCCCGGATCCGAAATTTTGGGTGCTG GTGGTGGTGGGCGGCGTGCTGGCGTGCTATAGCCTGCTG GTGACCGTGCGCTTTATTATTAAACGCGGCCGCAAAAAA CTGCTGTATATTTTTTAAACAGCCGTTTATGCGCCCCGGTG CAGACCACCCAGGAAGAAGATGGCTGCAGCTGCCGCTTT CCGGAAGAAGAAGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAA ATTTAGCCGCAGCGCGGATGCGCCGGCGTATCAGCAGGG CCAGAACCAGCTGTATAACGAACTGAACCTGGGCCGCGG CGAAGAATATGATGTGCTGGATAAACGCCGCGGCGCG ATCCGGAAATGGGCGGCAAAACCGCGCCGCAAAAACCCG CAGGAAGGCCTGTATAACGAACTGCAGAAAGATAAAAT GGCGGAAGCGTATAGCGAAATTGGCATGAAAGGCGAAC GCCGCCGCGGCAAAAGGCCATGATGGCCTGTATCAGGGCC TGAGCACCGCGACCAAAGATACCTATGATGCGCTGCATA TGCAGGCGCTGCCGCCGCGCAACCGCCGCCGCCGCCGCG AACGCCGCGATCTGTTTACCAGAAAGCTGGGATACCCAGA AAGCGCCGAACAACATATCGCAGCCCGATTAGCACCAGCC AGCCGACCAACCAGAGCATGGATGATACCCGCGAAGAT ATTTATGTGAACATATCCGACCTTTAGCCGCCGCCCGAAA ACCCGCGTG
--	---------------------	--

125	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD28 TMD/41BB/CD 226 ICD v1/CD3ζ	ATGGATTGGATTTGGCGCATTCTGTTTCTGGTGGGCGCG GCGACCGGCGCGCATAGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAG CGGCGCGGAACTGGTGCGCCCCGGGCGCGCGCGTGAAC TGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCGATTATG AAATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGTGCATGGCCTGA AATGGATTGGCGCGCTGGATCCGAAAACCGGCGCATACC GCGTATAGCCAGAAATTTAAAGGCAAAAGCAGCCTGAC CGCGGATAAAAGCAGCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGC GCAGCCTGACCAGCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCTTTTATAGCTATACCTATTGGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCGCGGGCGGCGGCGGCGGCGCGGCG GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGATGTGGTGATGAC CCAGACCCCGCTGAGCCTGCCGGTGAGCCTGGGCGATCA GGCGAGCATTAGCTGCCGCAGCAGCCAGAGCCTGGTGC ATAGCAACGGCAACACCTATCTGCATTGGTATCTGCAGA AACCGGGCCAGAGCCCCGAAACTGCTGATTTATAAAGTGA GCAACCGCTTTAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGCA GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAAAATTAGCCGCG TGGAAGCGGAAGATCTGGGCGTGATTTTTTGCAGCCAGA ACACCCATGTGCCGCCGACCTTTTGGCAGCGGCCCAAC TGGAATTTAAAGAACCAGAAAAGCTGCGATAAAACCCAT ACCTGCCCCGCCGTGCCCGGATCCGAAATTTTGGGTGCTG GTGGTGGTGGGCGGCGTGCTGGCGTGCTATAGCCTTGCTG GTGACCGTGCGCTTTATTATTAAACGCGGCCGCAAAAAA CTGCTGTATATTTTTTAAACAGCCGTTTATGCGCCCCGGTG CAGACCACCCAGGAAGAAGATGGCTGCAGCTGCCGCTTT CCGGAAGAAGAAGAAGGCGGCTGCGAACTGAACCGCCG CCGCCGCCGCAACGCGCGATCTGTTTACCAGAAAGCTG GGATACCCAGAAAAGCGCCGAACAACATATCGCAGCCCGA TTAGCACCCAGCCAGCCGACCAACCAGAGCATGGATGAT ACCCGCGAAGATATTTATGTGAACATATCCGACCTTTAGC
-----	---	---

		CGCCGCCCCGAAAACCCGCGTGCGCGTGAAATTTAGCCGC AGCGCGGATGCGCCGGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA GCTGTATAACGAACTGAACCTGGGCGCCGCGGAAGAAT ATGATGTGCTGGATAAACGCCGCGGCGCGATCCGGAA ATGGGCGGCAAACCGCGCCGCAAAAACCCGCAGGAAGG CCTGTATAACGAACTGCAGAAAGATAAAATGGCGGAAG CGTATAGCGAAATTGGCATGAAAGGCGAACGCCGCCG GGCAAAGGCCATGATGGCCTGTATCAGGGCCTGAGCACC GCGACCAAAGATACCTATGATGCGCTGCATATGCAGGCG CTGCCGCCGCGC
126	(核苷酸) hIgG 重 鏈訊號序列 /scFV GC33/hIgG1 樞 紐/CD226 TMD/CD226 ICD v1	ATGGATTGGATTTGGCGCATTCTGTTTCTGGTGGGCGCG GCGACCGGCGCGCATAGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAG CGGCGCGGAACTGGTGCGCCCGGGCGCGAGCGTGAAAC TGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCGATTATG AAATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGTGCATGGCCTGA AATGGATTGGCGCGCTGGATCCGAAAACCCGGCATACC GCGTATAGCCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTGAC CGCGGATAAAAGCAGCAGCACC GCGTATATGGAAGTGC GCAGCCTGACCAGCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCTTTTATAGCTATACCTATTGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCGCGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGATGTGGTGATGAC CCAGACCCCGCTGAGCCTGCCGGTGAGCCTGGGCGATCA GGCGAGCATTAGCTGCCGAGCAGCCAGAGCCTGGTGC ATAGCAACGGCAACACCTATCTGCATTGGTATCTGCAGA AACCGGGCCAGAGCCCCGAACTGCTGATTTATAAAGTGA GCAACCGCTTTAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGCA GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAAAATTAGCCGCG TGGAAGCGGAAGATCTGGGCGTGATTTTTGCAGCCAGA ACACCCATGTGCCGCCGACCTTTGGCAGCGGCACCAAAC TGGAATATTAAGAACC GAAAAGCTGCGATAAAACCCAT ACCTGCCCCCGCTGCCCGGATCCGAAAAGGCGGCACCGTG CTGCTGCTGCTGTTTTGTGATTAGCATTACCACCATTTG TGATTTTTCTGAACCGCCGCCGCCGCCGCGAACGCCGCG ATCTGTTTACCGAAAGCTGGGATACCCAGAAAGCGCCGA ACA ACTATCGCAGCCCGATTAGCACCAGCCAGCCGACCA ACCAGAGCATGGATGATACCCGCGAAGATATTTATGTGA ACTATCCGACCTTTAGCCGCCGCCCGAAAACCCGCGTG

【0355】本發明包括所述的各方面與較佳特性之組合，除非該組合係顯然不允許或明確表示需避免者。

【0356】本申請案中所用各節標題僅為了組織編排之目的，而不應解釋為侷限所述主題。

【0357】現在將藉由實例及參照所附圖式說明本發明的各方面與各實施例。其他方面與實施例將為本技術領域的嫻熟技術人員所顯而易見。內文中所提及的所有文獻皆在此併入本案以為參考資料。

【0358】在本說明書及包括其後的申請專利範圍在內，除非上下文另有要求，否則應理解“包含(comprise)”一詞及其變體諸如“包含(comprises)”與“包含

(comprising)”係意味著包括一所述整數或步驟或者多個整數或步驟之群組，但不排除其他任一整數或步驟或者其他多個整數或步驟之群組。

【0359】必須注意如說明書與所附申請專利範圍中所用之單數形式的“一(a)”、“一(an)”及“該”係包括複數的提述對象，除非上下文另有明確說明。在本申請案中，範圍可示為自“約”一特定數值及/或至“約”另一特定數值。當提及該一範圍時，另一實施例係包括自一特定數值及/或至另一特定數值。同樣地，當數值係以近似值方式表達時，藉由使用前述詞“約”，將瞭解該特定數值構成另一實施例。

圖式簡單說明

【0360】現在將參照所附圖式，論及用於說明本發明的原理之實施例與實驗，其中：

圖1A與1B.在pELNS慢病毒載體中，本發明之靶向GPC3的嵌合抗原受體建構物之示意圖示。

圖2A與2B. 散布圖係顯示在用抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞的細胞表面上之抗GPC3表現作用，其係藉由流動式細胞測量術測定之。圖2A顯示非轉導型T細胞(負對照組)、用編碼GFP的一建構物所轉導之T細胞(轉導對照組)或用T、KK、LL、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞(圖2A)及用S、CC、FF、U、Z、BB或EE型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞(圖2B)之分析結果。

圖3A至3C. 條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用，其係藉由解離增強鑷系螢光免疫分析(Delfia)式細胞毒性分析法測定之。圖3A與3B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的特異性細胞溶解作用：藉由非轉導型T細胞(負對照組)；或者藉由T、KK、LL、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，而標的細胞:嵌合抗原受體-T細胞的比例係10:1(圖3A)與20:1(圖3B)。圖3C係顯示在下列情況下之HepG2細胞的特異性細胞溶解作用：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)或者藉由Z、S、BB、CC、U、EE、FF型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，而標的細胞:嵌合抗原受體-T細胞的比例為 10:1與20:1。

圖4.條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：在T細胞不存在下；在曲拉通(Triton) X-100存在下(正對照組)；藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由T或X GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖5A與5B.圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖5A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖5B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百

分比：在T細胞不存在下；或藉由非轉導型T細胞(負對照組)；或藉由T、KK、LL、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖6A與6B. 圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖6A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖6B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：T細胞不存在下；藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由T、KK、LL、W、X、GG或MM型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖7A與7B。圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖7A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖7B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由T、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖8A至8D. 圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖8A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖8B至8D係顯示在4小時(圖8B)、12小時(圖8C)及36小時(圖8D)，在下列情況下之HepG2細胞的特異性細胞

溶解作用：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由Z、S、BB、CC、T、EE或FF型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖9A至9D.圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖9A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖9B至9D係顯示在4小時(圖9B)、12小時(圖9C)及24小時(圖9D)在下列情況下之HepG2細胞的特異性細胞溶解作用：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由Z、S、BB、CC、T、EE或FF型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖10A至10D.圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖10A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖10B至10D係顯示在下列情況下之HepG2細胞在4小時(圖10B)、8小時(圖10C)及16小時(圖10D)的特異性細胞溶解作用：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)；或藉由Z、S、BB、CC、T、EE或FF型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖11A與11B.圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3

的細胞之細胞殺滅作用。圖11A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖11B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)，或藉由S或BB型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖12A與12B.圖與條形圖係顯示藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖12A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖12B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)，或藉由S或BB型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

圖13A至13H.條形圖係顯示在表現GPC3的細胞與用抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導的T細胞之共培養物中的細胞介素位準。條形圖係顯示在HepG2細胞與用編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)，或與藉由T、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，在共培養16小時之後之共培養物的細胞培養上清液中之IL-2(圖13A)、IFN γ (圖13B)、TNF α (圖13C)、GM-CSF(圖13D)、MIP-1 α (圖13E)、MIP-1 β (圖13F)、RANTES(圖13G)及TNF β (圖13H)位準。

圖14A至14H.圖係顯示在表現GPC3的細胞與用抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導的T細胞之共培養物中的細胞介素位準。條形圖係顯示在HepG2細胞與用編碼

GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)，或與藉由T、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，在共培養16小時之後之共培養物的細胞培養上清液中之IL-2(圖14A)、IFN γ (圖14B)、TNFa(圖14C)、GM-CSF(圖14D)、MIP-1a(圖14E)、MIP-1b(圖14F)、RANTES(圖14G)及TNFb(圖14H)位準。

圖15A與15B.條形圖係顯示在與表現GPC3的細胞共培養之後之用抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導的T細胞之增生作用。條形圖係顯示用編碼GFP的建構物轉導(負對照組)或用T、W或X型GPC3-嵌合抗原受體建構物轉導之CD4陽性(圖15A)與CD8陽性(圖15B)T細胞，在與HepG2細胞共培養5天之後之增生。

圖16A與16B.條形圖係顯示在與表現GPC3的細胞共培養之後之用抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導的T細胞之增生作用。條形圖係顯示用編碼GFP的建構物轉導(負對照組)或用S、AA或BB型GPC3-嵌合抗原受體建構物轉導之CD4陽性(圖16A)與CD8陽性(圖16B)T細胞，在與HepG2細胞共培養5天之後之增生。

圖17A與17B.圖與條形圖係顯示在TGF β 存在或不存在下，藉由具有不同域的抗GPC3嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞對於表現GPC3的細胞之細胞殺滅作用。圖17A係顯示隨時間之細胞溶解作用。圖17B係顯示在下列情況下之HepG2細胞的細胞溶解百分比：藉由編碼GFP的建構物所轉導之T細胞(負對照組)，或藉由S或BB型

GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞，其係藉由xCELLigence分析測定之。

實例

【0361】在下列實例中，本案發明者說明GPC3靶向型嵌合抗原受體之建構、轉導進入人類T淋巴細胞以產生GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞、GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞對於表現GPC3的細胞之具抗原特異性的殺滅作用；及GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞在活體內的抗癌活性；以及降低對於免疫抑制因子的敏感度、增進對於腫瘤標的之選擇性、增進CTL之促發以根除腫瘤細胞、增進運輸、腫瘤遷移及滲透；及針對所表現的嵌合抗原受體係包含一個CD226共刺激區之嵌合抗原受體-T細胞，增加其生長因子之表現作用，其係相較於所表現的嵌合抗原受體係缺乏CD226細胞內域之嵌合抗原受體-T細胞而言。

例1：產生包含CD226細胞內域的嵌合抗原受體及藉由慢病毒方式轉導之人類T淋巴細胞

【0362】藉由PCR擴增GC33 scFv的cDNA與CD226細胞內域，並且使用BamHI與NheI限制位插入慢病毒載體pELN，以產生具有一個CD226細胞內域之慢病毒載體pELNs/GC33嵌合抗原受體。

【0363】就慢病毒轉導作用而言，將 5×10^6 個HEK 293T細胞接種至預塗覆有0.002%聚-L-離胺酸(美國密蘇里州聖路易市的西克瑪(Sigma)公司)之10平方公分的培

養皿。慢病毒載體pELNS-嵌合抗原受體然後與質體pMD.G、pMDLg/pRRE及pRSV-Rev進行共轉染。收集含有病毒的上清液，及過濾通過0.45微米的過濾器。然後藉由25,000 rpm的超離心作用濃縮上清液，進行滴定，及在使用前儲存於-80℃。

【0364】取得從健康捐贈者所分離的初級人類T淋巴細胞。將T細胞培養於完全培養基(增補10%不活化胎牛血清、盤尼西林及硫酸鏈黴素之RPMI 1640)中，及藉由塗有抗CD3與抗CD28mAb的珠粒(英杰(Invitrogen)公司)之刺激而進行活化。活化12小時之後，在聚凝胺存在下，用慢病毒載體進行T細胞轉導。藉由隔天添加IL-2而擴增及維持人類T淋巴細胞。

例2：GPC3-特異性嵌合抗原受體之建構及T淋巴細胞之轉導

【0365】選擇GC33 scFv來建構具高抗原結合親和性之GPC3-特異性嵌合抗原受體。

使用一種慢病毒嵌合抗原受體載體，藉由將編碼多域的cDNA序列次選殖進入載體中，而製備包括不同域的嵌合抗原受體建構物。所產生的建構物如下：

表1

	抗原結合域	跨膜域	二聚化域	傳訊域
A	GPC3 結合性 scFV	CD8α	-	CD226、CD3ζ
B	GPC3 結合性 scFV	CD8α	F36V-FKBP	CD226、CD3ζ
C	GPC3 結合性 scFV	CD8α	-	CD226、CD28、CD3ζ
D	GPC3 結合性 scFV	CD8α	F36V-FKBP	CD226、CD28、CD3ζ
E	GPC3 結合性 scFV	CD8α	-	CD226、4-1BB、CD3ζ

F	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、4-1BB、CD3 ζ
G	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD226、CD28、 4-1BB、CD3 ζ
H	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD226、CD28、 4-1BB、CD3 ζ
I	GPC3 結合性 scFV	CD28	F36V-FKBP	4-1BB、CD3 ζ
J	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	4-1BB、CD3 ζ
K	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	4-1BB、CD3 ζ
L	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	-	CD28、CD3 ζ
M	GPC3 結合性 scFV	CD8 α	F36V-FKBP	CD28、CD3 ζ

【0366】製備含有一截短型CD3 ζ 細胞內域之一傳訊缺陷型建構物，作為評估該建構物訊號轉導的起始作用之負對照組。

【0367】將載體轉形至293T細胞中，及藉由西方印漬術分析溶胞產物，以確認該載體可成功表現。

【0368】為有效進行轉導，藉由CD3/CD28珠粒之刺激，而活化從末梢血液樣本所分離的人類T淋巴細胞。為評估轉導效率，用GFP表現型慢病毒載體進行T細胞的轉導，並且在轉導10天之後觀察到穩定又一致的GFP表現作用。

【0369】為分析嵌合抗原受體在T細胞膜之表現，在嵌合抗原受體的N端以人工方式插入一個FLAG標籤，及用一種抗FLAG單株抗體進行細胞染色之後，藉由流動式細胞測量術檢測表現作用。結果表明約50%的T細胞已轉導且在細胞表面表現嵌合抗原受體受體。

例3：所表現的GPC3嵌合抗原受體包括一個CD226共刺激區之T細胞與所表現的GPC3嵌合抗原受體缺乏CD226共刺激區之T細胞之比較

【0370】相較於不包含CD226的一種共刺激序列之一嵌合抗原受體而言，具有CD226共刺激區的GPC3 CART T細胞所展現對於免疫抑制因子的敏感度降低。GC33/CD226嵌合抗原受體在T細胞中的表現，係足以保護嵌合抗原受體T細胞免於TGF- β 處理之強力的抑制效應。

【0371】使用重現正常相對於腫瘤組織之標的，在試管內比較表現GC33/CD226嵌合抗原受體的T細胞與表現缺乏CD226細胞內域的GC33嵌合抗原受體之T細胞之選擇性。表現GC33/CD226嵌合抗原受體之嵌合抗原受體-T細胞係選擇性地僅消滅腫瘤標的，而不消滅“正常的”替代標的。該等嵌合抗原受體-T細胞的選擇性亦在活體內獲得確認。

例4：表現GPC3/CD226嵌合抗原受體的T細胞在促發CTL以根除腫瘤細胞上之功效

【0372】所表現的GPC3嵌合抗原受體具有一個CD266細胞內域之T細胞係在試管內促發系統中進行試驗，及與所表現的GC33嵌合抗原受體缺乏CD226細胞內域之T細胞相比較。在一庫之非工程化改造的T細胞及選擇性地DC之存在下，表現嵌合抗原受體的人類T細胞係與經輻射照射的腫瘤細胞共同培養。

【0373】相較於缺乏CD226細胞內域的嵌合抗原受體，表現GPC3/CD226嵌合抗原受體的T細胞展現增進CTL之促發而根除腫瘤細胞。

例5：測定輸注後的細胞定位之遷移分析

【0374】透微孔式遷移分析顯示，相較於缺乏CD226細胞內域的GPC3嵌合抗原受體-T細胞，GPC3/CD226嵌合抗原受體-T細胞能以更高的效率遷移朝向腫瘤細胞株上清液。

【0375】用GFP標記GPC3嵌合抗原受體-T細胞，及置於24孔式透微孔小室的上層小室。在底層小室中僅放置培養基或放置LCL腫瘤上清液。然後在37°C培養平皿達3小時。然後採集底層小室中的細胞，及分析測定T細胞自上層小室至下層小室之遷移。使用下列等式計算特異性遷移：
 特異性遷移(%)=(實驗[LCL上清液]-自發性[培養基本身])/(最大值[1.5×10^5 個細胞]-自發性[培養基本身]) $\times 100$

【0376】相較於缺乏CD226細胞內域的GPC3嵌合抗原受體-T細胞，所表現的的嵌合抗原受體建構物包括一個CD226細胞內域之嵌合抗原受體-T細胞係展現至下層小室之運輸作用，及展現較佳的腫瘤遷移與滲透。

例6：使用多重細胞介素分析之細胞介素分析法

【0377】藉由多重技術，分析在共表現CD226的嵌合抗原受體T細胞之細胞培養上清液中的介白素-2(IL-2)、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、干擾素- γ (IFN- γ)、顆粒球/巨噬細胞群落刺激因子及腫瘤壞死因子- α (TNF- α)位準。採用細胞內細胞介素染色(ICS)，來檢測CD3陽性細胞中的IFN- γ 、IL-2、IL-4及IL-13。

【0378】藉由辨識峰值位準或峰值位準的良好相關性，多重分析檢測出大部分的細胞介素在第7天之代表性

細胞介素廓型。

【0379】相較於缺乏CD226細胞內域的GPC3嵌合抗原受體-T細胞，所表現的嵌合抗原受體包括一個CD226細胞內域之嵌合抗原受體-T細胞係已增加生長因子的表現作用。

例7：產生具GP3C特異性的嵌合抗原受體及按慢病毒方式轉導之人類T淋巴細胞

【0380】藉由PCR擴增GC33 scFv的cDNA並且使用BamHI與NheI限制位插入慢病毒載體pELN中，以產生慢病毒載體pELNs/GC33嵌合抗原受體。

【0381】就慢病毒轉導作用而言，將 5×10^6 個HEK 293T細胞接種至預塗覆有0.002%聚-L-離胺酸(美國密蘇里州聖路易市的西克瑪(Sigma)公司)之10平方公分的培養皿。慢病毒載體pELNs-嵌合抗原受體然後與質體pMD.G、pMDLg/pRRE及pRSV-Rev進行共轉染。收集含有病毒的上清液，及過濾通過0.45微米的過濾器。然後藉由25,000 rpm的超離心作用濃縮上清液，進行滴定，及在使用前儲存於-80℃。

【0382】取得從健康捐贈者所分離的初級人類T淋巴細胞。將T細胞培養於完全培養基(增補10%不活化胎牛血清、盤尼西林及硫酸鏈黴素之RPMI 1640)中，及藉由塗有抗CD3與抗CD28mAb的珠粒(英杰(Invitrogen)公司)之刺激而進行活化。活化12小時之後，在聚凝胺存在下，用慢病毒載體進行T細胞轉導。藉由隔天添加IL-2而擴增

及維持人類T淋巴細胞。

例8：驗證嵌合抗原受體引導T細胞對抗表現GPC3的標的細胞之能力

【0383】藉由螢光式殺滅分析法、細胞介素釋出分析法及高維度流動式細胞測量術之試管內分析，證實轉導型T淋巴細胞裂解GPC3陽性腫瘤細胞之能力。

例9：嵌合抗原受體陽性T細胞在試管內顯示具GPC3特異性的細胞毒性

【0384】將經工程化改造的T細胞與GPC3陽性或GPC3陰性腫瘤細胞共培養，以測定表現嵌合抗原受體的T細胞是否展現具抗原特異性之細胞毒性。

【0385】藉由慢病毒載體轉導T細胞及藉由FACS評估其等的轉導效率，並且進一步達到平衡。將GFP慢病毒載體所轉導的T細胞納入作為對照組。就標的細胞而言，選擇數種確立腫瘤細胞株，及藉由FACS測定GPC3蛋白的表現位準。亦選擇二種腫瘤細胞株，即hs578T(一種GPC3陰性細胞株)及HepG2.sh57(展現較低的GPC3表現位準之一細胞株)。

【0386】結果表明經GPC3-嵌合抗原受體轉導的T細胞係展現對抗表現GPC3的標的細胞之抗原特異性細胞毒性。

例10：GPC3-嵌合抗原受體T細胞在過繼性轉移之後增進了活體內增生作用與持續性及增強了抗腫瘤功效

【0387】用GPC3陽性異種移植腫瘤，以皮下注射方

式將GPC3-嵌合抗原受體T細胞注射至免疫功能低下的小鼠中。

【0388】未經治療的小鼠在50天後開始死亡。相較之下，經GPC3-嵌合抗原受體T細胞治療的小鼠則繼續存活。在治療130天之後，對照組中的大部分小鼠已死亡，但來自嵌合抗原受體T組之約80%的小鼠仍舊存活。該等數據表明，GPC3-嵌合抗原受體T細胞具有增進的活體內持續性與增生作用，及增強的活體內長期抗腫瘤效應。

例11：產生其他嵌合抗原受體建構物

【0389】藉由PCR擴增作用及將編碼嵌合抗原受體的不同域之cDNA序列次選殖進入一種慢病毒嵌合抗原受體載體中，而產生其他嵌合抗原受體建構物。所產生的建構物如下：

	抗原結合域	樞紐區	跨膜域	傳訊域
R	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD3ζ
S	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD28、CD3ζ
T	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	4-1BB、CD3ζ
U	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD28、4-1BB、CD3ζ
V	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv2
W	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv1、4-1BB、CD3ζ
X	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv2、4-1BB、CD3ζ
Y	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv1、CD3ζ
Z	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv2、CD3ζ
AA	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv1、CD28、CD3ζ
BB	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv2、CD28、CD3ζ

CC	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD28 , CD226 ICDv1 , CD3ζ
DD	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv1 、 CD28 、 4-1BB 、 CD3ζ
EE	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD226 ICDv2 、 CD28 、 4-1BB 、 CD3ζ
FF	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	CD28 , CD226 ICDv1 、 4-1BB 、 CD3ζ
GG	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD226	CD226 ICDv1 、 4-1BB 、 CD3ζ
HH	EpCAM 結合 scFV	人類 IgG1	CD226	CD226 ICDv1
II	EpCAM 結合 scFV	人類 IgG1	CD226	CD3ζ
JJ	EpCAM 結合 scFV	人類 IgG1	CD226	CD226 ICDv1 , CD3ζ
KK	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	4-1BB 、 CD3ζ , CD226 ICDv1
LL	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD28	4-1BB , CD226 ICDv1 , CD3ζ
MM	GPC3 結合性 scFV	人類 IgG1	CD226	CD226 ICDv1

例12：抗GPC3嵌合抗原受體在轉導型T細胞上之表現

【0390】從末梢血液樣本獲得CD3陽性細胞，藉由抗CD3/抗CD28珠粒之刺激進行活化，然後用例11所述的下列GPC3-嵌合抗原受體建構物進行轉導：T、KK、LL、W或X(圖2A)、S、CC、FF、U、Z、BB或EE(圖2B)或編碼GFP的慢病毒作為轉導對照組。

【0391】使用生物素標記即抗小鼠-fab’抗體與螢光複合型鏈黴抗生物素蛋白，藉由流動式細胞測量術，分析GPC3-嵌合抗原受體在轉導型細胞的細胞表面之表現。

【0392】結果示於圖2A與2B。在轉導型細胞的細胞表面檢測出GPC3-嵌合抗原受體之表現。

例13：分析藉由GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞之細胞殺滅作用

13.1藉由解離增強鑷系螢光免疫分析(Delfia)式細胞毒性分析法之分析

【0393】就其等裂解表現GPC3的細胞之能力，分析表現GPC3-特異性嵌合抗原受體建構物之轉導型T細胞。

【0394】將表現GPC3的HepG2肝癌細胞與Delfia螢光增強子試劑一起添加。當標的細胞被GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞裂解時，則釋出增強子試劑至培養基中。

【0395】在HepG2細胞與GPC3-嵌合抗原受體-T細胞共培養2小時之後，收集培養基；按10:1與20:1之標的細胞:嵌合抗原受體-T細胞的比例進行實驗。

【0396】用螢光平皿讀數器測量螢光，並與自發釋出的螢光與加載Delfia的HepG2細胞之化學溶胞作用所釋出的螢光相比較，以計算特異性溶胞百分比。

【0397】使用經建構物T、KK、LL、W或X建構物(見例11)轉導之T細胞所進行的實驗結果，係示於圖3A與3B。

【0398】使用經建構物Z、S、BB、CC、U、EE或FF建構物(見例11)轉導之T細胞所進行的實驗結果，係示於圖3C。

【0399】顯示GPC3-嵌合抗原受體-T細胞可殺滅表現GPC3的細胞。

13.2藉由xCELLigence分析法之分析

【0400】使用xCELLigence系統(ACEA生物科技學有限公司)，進行GPC3靶向型嵌合抗原受體-T細胞對於HepG2細胞的溶胞作用之進一步分析，其所測量的電阻變化係與細胞在金微電極上的附著性改變相關聯。細胞與金微電極之間的交互作用改變電極之間的電流流動，及計算該阻抗值作為“細胞指數”。

【0401】簡言之，將HepG2細胞接種在xCELLigence平皿，並監測其生長。當接近緻密或達到緻密程度時，按0.5:1之效應子:標的細胞的比例，在培養物中添加嵌合抗原受體-T細胞。藉由xCELLigence機器監測嵌合抗原受體-T細胞對於HepG2細胞的溶胞作用，及使用XIMT軟體計算細胞溶解百分比。

【0402】使用經GPC3靶向型建構物T或X轉導之T細胞所進行的結果，係示於圖4。圖4顯示HepG2細胞在實驗結束時的細胞溶解百分比。發現相較於用T建構物所轉導的T細胞，用X建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶解活性之增加。

【0403】使用從不同捐贈者的血液樣本所分離的T細胞，進行進一步的實驗。

【0404】圖5A與5B係顯示使用來自捐贈者ID1的T細胞，在用建構物T、KK、LL、W或X轉導28天之後所得的結果。發現相較於用T建構物所轉導的T細胞，用W與X建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶

解活性之增加。

【0405】圖6A與6B係顯示使用來自捐贈者ID2的T細胞，在用建構物T、KK、LL、W、X、GG或MM轉導14天之後所得的結果。再次發現，相較於用T建構物所轉導的T細胞，用W與X建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶解活性之增加。

【0406】圖7A與7B係顯示使用來自捐贈者ID4的T細胞，在用建構物T、W或X轉導19天之後所得的結果。再次發現，相較於用T建構物所轉導的T細胞，用W與X建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶解活性之增加。

【0407】圖8A至8D係顯示使用來自捐贈者ID3的T細胞，在用建構物Z、S、BB、CC、T、EE、FF轉導10天後，在實驗中的不同時間點所得的結果。

【0408】圖9A至9D係顯示使用來自捐贈者ID3的T細胞，在用建構物Z、S、BB、CC、T、EE或FF轉導12天後，在實驗中的不同時間點所得的結果。

【0409】圖10A至10D係顯示使用來自捐贈者ID3的T細胞，在用建構物Z、S、BB、CC、T、EE或FF轉導20天後，在實驗中的不同時間點所得的結果。

【0410】圖11A與11B係顯示使用來自捐贈者ID4的T細胞，在用建構物S或BB轉導19天之後所得的結果。發現相較於用S建構物所轉導的T細胞，用BB建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶解活性之增加。

【0411】圖12A與12B係顯示使用來自捐贈者ID5的T細胞，在用建構物S或BB轉導16天之後所得的結果。發現相較於用S建構物所轉導的T細胞，用BB建構物所轉導的T細胞展現對於表現GPC3的細胞之細胞溶解活性之增加。

例14：表現GPC3-嵌合抗原受體的嵌合抗原受體-T細胞之細胞介素生產作用

【0412】在用GPC3-嵌合抗原受體慢病毒建構物轉導的嵌合抗原受體-T細胞與HepG2細胞共培養16小時的共培養物中，分析細胞介素之生產。收集不含細胞的上清液進行分析，或者在-80℃冷凍上清液供日後進行分析。

【0413】使用默克(Merck)免疫監測試劑組與路明克斯(Luminex)公司的平皿讀數器系統，針對細胞在培養物中所產生的細胞介素MIP-1a、MIP-1b、RANTES及TNFb位準，進行多重分析。

【0414】使用來自三名不同捐贈者的T細胞所得之結果，係示於圖13A至13H及圖14A至14H。總體而言，相較於包含用W與X建構物所轉導的T細胞之共培養物，在包含用T建構物所轉導的T細胞之共培養物中發現所示細胞介素的較高位準。

例15：表現GPC3-嵌合抗原受體的嵌合抗原受體-T細胞之增生作用

【0415】在與HepG2細胞共培養5天之後，或在HepG2細胞不存在之下培養相同時間之後，分析用不同的GPC3-嵌合抗原受體建構物所轉導之T細胞之增生作

用。

【0416】簡言之，用CFSE標記T細胞，CFSE係一種螢光標記，每當一標記細胞分裂為二時，其強度即減半。在標記之後，分析T細胞，以確認標記的一致性。用輻射照射HepG2細胞以阻止進一步增生，及與經標記的T細胞共培養。5天之後，藉由流動式細胞測量術分析T細胞。細胞的螢光若約略等於原來的螢光，則判定該等細胞係非增生性細胞；細胞的螢光若為原來螢光的一半或一半以下，則判定該等細胞係增生性細胞。

【0417】圖15A與15B係顯示使用來自捐贈者ID4的T細胞，在用建構物T、W或X轉導8天之後所進行的增生分析之結果。發現在與HepG2細胞共培養之後，相較於用T建構物所轉導的T細胞，用W與X建構物所轉導的T細胞之增生較多。亦發現在HepG2細胞不存在下，相較於用T建構物所轉導的T細胞，用W與X建構物所轉導的T細胞之增生更少。

【0418】圖16A與16B係顯示使用來自捐贈者ID4的T細胞，在用建構物S、AA或BB轉導8天之後所進行的增生分析之結果。發現在與HepG2細胞共培養之後，相較於用S建構物轉導的CD4陽性T細胞，用BB建構物轉導的CD4陽性T細胞之增生較多。發現在HepG2細胞不存在下，用BB建構物所轉導的T細胞亦展現顯著的增生。

例16：對於TGF β 的敏感度

【0419】針對用不同的GPC3-嵌合抗原受體建構物所

轉導之T細胞，分析其等對於TGF β 免疫阻抑作用之敏感度。

【0420】簡言之，將HepG2細胞接種在xCELLigence平皿上，並且在24小時之後，在125奈克/毫升的TGF β 存在或不存在下，在孔中添加用GFP建構物所轉導的T細胞(負對照組)，或添加用建構物S或BB轉導的T細胞，及使用xCELLigence系統(ACEA生物科技學有限公司)測量細胞溶解作用。

【0421】結果示於圖17A與17B。發現相較於用S建構物所轉導之T細胞，用BB建構物所轉導之T細胞對於針對細胞溶解活性的TGF β 媒介式阻抑作用較不敏感(比較圖17B的第3與5條狀及第4與6列)。

例17：結論

【0422】出乎意料地發現，相較於所表現的當量嵌合抗原受體缺乏CD226細胞內域之T細胞而言，當T細胞所表現的嵌合抗原受體包含CD226細胞內域時，其展現對抗標的抗原表現型細胞之增強的細胞毒性，同時在與標的抗原表現型細胞的共培養物中，產生較低位準的前炎性/作用性細胞介素。此外，在與標的抗原表現型細胞共培養之後，發現相較於所表現的當量嵌合抗原受體缺乏CD226細胞內域之T細胞而言，當T細胞所表現的嵌合抗原受體包含CD226細胞內域時，其增生更多。

【0423】例如，相較於表現建構物T的T細胞，用建構物W與X轉導之T細胞展現對抗標的抗原表現型細胞之

增強的細胞毒性，及在與標的抗原表現型細胞共培養之後，增加增生作用。

【0424】相較於表現建構物S的T細胞，用建構物BB轉導的T細胞展現對抗標的抗原表現型細胞之增強的細胞毒性，及對於針對效應子功能的TGF β 媒介式阻抑作用較不敏感。

【符號說明】

(無)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

嵌合抗原受體

【英文發明名稱】

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR

【中文】

揭露包含一種共刺激序列之嵌合抗原受體(CAR)，該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段。亦揭露包含該等嵌合抗原受體的組成物，及其用途與使用方法。

【英文】

Chimeric Antigen Receptors (CARs) comprising a costimulatory sequence which is, or which is derived from, the intracellular domain of CD226, or a fragment thereof, are disclosed. Also disclosed are compositions comprising such CARs, and uses and methods using the same.

【指定代表圖】 圖1A, 1B

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種包含共刺激序列之嵌合抗原受體(CAR)，該共刺激序列係身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段。

【第2項】 如請求項1之嵌合抗原受體，其中身為或衍生自CD226的細胞內域或其片段之共刺激序列係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：16、58或59的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第3項】 如請求項1或2之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係另外包含一種共刺激序列，該共刺激序列所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD28的細胞內域。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係另外包含一種共刺激序列，該共刺激序列所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自4-1BB的細胞內域。

【第5項】 如請求項1至4中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體包含一共刺激序列，其係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：17的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第6項】 如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體包含一共刺激序列，其係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編

號：18的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第7項】如請求項1至6中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係另外包含一個二聚化域。

【第8項】如請求項7之嵌合抗原受體，其中該二聚化域係一種誘導性二聚化域。

【第9項】如請求項7或8之嵌合抗原受體，其中該二聚化域包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：20的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第10項】如請求項1至9中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體包含一跨膜域，該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列係身為或衍生自CD28、CD8 α 或CD226的跨膜域。

【第11項】如請求項1至10中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體包含一跨膜域，該跨膜域所包含或由其所組成之一胺基酸序列與序列辨識編號：11、10或57的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第12項】如請求項1至11中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係另外包含一樞紐區，該樞紐區係身為或衍生自人類IgG1樞紐區。

【第13項】如請求項12之嵌合抗原受體，其中該樞紐區係包含一胺基酸序列或由其所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：19的胺基酸序列具有至少80%之序列一致性。

【第14項】如請求項1至13中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係包含一抗原結合域，其包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：1的胺基酸序列具有至少85%之序列一致性，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：5的胺基酸序列具有至少85%之序列一致性，及

【第15項】如請求項1至13中任一項之嵌合抗原受體，其中該嵌合抗原受體係包含一抗原結合域，其包含：

一重鏈可變區序列，其與序列辨識編號：48的胺基酸序列具有至少85%之序列一致性，及

一輕鏈可變區序列，其與序列辨識編號：52的胺基酸序列具有至少85%之序列一致性。

【第16項】一種如表1所示之A、B、C、D、E、F、G或H、I、J、K、L或M中任一者、或者如表3所示之V、W、X、Z、AA、BB、CC、DD、EE、FF、GG、HH、II、JJ、KK、LL或MM中任一者之嵌合抗原受體(CAR)。

【第17項】一種包含一胺基酸序列或其所組成之嵌合抗原受體(CAR)，該胺基酸序列與序列辨識編號：22、23、24、25、26、27、28、29、38、39、40、41、42、81、83、84、85、86、88、89、90、92、93、94、95、96、97或98的胺基酸序列具有至少60%之序列一致性。

【第18項】一種包含一胺基酸序列或其所組成之嵌

合抗原受體(CAR)，該胺基酸序列與序列辨識編號：30、31、32、33、34、35、36、37、43、44、45、46、47、62、64、65、66、67、69、70、71、73、74、75、76、77、78或79的胺基酸序列具有至少60%之序列一致性。

【第19項】一種核酸，其編碼如請求項1至18中任一項之嵌合抗原受體(CAR)。

【第20項】一種載體，其包含如請求項19之核酸。

【第21項】一細胞，其包含如請求項1至18中任一項之嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之核酸或如請求項20之載體。

【第22項】一種用於產生表現一嵌合抗原受體(CAR)的一細胞之方法，其包括將如請求項19之一核酸或如請求項20之一載體導入一細胞中，及在適合該細胞表現該核酸或載體的條件下培養該細胞。

【第23項】一種細胞，其係藉由如請求項22之方法獲得或可藉由如請求項22之方法獲得。

【第24項】一種藥學組成物，其包含如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸、如請求項20之一載體或如請求項21或請求項23之一細胞，以及一種藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑。

【第25項】如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸、如請求項20之一載

體、如請求項21或請求項23之一細胞或如請求項24之一藥學組成物，供用於一種治療或預防一疾病或疾患之方法中。

【第26項】一種使用如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸、如請求項20之一載體、如請求項21或請求項23之一細胞或如請求項24之一藥學組成物於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療或預防一疾病或疾患。

【第27項】一種治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括對於一個體投予一治療或預防有效量之如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸、如請求項20之一載體、如請求項21或請求項23之一細胞或如請求項24之一藥學組成物。

【第28項】一種在一個體中治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)改造該至少一個T細胞，使其表現或包含如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸或如請求項20之一載體，及；

(c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【第29項】一種在一個體中治療或預防一疾病或疾患之方法，其包括：

(a)從一個體分離出至少一個T細胞；

(b)將如請求項19之一核酸或如請求項20之一載體導

入至少一個T細胞中，從而改造該至少一個T細胞；及

(c)對於一個體投予該經改造的至少一個T細胞。

【第30項】如請求項25供使用之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物、如請求項26之用途、或如請求項27至29中任一項之方法，其中該疾病或疾患係一癌症。

【第31項】如請求項30供使用之嵌合抗原受體、核酸、載體、細胞或藥學組成物、用途或方法，其中該癌症係一種表現GPC3的癌症或一種表現EpCAM的癌症。

【第32項】一種部件套組，其包含一預定量之如請求項1至18中任一項之一嵌合抗原受體(CAR)、如請求項19之一核酸、如請求項20之一載體、如請求項21或請求項23之一細胞或如請求項24之一藥學組成物。

