202233841

(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 202233841 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：110140100 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/86 (2006.01)* *C07K16/24 (2006.01)*
A61K39/00 (2006.01) *A61K48/00 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2020/10/28 美國 63/106,832

(71)申請人：美商銳進科斯生物股份有限公司 (美國) REGENXBIO INC. (US)
美國

(72)發明人：王 旭 WANG, XU (SG)；麥道加 迪文 MCDOUGALD, DEVIN (US)；布魯德 喬瑟夫 BRUDER, JOSEPH (US)；劉 曄 LIU, YE (US)；達諾斯 奧利斐爾 DANOS, OLIVIER (FR)；李偉華 (TW)；喬 春平 QIAO, CHUNPING (US)；巴津斯基 埃瓦 BUDZYNSKI, EWA (US)；希金斯 米凱拉 HIGGINS, MIKAYLA (US)；施覓 SHI, MI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：14 共 520 頁

(54)名稱

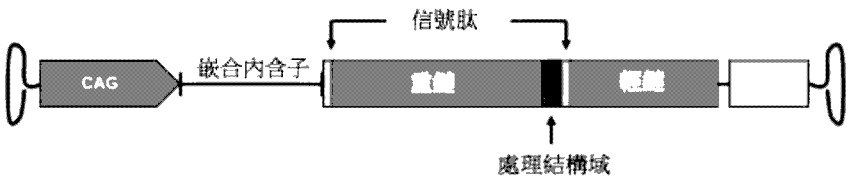
用於眼適應症之載體化抗ＴＮＦ－α抗體

(57)摘要

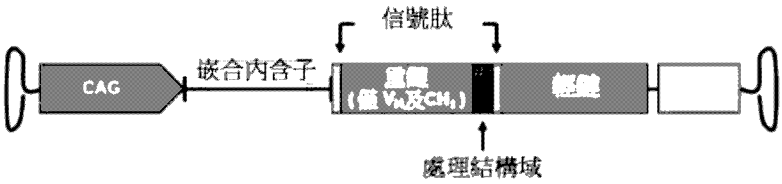
本文闡述將結合至 TNF-α、IL6 或 IL6-R 之全人類轉譯後修飾之治療性單株抗體或其抗原結合片段遞送至人類個體來治療眼適應症、具體而言非傳染性眼色素層炎之組合物及方法。編碼該抗體之核苷酸序列係在靶向用於表現該轉基因之眼組織細胞之 rAAV 載體中遞送。

Compositions and methods are described for the delivery of a fully human post-translationally modified therapeutic monoclonal antibody, or an antigen binding fragment thereof, that binds to TNF-α, IL6 or IL6-R to a human subject for treatment of an ocular indication, particularly non-infectious uveitis. The nucleotide sequence encoding the antibody is delivered in a rAAV vector that targets ocular tissue cells for expression of the transgene.

指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於眼適應症之載體化抗 TNF-α 抗體

【英文發明名稱】VECTORIZED ANTI-TNF-α ANTIBODIES FOR OCULAR INDICATIONS

【中文】

本文闡述將結合至 TNF-α、IL6 或 IL6-R 之全人類轉譯後修飾之治療性單株抗體或其抗原結合片段遞送至人類個體來治療眼適應症、具體而言非傳染性眼色素層炎之組合物及方法。編碼該抗體之核苷酸序列係在靶向用於表現該轉基因之眼組織細胞之 rAAV 載體中遞送。

【英文】

Compositions and methods are described for the delivery of a fully human post-translationally modified therapeutic monoclonal antibody, or an antigen binding fragment thereof, that binds to TNF-α, IL6 or IL6-R to a human subject for treatment of an ocular indication, particularly non-infectious uveitis. The nucleotide sequence encoding the antibody is delivered in a rAAV vector that targets ocular tissue cells for expression of the transgene.

【指定代表圖】圖 1A 及 1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於眼適應症之載體化抗 TNF-α 抗體

【英文發明名稱】VECTORIZED ANTI-TNF-α ANTIBODIES FOR OCULAR INDICATIONS

【技術領域】

【0001】 闡述將結合至腫瘤壞死因子 α (TNFα、介白素-6 (IL6)或介白素-6 受體(IL6R)之全人類轉譯後修飾(HuPTM)之治療性單株抗體(「mAb」)、或結合至 TNFα、IL6 或 IL6R 之治療性 mAb 之 HuPTM 抗原結合片段(例如治療性 mAb 之全人類糖基化(HuGly) Fab)遞送至經診斷患有非傳染性眼色素層炎(NIU)之人類個體的組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 已顯示治療性 mAb 可有效地治療多種疾病及疾患。然而，由於該等劑僅在短時間段內有效，故通常需要在長持續時間內重複注射，從而對患者產生相當大之治療負擔。

【0003】 眼色素層炎包括特徵在於眼色素層發炎之一組異質疾病。眼色素層炎通常可根據發炎之病因分類為傳染性或非傳染性(自體免疫病症)，其可與全身性疾病相關或不相關。另外，眼色素層炎在解剖學上可分類為前眼色素層炎、中間眼色素層炎、後眼色素層炎或全眼色素層炎，且其可具有急性、慢性或復發性病程。臨床呈現係可變的，症狀可包括視力模糊、畏光、眼痛及顯著視覺受損(Valenzuela 等人，Front Pharmacol. 2020; 11: 655)。

【0004】 非傳染性眼色素層炎係特徵在於眼色素層(虹膜、睫狀體及脈絡膜)發炎之嚴重的威脅視力之眼內發炎疾患。認為非傳染性眼色素層炎源自免疫介導之對眼抗原之反應且係發達國家工作年齡人群之不可逆失明的主要原因。眼色素層炎治療之目標係控制發炎、防止復發及保護視力以及最小化藥物之不良

效應。目前，非傳染性眼色素層炎之標準護理包括投與皮質類固醇作為一線劑，但在一些情形下需要更具攻擊性之療法。此療法包括合成免疫阻抑劑，例如抗代謝物(胺甲喋呤(methotrexate)、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)及硫唑嘌呤)、鈣調神經磷酸酶抑制劑(環孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus))及烷基化劑(環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil))。在對皮質類固醇及習用免疫阻抑治療變得不耐受或難治之彼等患者中，基於靶向參與疾病發病機制之相關免疫路徑，生物劑已成為小兒及成人眼色素層炎之有效療法。當前免疫調節療法包括使用 mAb (例如英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab-pegol))或使用 TNF 受體融合蛋白依那西普(etanercept)達成之 TNFα 抑制。在此方面，抗 TNF 劑(英夫利昔單抗及阿達木單抗)在有利結果方面已顯示最強之結果。當習用免疫阻抑治療及/或抗 TNF-α 療法失敗時，建議其他生物劑。一些最新療法集中於阻斷介白素作用(例如抗 IL6 療法) (Ming 等人，Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 2005-2016)。

【0005】　阿達木單抗係針對 TNF-α 之經完全人類化之單株抗體，其係皮下自我投與。自 2016 年經批准以來，其係治療成人非傳染性眼色素層炎之最常用且研究最多之生物藥物(Ming 等人，Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 2005-2016)。英夫利昔單抗(Remicade®)係自 2001 年使用之嵌合單株抗體。其具有 25%之鼠類結構域及 75%之人類化結構域。其用途經 FDA 批准用於 RA、牛皮癬關節炎、IBD 及 AS，但不用於非傳染性眼色素層炎。其通常結合胺甲喋呤僅經靜脈內投與，以防止產生針對藥物之抗體。英夫利昔單抗與全身性投與之多種副作用相關，該等副作用係例如充血性心臟衰竭、潛伏結核再活化及感染風險增加，該等副作用皆可藉由玻璃體內投與藥物來最小化。戈利木單抗(Simponi®)係以 50 mg 每 4 週之劑量皮下投與之全人類化單株抗體。業內存在極少證據，但已在患

有阿達木單抗或英夫利昔單抗難治性非傳染性眼色素層炎之患者中闡述其功效，且因此通常將戈利木單抗保留為此無反應者亞組之治療。

【0006】 業內需要減輕患有非傳染性眼色素層炎之患者之治療負擔的更有效之治療。玻璃體內藥物已成為眼色素層炎患者中有希望的藥物投與模式，此乃因其向靶組織提供大量藥物，從而消除全身性毒性之風險。減少或消除週期性眼投與之需要將減輕患者負擔且改良療法。

【發明內容】

【0007】 與隨時間消散而產生峰值及谷值水準之注射或輸注之治療性抗體相比，藉由基因療法遞送之治療性抗體具有若干優點。與重複注射抗體相反，轉基因產物抗體之持續表現允許在作用位點存在更一致之抗體水準，且對患者而言風險更低且更方便，此乃因需要進行之注射更少。另外，由於存在於轉譯期間及之後之微環境不同，自轉基因表現之抗體以不同於直接注射之彼等抗體之方式經轉譯後修飾。在不受限於任何特定理論下，此產生具有不同的擴散、生物活性、分佈、親和力、藥物動力學及免疫原性特徵之抗體，使得與直接注射之抗體相比，遞送至作用位點之抗體係「改良型生物藥(biobetter)」。因此，本文提供用於抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 基因療法(具體而言重組 AAV 基因療法)之組合物及方法，該等組合物及方法經設計以靶向眼睛且產生用於表現抗 TNFα 抗體(具體而言阿達木單抗)或其抗原結合片段或抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之轉基因貯庫，該等組合物及方法在投與 rAAV 組合物之 20 天、30 天、40 天、50 天、60 天或 90 天內產生抗體之治療或預防性血清水準。

【0008】 闡述將抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R HuPTM mAb 或治療性 mAb 之抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R HuPTM 抗原結合片段(例如治療性 mAb 之全人類糖基化 Fab (HuGlyFab))全身性遞送至經診斷患有非傳染性眼色素層炎或適於用治療性抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 治療之其他疾患的患者(人類個體)之組合物

及方法。治療性 mAb 之該等抗原結合片段包括 Fab、$F(ab')_2$、或 scFv (單鏈可變片段) (在本文中統稱為「抗原結合片段」)。如本文所用之「HuPTM Fab」可包括 mAb 之其他抗原結合片段。在替代實施例中，可使用全長 mAb。遞送可有利地經由基因療法(例如藉由將編碼治療性抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段(或任一者之高糖基化衍生物)之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有適於用治療性抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb)治療之疾患的患者(人類個體))來完成，以在患者之眼睛或(在替代實施例中)肝臟及/或肌肉中產生永久貯庫，該永久貯庫將 HuPTM mAb 或治療性 mAb 之抗原結合片段(例如人類糖基化轉基因產物)或肽連續供應至其中 mAb 或其抗原結合片段或肽發揮其治療或預防效應之一或多個眼組織。

【0009】 提供基因治療載體，具體而言 rAAV 基因治療載體，其在投與人類個體時可表現抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體，以例如在投與編碼抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之載體後 20 天、30 天、40 天、50 天、60 天或 90 天達成最大或穩態血清濃度。在某些實施例中，抗體例如在抗體結合分析(例如酶聯免疫吸附分析(ELISA)結合分析或基於表面電漿子共振(SPR)之實時動力學分析)中，較佳地在皮莫耳濃度或奈莫耳濃度範圍內結合至其靶，及/或在適當分析中展現生物活性。

【0010】 用於遞送轉基因之重組載體包括非複製重組腺相關病毒載體(「rAAV」)。在實施例中，AAV 類型對視網膜細胞具有向性，例如 AAV 之 AAV8 亞型。然而，可使用其他病毒載體，包括(但不限於)慢病毒載體；痘瘡病毒載體，或非病毒表現載體，稱為「裸 DNA」構築物。轉基因之表現可由組成型或組織特異性表現控制元件(具體而言其為眼組織、肝臟及/或肌肉特異性控制元件之元件，例如表 1 及表 1a 之一或多個元件)來控制。

【0011】　在某些實施例中，由轉基因編碼之 HuPTM mAb 或 HuPTM 抗原結合片段可包括(但不限於)結合至 TNFα 之治療性抗體之全長或抗原結合片段，具體而言阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗，或結合至 IL6 或 IL6R 之治療性抗體，包括薩拉利珠單抗(satralizumab)、賽瑞蘆單抗(sarilumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、克萊贊珠單抗(clazakizumab)、西盧卡單抗(sirukumab)、奧洛珠單抗(olokizumab)、瑞利珠單抗(erilimzumab)、戈利珠單抗(gerilizumab)或托珠單抗(tocilizumab)，參見例如**圖 1A 及圖 1B**。

【0012】　治療性抗體之基因治療構築物經設計使得表現重鏈及輕鏈二者。可在重鏈及輕鏈由可裂解連接體或 IRES 分開之單一構築物中改造重鏈及輕鏈之編碼序列，以使得表現單獨重鏈及輕鏈多肽。在具體實施例中，連接體係弗林蛋白酶(Furin) T2A 連接體(SEQ ID NO:143 或 144)。在某些實施例中，編碼序列編碼 Fab 或 $F(ab')_2$ 或 scFv。在某些實施例中，表現抗體之全長重鏈及輕鏈。在其他實施例中，構築物表現其中重鏈及輕鏈可變結構域經由撓性不可裂解連接體連接之 scFv。在某些實施例中，構築物自 N 末端表現 NH_2-V_L-連接體-V_H-COOH 或 NH_2-V_H-連接體-V_L-COOH。

【0013】　另外，自轉基因活體內表現之抗體不太可能含有與藉由重組技術(例如蛋白質聚集及蛋白質氧化)產生之抗體相關之降解產物。聚集係與蛋白質產生及儲存相關之問題，此歸因於高蛋白質濃度、與製造設備及容器之表面相互作用及使用某些緩衝液系統之純化。促進聚集之該等條件並不存在於基因療法之轉基因表現中。氧化(例如甲硫胺酸、色胺酸及組胺酸氧化)亦與蛋白質產生及儲存相關，且係由應力細胞培養條件、金屬及空氣接觸以及緩衝液及賦形劑中之雜質引起。自轉基因活體內表現之蛋白質亦可在應力條件下氧化。然而，人類及許多其他生物體配備有抗氧化防禦系統，其不僅減小氧化應力，且有時亦修

復及/或逆轉氧化。因此，活體內產生之蛋白質不太可能呈氧化形式。聚集及氧化皆可影響效力、藥物動力學(清除率)及免疫原性。

【0014】　在人類個體之眼組織細胞中產生 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 應產生用於疾病治療之「改良型生物藥」分子，該疾病治療係經由基因療法(例如藉由將編碼全長 HuPTM mAb 或治療性 mAb 之 HuPTM Fab 之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有該 mAb 之疾病適應症的患者(人類個體))來完成，以在個體中產生連續供應由個體之經轉導細胞產生之人類糖基化、硫酸化轉基因產物之永久貯庫。HuPTMmAb 或 HuPTM Fab 之 cDNA 構築物應包括確保經轉導人類細胞進行正確的共轉譯及轉譯後處理(糖基化及蛋白質硫酸化)之信號肽。

【0015】　作為基因療法之替代或基因療法之另一治療，可在人類細胞株中藉由重組 DNA 技術產生全長 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab，且可將糖蛋白投與患者。

【0016】　本文所提供之方法涵蓋組合療法，該等組合療法涉及將全長 HuPTM 抗抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 或 HuPTM 抗抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R Fab 全身性遞送至患者，伴有投與其他可用治療。其他治療可在基因療法治療之前、同時或之後投與。該等其他治療可包括(但不限於)與治療性 mAb 之共同療法。

【0017】　亦提供製造病毒載體(具體而言基於 AAV 之病毒載體)之方法。在特定實施例中，提供產生重組 AAV 之方法，其包括培養宿主細胞，該宿主細胞含有人工基因體，該人工基因體包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中順式表現盒包含編碼治療性抗體之轉基因，該轉基因可操作連接至將控制轉基因在人類細胞中表現之表現控制元件；缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動 AAV rep 及衣殼蛋白在培養物中之宿主細胞中表現且反式供應 rep 及 cap 蛋白；足以容許 AAV 衣殼蛋白複製及包裝人工基因體之腺病毒輔助功能；及自細胞培養物回收使人工基因體殼體化之重組 AAV。

【0018】 本發明者發現，靜脈內投與基於 AAV8 之載體在非人類靈長類動物中產生劑量依賴性及持續血清抗體濃度，該基於 AAV8 之載體包含最佳化表現盒，該最佳化表現盒含有肝臟特異性啟動子以及具有經修飾弗林蛋白酶-T2A 處理信號之經密碼子最佳化及 CpG 清除之轉基因。因此，提供包含表現轉基因之 rAAV 載體之組合物，該等 rAAV 載體包含最佳化表現盒，該最佳化表現盒含有肝臟特異性啟動子及具有經修飾弗林蛋白酶-T2A 處理信號之經密碼子最佳化及 CpG 清除之轉基因，例如抗 TNFα(包括阿達木單抗)、抗 IL6 或抗 IL6R 治療性抗體之重鏈及輕鏈。亦提供投與及製造方法。

3.1 說明性實施例

物質之組合物

【0019】 1. 一種用於治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之醫藥 組合物，其包含腺相關病毒(AAV)載體，該腺相關病毒載體具有：

(a) 病毒衣殼，其對眼組織細胞具有向性；及

(b) 人工基因體，其包含側接有 AAV 反向末端重複(ITR)之表現盒，其中該表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈之轉基因，該轉基因可操作連接至促進轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

其中該 AAV 載體經調配用於視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與該人類個體。

【0020】 2. 如段落 1 之醫藥組合物，其中病毒衣殼與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 AAV2.7m8 (AAV2.7m8)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型

rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列至少 95%一致。

【0021】 3. 如段落 1 或 2 中任一者之醫藥組合物，其中 AAV 衣殼係 AAV8、AAV3B、AAV2.7m8 或 AAVrh73。

【0022】 4. 如段落 1 至 3 之醫藥組合物，其中眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞(schlemm's canal cell)、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【0023】 5. 如段落 1 至 4 之醫藥組合物，其中調控序列包括表 1 或表 1a 之調控序列。

【0024】 6. 如段落 5 之醫藥組合物，其中調控序列係 CAG 啟動子(SEQ ID NO: 74)、人類視紫質激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO:214-216)、人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO:212)、CB 啟動子(SEQ ID NO: 273 或 274)或 Best1/GRK 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275)。

【0025】 7. 如段落 1 至 6 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因包含編碼該 mAb 之重鏈及輕鏈之核苷酸序列之間的弗林蛋白酶/2A 連接體。

【0026】 8. 如段落 7 之醫藥組合物，其中該弗林蛋白酶 2A 連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144)之弗林蛋白酶/T2A 連接體。

【0027】 9. 如段落 1 至 8 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因編碼該抗原結合片段之重鏈及輕鏈之 N 末端的信號序列，該信號序列引導該等人類眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【0028】 10. 如段落 9 之醫藥組合物，其中該信號序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表 2 之信號序列。

【0029】 11. 如段落 1 至 10 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因具有以下結構：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【0030】 12. 如段落 1 至 11 中任一者之醫藥組合物，其中抗 TNFα 抗體係阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗或其抗原結合片段。

【0031】 13. 如段落 1 至 12 中任一者之醫藥組合物，其中全長 mAb 或抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【0032】 14. 如段落 1 至 13 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【0033】 15. 如段落 1 至 11 中任一者之醫藥組合物，其中抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗或其抗原結合片段。

【0034】 16. 如段落 1 至 11 或 15 中任一者之醫藥組合物，其中全長 mAb 或抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕

鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈;具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【0035】 17. 如段落 1、11 或 15 至 16 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列;編碼重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 183 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 184 之核苷酸序列。

【0036】 18. 如段落 1 至 17 之醫藥組合物，其中抗原結合片段係 Fab、$F(ab')_2$ 或 scFv。

【0037】 19. 如段落 1 至 18 中任一者之醫藥組合物，其中 mAb 或其抗原結合片段係高糖基化突變體或其中 mAb 之 Fc 多肽係糖基化或無糖基化的。

【0038】 20. 如段落 1 至 19 中任一者之醫藥組合物，其中人工基因體係自互補的。

【0039】 21. 如段落 1 至 20 中任一者之醫藥組合物，其中人工基因體係構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1.GRK.VH4.阿達木單抗.IgG。

【0040】 22. 一種組合物，其包含腺相關病毒(AAV)載體，該腺相關病毒載體具有：

a. 病毒 AAV 衣殼，其視情況地與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型 rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列至少 95%一致；及

b. 人工基因體，其包含側接有 AAV 反向末端重複(ITR)之表現盒，其中表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb 抗 IL6 抗體或抗 IL6R 抗體或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈之轉基因，該轉基因可操作連接至促進轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

c. 其中轉基因編碼該 mAb 之重鏈及輕鏈之 N 末端之信號序列，該信號序列引導該 mAb 在眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【0041】 23. 如段落 22 之組合物，其中該眼組織細胞係角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【0042】 24. 如段落 22 或 23 之組合物，其中 AAV 衣殼係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73。

【0043】 25. 如段落 22 至 24 之組合物，其中抗 TNFα 抗體係阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗或其抗原結合片段。

【0044】 26. 如段落 22 至 25 中任一者之醫藥組合物，其中全長 mAb 或抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【0045】 27. 如段落 22 至 26 之醫藥組合物，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【0046】 28. 如段落 22 至 27 中任一者之醫藥組合物，其中抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗或其抗原結合片段。

【0047】 29. 如段落 22 至 24 或 27 中任一者之醫藥組合物，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【0048】 30. 如段落 22 至 24 或 28 至 29 中任一者之醫藥組合物，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼

重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 183 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 184 之核苷酸序列。

【0049】 31. 如段落 22 至 30 中任一者之組合物，其中轉基因包含編碼該 mAb 之重鏈及輕鏈之核苷酸序列之間的弗林蛋白酶/2A 連接體。

【0050】 32. 如段落 22 至 31 中任一者之組合物，其中將編碼弗林蛋白酶 2A 連接體之核酸納入表現盒中編碼重鏈及輕鏈序列之核苷酸序列之間，從而產生具有以下結構之構築物：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【0051】 33. 如段落 22 至 32 之組合物，其中該弗林蛋白酶 2A 連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144)之弗林蛋白酶/T2A 連接體。

【0052】 34. 如段落 22 至 33 中任一者之組合物，其中該信號序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表 2 之信號序列。

【0053】 35. 如段落 22 至 34 中任一者之組合物，其中人工基因體係自互補的。

【0054】 36. 如段落 22 至 27 或 31 至 35 中任一者之組合物，其中人工基因體係構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1/GRK1.VH4i.阿達木單抗.IgG。

治療方法

【0055】 37. 一種治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之方法，其包括向個體視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與治療有效量之包含重組 AAV 之組合物，該重組 AAV 包含編碼抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb

或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至控制轉基因在眼組織細胞中表現之一或多條調控序列。

【0056】 38. 一種治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之方法，其包括：向該個體視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與治療有效量之重組核苷酸表現載體，該重組核苷酸表現載體包含編碼抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至控制轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列，以使得形成釋放抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之人類轉譯後修飾(HuPTM)形式之貯庫。

【0057】 39. 如段落 37 或 38 之方法，其中抗 TNFα mAb 係阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗。

【0058】 40. 如段落 37 至 39 之方法，其中全長抗 TNFα mAb 或抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【0059】 41. 如段落 37 至 40 之方法，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【0060】 42. 如段落 37 至 38 中任一者之方法，其中抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗或其抗原結合片段。

【0061】 43. 如段落 37 至 38 或 42 中任一者之方法，其中全長 mAb 或抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【0062】 44. 如段落 37 至 38 或 42 至 43 中任一者之方法，其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼

輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列；編碼重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中轉基因包含編碼重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼重鏈之 SEQ ID NO: 183 之核苷酸序列及編碼輕鏈之 SEQ ID NO: 184 之核苷酸序列。

【0063】 45. 如段落 37 至 44 之方法，其中眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【0064】 46. 如段落 37 至 44 中任一者之方法，其中病毒衣殼與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 AAV2.7m8 (AAV2.7m8)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型 rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列至少 95%一致；

【0065】 47. 如段落 37 至 46 中任一者之方法，其中 AAV 衣殼係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73。

【0066】 48. 如段落 37 至 46 中任一者之方法，其中調控序列包括表 1 之調控序列。

【0067】 49. 如段落 48 之方法，其中調控序列係人類視紫質激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)或人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)。

【0068】 50. 如段落 37 至 49 中任一者之方法，其中轉基因包含編碼該 mAb 之重鏈及輕鏈之核苷酸序列之間的弗林蛋白酶/2A 連接體。

【0069】 51. 如段落 50 之方法，其中該弗林蛋白酶 2A 連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144) 之弗林蛋白酶/T2A 連接體。

【0070】 52. 如段落 37 至 51 中任一者之方法，其中轉基因編碼該抗原結合片段之重鏈及輕鏈之 N 末端之信號序列，該信號序列引導該等人類眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【0071】 53. 如段落 52 之方法，其中該信號序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表 2 之信號序列。

【0072】 54. 如段落 37 至 53 中任一者之方法，其中轉基因具有以下結構：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【0073】 55. 如段落 37 至 54 中任一者之方法，其中 mAb 係高糖基化突變體或其中 mAb 之 Fc 多肽係糖基化或無糖基化的。

【0074】 56. 如段落 37 至 55 中任一者之方法，其中 mAb 含有 α 2,6-唾液酸化聚糖。

【0075】 57. 如段落 37 至 56 中任一者之方法，其中 mAb 經糖基化但不含可偵測到之 NeuGc 及/或 α-Gal。

【0076】 58. 如段落 37 至 57 中任一者之方法，其中 mAb 含有酪胺酸硫酸化。

【0077】 59. 如段落 37 至 58 中任一者之方法，其中該 mAb 或其抗原結合片段之該 HuPTM 形式之產生係藉由用該重組核苷酸表現載體轉導培養物中之人類眼組織細胞並表現該 mAb 或其抗原結合片段來確認。

【0078】 60. 如段落 37 或 59 之方法，其中治療有效量經確定足以維持房水、玻璃體液、RPE、視網膜及/或眼前節/房中至少 10 ng/ml 之濃度。

【0079】 61. 如段落 37 或 60 之方法，其中治療有效量經確定足以藉由>= 2 條 ETDRS 線或 logMAR 增加、根據 SUN 分類前房及後房之發炎活性降低及/或玻璃體混濁等級降低來改良最佳矯正視力(BCVA)。

【0080】 62. 如段落 37 至 61 中任一者之方法，其中 rAAV 係自互補的。

【0081】 63. 如段落 37 至 62 中任一者之方法，其中轉基因在構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1/GRK1.VH4i.阿達木單抗.IgG 內。

製造方法

【0082】 64. 一種產生重組 AAV 之方法，其包括：

(a) 培養宿主細胞，該宿主細胞含有：

(i) 人工基因體，其包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中順式表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 或抗 IL6R 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至促進轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

(ii) 缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白在培養物中之宿主細胞中之表現且 反式 供應 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，其中衣殼具有眼組織細胞向性；

(iii) 足以容許 AAV 衣殼蛋白複製及包裝人工基因體之腺病毒輔助功能；及

(b) 自細胞培養物回收使人工基因體殼體化之重組 AAV。

【0083】 65. 如段落 64 之方法，其中轉基因編碼實質上全長或全長 mAb 或抗原結合片段，該抗原結合片段包含阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛

珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域，其中 AAV 衣殼蛋白係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼蛋白。

【0084】 66. 如段落 64 或 65 之方法，其中眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【0085】 67. 一種宿主細胞，其含有：

a. 人工基因體，其包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中順式表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至促進轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

b. 缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白在培養物中之宿主細胞中之表現且 反式 供應 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，其中衣殼具有眼組織細胞向性；

c. 足以容許 AAV 衣殼蛋白複製及包裝人工基因體之腺病毒輔助功能。

【0086】 68. 如段落 67 之宿主細胞，其中轉基因編碼實質上全長或全長 mAb 或抗原結合片段，該抗原結合片段包含阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域。

【0087】 69. 如段落 67 或 68 之宿主細胞，其中 AAV 衣殼蛋白係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼蛋白。

【0088】 70. 如段落 67 至 69 之宿主細胞，其中眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【圖式簡單說明】

【0089】

圖 1A-1B. rAAV 載體基因體構築物之示意圖，該 rAAV 載體基因體構築物含有編碼治療性 mAb 之重鏈及輕鏈之表現盒，該重鏈及該輕鏈由弗林蛋白酶-2A 連接體分開，可操作連接至 CAG 啟動子，由表現元件控制，側接有 AAV ITR。轉基因可包含編碼具有 Fc 區之全長重鏈及輕鏈(**A**)或 Fab 部分之重鏈及輕鏈(**B**)的核苷酸序列。

圖 2A-2C. 阿達木單抗(**A**)、英夫利昔單抗(**B**)及戈利木單抗(**C**)(針對腫瘤壞死因子(TNFα)之治療性抗體)之 Fab 區之轉基因構築物之胺基酸序列。糖基化位點為粗體字。麩醯胺酸糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(斜體)係如圖例中所指示。互補決定區(CDR)加有下劃線。鉸鏈區以灰色突出顯示。

圖 3A-3H. 薩拉利珠單抗(**A**)、賽瑞蘆單抗(**B**)、司妥昔單抗(**C**)、克萊贊珠單抗(**D**)、西盧卡單抗(**E**)、奧洛珠單抗(**F**)、戈利珠單抗(**G**)或托珠單抗(**H**)之 Fab 區之轉基因構築物之胺基酸序列。糖基化位點為粗體字。麩醯胺酸糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(斜體)係如圖例中所指示。互補決定區(CDR)加有下劃線。鉸鏈區以灰色突出顯示。

圖 4. 具有眼組織向性之各種衣殼之 Clustal 多重序列比對。可藉由自其他經比對 AAV 衣殼之相應位置「募集」胺基酸殘基對 AAV8 衣殼進行胺基酸取代(以粗體顯示於底列中)。以灰色顯示之序列 = 超變區。為 AAV 衣殼之胺基酸序列分配序列 ID 編號，如**圖 4** 中所指示。

圖 5 可連接至全長 mAb 之 HuGlyFab 區或抗原結合結構域之聚糖。(改編自 Bondt 等人，2014, Mol & Cell Proteomics 13.1: 3029-3039)。

圖 6. IgG1 (SEQ ID NO: 61)、IgG2 (SEQ ID NO: 62)及 IgG4 (SEQ ID NO: 63)之恆定重鏈區(CH2 及 CH3)之 Clustal 多重序列比對。自重鏈之殘基 219 至殘基 230 之鉸鏈區以斜體顯示。胺基酸之編號呈 EU 格式。

圖 7. 載體化阿達木單抗(AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG)在眼組織(視網膜、視網膜色素上皮(RPE)及眼前節)中在三個不同劑量(1e7、1e8 及 1e9 vg/眼睛)下之表現水準。使用 PBS 作為媒劑對照且使用 AAV.GFP 作為對照載體。阿達木單抗表現水準(ng)係相對於蛋白質總量(g)來繪示。

圖 8. . 載體化阿達木單抗(AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG)在眼組織(視網膜、視網膜色素上皮(RPE)及眼前節)中在三個不同劑量(1e7、1e8 及 1e9 vg/眼睛)下之表現水準。使用 PBS 作為媒劑對照且使用 AAV.GFP 作為對照載體。阿達木單抗表現水準(ng)繪示為濃度/ml。

圖 9A 及圖 9B 顯示不同抗體序列之比對。A)抗體之重鏈序列。頂部至底部：SEQ ID NO:23 之胺基酸 1-229、SEQ ID NO:3 之胺基酸 1-228、SEQ ID NO:5 之胺基酸 1-237、SEQ ID NO:7 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:9 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:11 之胺基酸 1-227、SEQ ID NO:13 之胺基酸 1-228、SEQ ID NO:15 之胺基酸 1-227、SEQ ID NO:17 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:19 之胺基酸 1-230、SEQ ID NO:21 之胺基酸 1-228。B)抗體之輕鏈序列。頂部至底部：SEQ ID NO:24 之胺基酸 1-229、SEQ ID NO:4 之胺基酸 1-228、SEQ ID NO:6 之胺基酸 1-237、SEQ ID NO:8 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:10 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:12 之胺基酸 1-227、SEQ ID NO:14 之胺基酸 1-228、SEQ ID NO:16 之胺基酸 1-227、SEQ ID NO:18 之胺基酸 1-224、SEQ ID NO:20 之胺基酸 1-230、SEQ ID NO:22 之胺基酸 1-228。

圖 10A 及圖 10B 顯示，在競爭性 ELISA 分析中比較之自小鼠眼睛(在視網膜下投與後)提取之載體表現之阿達木單抗(**10A**)及商業阿達木單抗(**10B**)與不同濃度之小鼠或人類 TNFα 濃之結合。

圖 11A 及圖 11B 顯示劑量反應研究之結果。**A** 繪示 ADCC 劑量反應研究之結果，其中使用 CHO/DG44-tm TNFα 細胞作為靶細胞且 E/T 比率為 25:1。**B.** 在 CDC 劑量-反應研究中，在 5% 正常人類血清補體(NHSC)之情況下，使用 CHO/DG44-tm TNFα 細胞作為靶細胞。陽性對照(阿達木單抗)、樣品(AAV-阿達木單抗)及陰性對照(人類 IgG1)之劑量-反應及最佳擬合值顯示於 **A** 及 **B** 中。

圖 12 繪示投與不同劑量之 hTNFα (50 ng、100 ng 及 170 ng)之 3 個(大鼠)組以及對照(媒劑)組及未經處理組隨時間之總評分。

圖 13 顯示，在以 1.0E+9 GC/眼睛及 3.0E+8 GC/眼睛視網膜下注射 AAV8.CAG.阿達木單抗後 21 天，路易斯大鼠(Lewis Rat)眼睛中阿達木單抗之水準(如藉由使用包被有重組人類 TNF 之孔之 ELISA 所量測)分別具有 86.0 ng/眼睛及 17.1 ng/眼睛之阿達木單抗/眼睛。

圖 14 繪示在視網膜下投與劑量為 1.0E08 或 1.0E09 之 AAV8.CAG.阿達木單抗或 AAV8.GRK1.阿達木單抗及媒劑對照後，在投與後 4 至 5 週，小鼠之眼組織 RPE、視網膜及眼前節中之阿達木單抗水準。

【實施方式】

【0090】 闡述將全人類轉譯後修飾(HuPTM)之治療性單株抗體(mAb)或治療性抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 之 HuPTM 抗原結合片段(例如治療性 mAb 之全人類糖基化 Fab (HuGlyFab))全身性遞送至經診斷患有非傳染性眼色素層炎或適於用治療性 mAb 治療之其他適應症的患者(人類個體)之組合物及方法。遞送可有利地經由基因療法(例如藉由將編碼治療性 mAb 或其抗原結合片段(或任一者之高糖基化衍生物)之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有適

於用治療性 mAb 治療之疾患的患者(人類個體))來完成，以在患者之組織或器官(具體而言眼睛)中產生永久貯庫，該永久貯庫將 HuPTM mAb 或治療性 mAb 之抗原結合片段(例如人類糖基化轉基因產物)連續供應至其中 mAb 或其抗原結合片段發揮治療效應之個體眼組織中。

【0091】 在某些實施例中，由轉基因編碼之 HuPTM mAb 或 HuPTM 抗原結合片段係(但不限於)結合 TNFα(具體而言阿達木單抗，關於阿達木單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈序列參見**圖 2A**)、IL6 或 IL6R 之 HuPTM mAb 或 HuPTM 之全長或抗原結合片段。

【0092】 本文所提供之組合物及方法例如在個體之眼睛或肝臟/肌肉中以眼組織中(例如玻璃體或房水中)或血清中以治療或預防有效地治療或改善非傳染性眼色素層炎或可用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體治療之其他適應症之症狀的水準，自病毒基因體貯庫全身性遞送抗 TNFα(具體而言阿達木單抗)、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體。本文鑑別將編碼治療性抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之轉基因遞送至人類個體之細胞(在實施例中，包括一或多個眼組織細胞)的病毒載體，及可操作連接至編碼抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之重鏈及輕鏈之核苷酸序列的調控元件，該等調控元件促進抗體在細胞中(在實施例中，在眼組織細胞中)之表現。該等調控元件(包括眼組織特異性調控元件)提供於本文之**表 1** 及**表 1a** 中。因此，該等毒載體可以適當劑量遞送至人類個體，使得在投與後至少 20 天、30 天、40 天、50 天或 60 天，抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體以治療有效之水準存在於該人類個體之血清或眼組織中。在實施例中，抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之治療有效之水準經確定(在人類試驗、動物模型等中)以藉由>= 2 條 ETDRS 線或 logMAR 增加、根據 SUN 分類前房及後房之發炎活性降低及/或玻璃體混濁等級降低來改良最佳矯正視力(BCVA)。

【0093】 由轉基因編碼之 HuPTM mAb 或 HuPTM 抗原結合片段可包括(但不限於)結合至 TNFα 之治療性抗體之全長或抗原結合片段，包括(但不限於)阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗，或結合至 IL6 或 IL6R 之治療性抗體之全長或抗原結合片段，包括(但不限於) 薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗。前述抗體之抗原結合片段之重鏈及輕鏈之胺基酸序列提供於下文**表 7** 中。具有 SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 或 23 之胺基酸序列(分別由核苷酸序列 SEQ ID NO: 26、28、30、32、34、36、38、40、42 或 44 編碼)之重鏈可變結構域及具有 SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 或 22 之胺基酸序列(分別由核苷酸序列 SEQ ID NO: 27、29、31、33、35、37、39、41、43 或 45 編碼)之輕鏈可變結構域。由轉基因編碼之 HuPTM mAb 或 HuPTM 抗原結合片段可包括(但不限於)治療性抗體之全長或抗原結合片段或經改造以在 Fab 結構域上含有其他糖基化位點之抗原結合片段(例如，參見 Courtois 等人，2016, mAbs 8: 99-112，關於其在全長抗體之 Fab 結構域上經高糖基化之抗體衍生物之描述的全文皆以引用方式併入本文中)。

【0094】 用於遞送轉基因之重組載體包括非複製重組腺相關病毒載體(「rAAV」)。rAAV 出於多種原因係尤具吸引力之載體，其可經修飾以優先靶向所選特定器官；且存在數百種衣殼血清型供選擇以獲得期望組織特異性，及/或避免被預先存在之針對一些 AAV 之患者抗體中和。本文所用之 AAV 類型優先靶向眼睛，*即*對視網膜細胞具有向性。該等 rAAV 包括(但不限於)基於 AAV 之載體，其包含來自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAV9、AAV9e、AAVrh10、AAVrh20、AAVrh39、AAVhu.37、AAVrh73、AAVrh74、AAV.hu51、AAV.hu21、AAV.hu12 或 AAV.hu26 中一或多者之衣殼組分。在某些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含

來自 AA2.7m8、AAV3B、AAV8、AAV9、AAVrh10、AAV10 或 AAVrh73 血清型中一或多者之衣殼。

【0095】 然而，可使用其他病毒載體，包括(但不限於)慢病毒載體；痘瘡病毒載體，或非病毒表現載體，稱為「裸 DNA」構築物。轉基因之表現可由組成型或組織特異性表現控制元件來控制。

【0096】 基因治療構築物經設計使得表現重鏈及輕鏈二者。在某些實施例中，表現抗體之全長重鏈及輕鏈。在某些實施例中，編碼序列編碼 Fab 或 $F(ab')_2$ 或 scFv。重鏈及輕鏈應以大約相等之量表現，換言之，重鏈及輕鏈係以約 1:1 之重鏈對輕鏈比率表現。可在重鏈及輕鏈由可裂解連接體或 IRES 分開之單一構築物中改造重鏈及輕鏈之編碼序列，以使得表現單獨重鏈及輕鏈多肽。在特定實施例中，分開重鏈及輕鏈之連接體係弗林蛋白酶-2A 連接體，例如弗林蛋白酶-F2A 連接體 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144)或弗林蛋白酶-T2A 連接體 RKRR(GSG)EGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO:141 或 142)。在某些實施例中，構築物自 N 末端至 C 末端表現 NH2-VL-連接體-VH-COOH 或 NH2-VH-連接體-VL-COOH。在其他實施例中，構築物自 N 末端至 C 末端表現 NH2-信號或定位序列-VL-連接體-VH-COOH 或 NH2-信號或定位序列-VH-連接體-VL-COOH。在其他實施例中，構築物表現其中重鏈及輕鏈可變結構域經由撓性不可裂解連接體連接之 scFv。

【0097】 在某些實施例中，本文所揭示之核酸(例如多核苷酸)及核酸序列可例如經由熟習此項技術者已知之任一密碼子最佳化技術進行密碼子最佳化(參見例如 Quax 等人，2015, Mol Cell 59:149-161 之綜述)且亦可經最佳化以減少 CpG 二聚體。阿達木單抗重鏈及輕鏈之密碼子最佳化序列提供於**表 8** 中(SEQ ID NO: 46 至 60)。每一重鏈及輕鏈需要信號序列來確保正確的轉譯後處理及分泌(除非表現為 scFv，其中僅 N 末端鏈需要信號序列)。本文揭示可用於在人類細胞中表現治

療性抗體之重鏈及輕鏈之信號序列。例示性重組表現構築物顯示於**圖 1A 及圖 1B** 中。

【0098】 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab (包括 HuPTM scFv)之產生應產生用於疾病治療之「改良型生物藥」分子，該疾病治療係經由基因療法(例如藉由將編碼全長 HuPTM mAb 或治療性 mAb 之 HuPTM Fab 或其他抗原結合片段(例如 scFv)之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有該 mAb 之疾病適應症的患者(人類個體))來完成，以在個體中產生連續供應由個體之經轉導細胞產生之人類糖基化、硫酸化轉基因產物之永久貯庫。HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 或 HuPTM scFv 之 cDNA 構築物應包括確保經轉導人類細胞進行正確的共轉譯及轉譯後處理(糖基化及蛋白質硫酸化)之信號肽。

【0099】 適於投與人類個體之醫藥組合物包含重組載體於包含生理上相容之水性緩衝液、表面活性劑及視情況存在之賦形劑之調配物緩衝液中之懸浮液。該調配物緩衝液可包含多糖、表面活性劑、聚合物或油中之一或多者。

【0100】 作為基因療法之替代或基因療法之另一治療，可在人類細胞株中藉由重組 DNA 技術產生全長 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 或其其他抗原結合片段，且可將糖蛋白投與患者。可用於該重組糖蛋白產生之人類細胞株包括(但不限於)人類胚胎腎 293 細胞(HEK293)、纖維肉瘤 HT-1080、HKB-11、CAP、HuH-7 及視網膜細胞株 PER.C6 或 RPE (僅舉幾例) (例如，參見 Dumont 等人，2015, Crit. Rev. Biotechnol. 36(6):1110-1122，關於可用於重組產生 HuPTM mAb、HuPTM Fab 或 HuPTM scFv 產物(例如 HuPTM Fab 糖蛋白)之人類細胞株之綜述的全文皆以引用方式併入)。為確保完全糖基化(尤其唾液酸化)及酪胺酸硫酸化，可藉由改造宿主細胞以共表現 α-2,6-唾液酸轉移酶(或 α-2,3-唾液酸轉移酶及 α-2,6-唾液酸轉移酶二者)及/或負責人類細胞中之酪胺酸-O-硫酸化之 TPST-1 及 TPST-2 酶來增強生產用細胞株。

【0101】 在基因治療或蛋白質治療方法中產生之每個分子經完全糖基化及硫酸化並非必需的。相反，所產生之糖蛋白群體應具有足以展示功效之糖基化(包括 2,6-唾液酸化)及硫酸化。本發明之基因療法治療之目標係減緩或抑制疾病之進展。

【0102】 本發明之方法涵蓋組合療法，該等組合療法涉及將全長 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 或其抗原結合片段遞送至患者，伴有投與其他可用治療。其他治療可在基因療法治療之前、同時或之後投與。該等其他治療可包括(但不限於)與治療性 mAb 之共同療法。

【0103】 亦提供製造病毒載體(具體而言基於 AAV 之病毒載體)之方法。在特定實施例中，提供產生重組 AAV 之方法，其包括培養宿主細胞，該宿主細胞含有人工基因體，該人工基因體包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中順式表現盒包含編碼治療性抗體之轉基因，該轉基因可操作連接至將控制轉基因在人類細胞中表現之表現控制元件；缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動 AAV rep 及衣殼蛋白在培養物中之宿主細胞中表現且反式供應 rep 及 cap 蛋白；足以容許 AAV 衣殼蛋白複製及包裝人工基因體之腺病毒輔助功能；及自細胞培養物回收使人工基因體殼體化之重組 AAV。

5.1 構築物

【0104】 本文提供病毒載體或其他 DNA 表現構築物，其編碼抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段(具體而言 HuGlyFab)或 HuPTM mAb 抗原結合片段之高糖基化衍生物。本文所提供之病毒載體及其他 DNA 表現構築物包括任一適於將轉基因遞送至靶細胞之方法。遞送轉基因之構件包括病毒載體、脂質體、其他含脂質之複合物、其他大分子複合物、合成之經修飾 mRNA、未經修飾之 mRNA、小分子、非生物活性分子(例如金粒子)、聚合分子(例如樹

枝狀聚合物)、裸 DNA、質體、噬菌體、轉座子、黏粒或游離基因體。在一些實施例中，載體係靶向載體，例如靶向眼組織細胞之載體或對眼組織細胞具有向性之載體。

【0105】 在一些態樣中，本揭示案提供核酸以供使用，其中核酸包含編碼 HuPTM mAb 或 HuGlyFab 或其其他抗原結合片段之核苷酸序列，如本文所述之轉基因，其可操作連接至遍在啟動子、眼組織特異性啟動子或誘導型啟動子，其中啟動子經選擇用於在靶向轉基因表現之組織中表現。啟動子可為例如 CB7/CAG 啟動子(SEQ ID NO: 73)及相關上游調控序列、巨細胞病毒(CMV)啟動子、EF-1 α 啟動子(SEQ ID NO: 76)、mU1a (SEQ ID NO: 75)、UB6 啟動子、雞 β-肌動蛋白(CBA)啟動子及眼組織特異性啟動子，例如人類視紫質 激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)或人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)。關於有用啟動子之列表參見表 1 及表 1a。

【0106】 在某些實施例中，本文提供重組載體，其包含一或多個核酸(例如多核苷酸)。核酸可包含 DNA、RNA 或 DNA 及 RNA 之組合。在某些實施例中，DNA 包含一或多條選自由以下組成之群之序列：啟動子序列、所關注基因之序列(轉基因，例如編碼 HuPTMmAb 或 HuGlyFab 或其他抗原結合片段之重鏈及輕鏈之核苷酸序列)、非轉譯區及終止序列。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含可操作連接至所關注基因之啟動子。

【0107】 在某些實施例中，本文所揭示之核酸(例如多核苷酸)及核酸序列可例如經由熟習此項技術者已知之任一密碼子最佳化技術進行密碼子最佳化(*參見*例如 Quax 等人，2015, Mol Cell 59:149-161 之綜述)。

【0108】 在特定實施例中，本文所述之構築物包含以下組分：(1)側接表現盒之 AAV2 反向末端重複；(2)一或多個控制元件，b)視情況地，雞 β-肌動蛋白或

其他內含子，及 c)兔 β-球蛋白聚 A 信號；及(3)編碼 mAb 或 Fab 之重鏈及輕鏈之核酸序列，由自裂解弗林蛋白酶(F)/(F/T)2A 連接體(SEQ ID NO:141-144)分開，從而確保表現等量之重鏈及輕鏈多肽。例示性構築物顯示於**圖 1A 及圖 1B** 中。

【0109】　在特定實施例中，本文所述之構築物包含以下組分：(1)側接表現盒之 AAV2 反向末端重複；(2) GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)，b)視情況地，VH4 內含子(SEQ ID NO:80)或其他內含子，及 c)兔 β-球蛋白聚 A 信號(SEQ ID NO:78)；及(3)使用編碼重鏈之 Fab 部分(包括鉸鏈區序列)加適當同型重鏈及輕鏈之 Fc 多肽的序列編碼包含重鏈及輕鏈序列之全長抗體之核酸序列，其中重鏈及輕鏈核苷酸序列由自裂解之弗林蛋白酶(F)/(F/T)2A 連接體(SEQ ID NO:141-144)分開，從而確保表現等量之重鏈及輕鏈多肽。

5.1.1　mRNA 載體

【0110】　在某些實施例中，作為 DNA 載體之替代，本文所提供之載體係編碼所關注基因(例如轉基因，例如 HuPTMmAb 或 HuGlyFab 或其其他抗原結合片段)之經修飾 mRNA。將轉基因遞送至視網膜色素上皮細胞之經修飾及未經修飾之 mRNA 之合成教示於例如 Hansson 等人，J. Biol. Chem., 2015, 290(9):5661-5672 中，該文獻之全文皆以引用方式併入本文中。在某些實施例中，本文提供編碼 HuPTMmAb、HuPTM Fab 或 HuPTM scFv 之經修飾 mRNA。

5.1.2　病毒載體

【0111】　病毒載體包括腺病毒、腺相關病毒(AAV，例如 AAV2.7m8、AAV8、AAV9、AAVrh10、AAV10)、慢病毒、輔助病毒依賴性腺病毒、單純疱疹病毒、痘病毒、日本血球凝集素病毒(hemagglutinin virus of Japan，HVJ)、α 病毒、痘瘡病毒及反轉錄病毒載體。反轉錄病毒載體包括基於鼠類白血病病毒(MLV)及人類免疫缺陷病毒(HIV)之載體。α 病毒載體包括塞姆利基森林病毒(semliki forest virus，SFV)及辛得比斯病毒(sindbis virus，SIN)。在某些實施例中，本文所提供

之病毒載體係重組病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體經改變使得其在人類中係複製缺陷的。在某些實施例中，病毒載體係雜交載體，例如置於「無助」腺病毒載體中之 AAV 載體。在某些實施例中，本文提供病毒載體，其包含來自第一病毒之病毒衣殼及來自第二病毒之病毒外膜蛋白。在特定實施例中，第二病毒係水疱性口炎病毒(VSV)。在更特定實施例中，外膜蛋白係 VSV-G 蛋白。

【0112】　在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於 HIV 之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之基於 HIV 之載體包含至少兩種多核苷酸，其中 gag 及 pol 基因來自 HIV 基因體且 env 基因來自另一病毒。

【0113】　在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於單純疱疹病毒之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之基於單純疱疹病毒之載體經修飾使得其不含一或多個立即早期(IE)基因，從而使其無毒。

【0114】　在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於 MLV 之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之基於 MLV 之載體包含高達 8 kb 之異源 DNA 來替代病毒基因。

【0115】　在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於慢病毒之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之慢病毒載體衍生自人類慢病毒。在某些實施例中，本文所提供之慢病毒載體衍生自非人類慢病毒。在某些實施例中，本文所提供之慢病毒載體包裝至慢病毒衣殼中。在某些實施例中，本文所提供之慢病毒載體包含以下元件中之一或多者：長末端重複、引子結合位點、多嘌呤區、att 位點及殼體化位點。

【0116】　在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於 α 病毒之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之 α 病毒載體係重組複製缺陷型 α 病毒。在某些

實施例中，本文所提供 α 病毒載體中之 α 病毒複製子藉由在其病毒粒子表面上展示功能性異源配位體來靶向特定細胞類型。

【0117】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體係基於 AAV 之病毒載體。在某些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體並不編碼 AAV rep 基因(複製所必需)及/或 AAV cap 基因(合成衣殼蛋白所必需) (rep 及 cap 蛋白可藉由反式包裝細胞來提供)。業內已鑑別出多種 AAV 血清型。在某些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含來自一或多種 AAV 血清型之組分。在較佳實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含來自對眼組織、肝臟及/或肌肉具有向性之一或多種 AAV 血清型之組分。在某些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含來自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAV9、AAV9e、AAVrh10、AAVrh20、AAVrh39、AAVhu.37、AAVrh73、AAVrh74、AAV.hu51、AAV.hu21、AAV.hu12 或 AAV.hu26 中一或多者之衣殼組分。在某些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體係或包含來自 AAV8、AAV3B、AAV9、AAV10、AAVrh73 或 AAVrh10 血清型中一或多者之組分。提供病毒載體，其中衣殼蛋白係 AAV8 衣殼蛋白(SEQ ID NO:196)、AAV3B 衣殼蛋白(SEQ ID NO:190)或 AAVrh73 衣殼蛋白(SEQ ID NO:202)之變異體，且衣殼蛋白例如與 AAV8 衣殼蛋白之胺基酸序列(SEQ ID NO:196)、AAV3B 衣殼蛋白之胺基酸序列(SEQ ID NO:190)或 AAVrh73 衣殼蛋白之胺基酸序列(SEQ ID NO:202)至少 95%、96%、97%、98%、99%或 99.9%一致，同時保留天然衣殼之生物功能。在某些實施例中，經編碼 AAV 衣殼具有具 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個或 30 個胺基酸取代之 SEQ ID NO:196 之序列，且保留 AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼之生物功能。**圖 4** 提供不同 AAV 血清型之

衣殼蛋白之胺基酸序列與潛在胺基酸之比較性比對，該等潛在胺基酸可基於標記為 SUBS 之行之比較在經比對序列之某些位置經取代。因此，在特定實施例中，AAV 載體包含 AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼變異體，其具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個或 30 個胺基酸取代，該等胺基酸取代不存在於天然 AAV 衣殼序列中如**圖 4** 之 SUBS 行中所鑑別之該位置。AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼之胺基酸序列提供於**圖 4** 中。

【0118】　hu37 衣殼之胺基酸序列可參見國際申請案 PCT WO 2005/033321 (其 SEQ ID NO: 88)，且 rh8 衣殼之胺基酸序列可參見國際申請案 PCT WO 03/042397 (SEQ ID NO:97)。rh64R1 序列之胺基酸序列參見 WO2006/110689 (Rh.64 序列之 R697W 取代，該 Rh.64 序列係 WO 2006/110689 之 SEQ ID NO: 43)。

【0119】　在一些實施例中，基於 AAV 之載體包含來自一或多種 AAV 血清型之組分。在一些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含來自以下中之一或多者之衣殼組分：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AAV.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74 、 AAV.RHM4-1 、 AAV.hu37 、 AAV.Anc80 、 AAV.Anc80L65 、 AAV.7m8 、 AAV.PHP.B 、 AAV.PHP.eB 、 AAV2.5 、 AAV2tYF 、 AAV3B 、 AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AAV.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15 或 AAV.HSC16 或其他 rAAV 粒子或其兩者或更多者之組合。在一些實施例中，本文所提供之基於 AAV 之載體包含來自以下中之一或多者之組分：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、

AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AAV.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74、AAV.RHM4-1、AAV.hu37、AAV.Anc80、AAV.Anc80L65、AAV.7m8、AAV.PHP.B、AAV.PHP.eB、AAV2.5、AAV2tYF、AAV3B、AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AAV.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15 或 AAV.HSC16 或其他 rAAV 粒子或其兩種或更多種血清型之組合。在一些實施例中，rAAV 粒子包含與例如選自以下之 AAV 衣殼血清型之 VP1、VP2 及/或 VP3 序列至少 80%或更大一致(例如 85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%等)、即高達 100%一致之衣殼蛋白：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AAV.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74、AAV.RHM4-1、AAV.hu37、AAV.Anc80、rAAV.Anc80L65、AAV.7m8、AAV.PHP.B、AAV.PHP.eB、AAV2.5、AAV2tYF、AAV3B、AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AAV.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15 或 AAV.HSC16 或其衍生物、修飾或假型。

【0120】 在具體實施例中，用於本文組合物及方法中之重組 AAV 係 AAVS3 (包括其變異體) (參見例如美國專利申請案第 20200079821 號，其全文皆以引用方式併入本文中)。在具體實施例中，rAAV 粒子包含 AAV-LK03 或 AAV3B 之衣殼，如 Puzzo 等人，2017, Sci. Transl. Med. 29(9): 418 中所述，該文獻之全文

皆以引用方式併入。在具體實施例中，用於本文組合物及方法中之 AAV 係 US 10,301,648 中所揭示之任一 AAV，例如 AAV.rh46 或 AAV.rh73。在一些實施例中，用於本文組合物及方法中之重組 AAV 係 Anc80 或 Anc80L65 (參見例如 Zinn 等人，2015, Cell Rep.12(6): 1056-1068，其全文皆以引用方式併入)。在具體實施例中，用於本文組合物及方法中之 AAV 係 US 9,585,971 中所揭示之任一 AAV，例如 AAV-PHP.B。在具體實施例中，用於本文組合物及方法中之 AAV 係 AAV2/Rec2 或 AAV2/Rec3 載體，其具有衍生自 AAV8 及血清型 cy5、rh20 或 rh39 之雜交衣殼序列(參見例如 Issa 等人，2013, PLoS One 8(4): e60361，關於該等載體之內容以引用方式併入本文中)。在具體實施例中，用於本文組合物及方法中之 AAV 係以下專利中之任一者中所揭示之 AAV，該等專利中每一者之全文皆以引用方式併入本文中：US 7,282,199；US 7,906,111；US 8,524,446；US 8,999,678；US 8,628,966；US 8,927,514；US 8,734,809；US9,284,357；US 9,409,953；US 9,169,299；US 9,193,956；US 9,458,517；US 9,587,282；US 2015/0374803；US 2015/0126588；US 2017/0067908；US 2013/0224836；US 2016/0215024；US 2017/0051257；PCT/US2015/034799；及 PCT/EP2015/053335。在一些實施例中，rAAV 粒子具有與以下專利及專利申請案中之任一者中所揭示之 AAV 衣殼的 VP1、VP2 及/或 VP3 序列至少 80%或更大一致(例如 85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%等)、即高達 100%一致之衣殼蛋白，該等專利及專利申請案中每一者之全文皆以引用方式併入本文中：美國專利第 7,282,199 號；美國專利第 7,906,111 號；美國專利第 8,524,446 號；美國專利第 8,999,678 號；美國專利第 8,628,966 號；美國專利第 8,927,514 號；美國專利第 8,734,809 號；美國專利第 US 9,284,357 號；美國專利第 9,409,953 號；美國專利第 9,169,299 號；美國專利第 9,193,956 號；美國專利第 9,458,517 號；及美國專利第 9,587,282 號；美國專

利申請公開案第 2015/0374803 號；美國專利申請公開案第 2015/0126588 號；美國專利申請公開案第 2017/0067908 號；美國專利申請公開案第 2013/0224836 號；美國專利申請公開案第 2016/0215024 號；美國專利申請公開案第 2017/0051257 號；及國際專利申請案第 PCT/US2015/034799 號；國際專利申請案第 PCT/EP2015/053335 號。

【0121】 在一些實施例中，rAAV 粒子包含美國專利第 9,840,719 號及 WO 2015/013313 中所揭示之任一 AAV 衣殼，例如 AAV.Rh74 及 RHM4-1，該等專利中任一者之全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，rAAV 粒子包含 WO 2014/172669 中所揭示之任一 AAV 衣殼，例如 AAV rh.74，該專利之全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，rAAV 粒子包含如 Georgiadis 等人，2016, Gene Therapy 23: 857-862 及 Georgiadis 等人，2018, Gene Therapy 25: 450 中所述之 AAV2/5 之衣殼，該等文獻中任一者之全文皆以引用方式併入。在一些實施例中，rAAV 粒子包含 WO 2017/070491 中所揭示之任一 AAV 衣殼，例如 AAV2tYF，該專利之全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，rAAV 粒子包含美國專利第 8,628,966 號；美國專利第 US 8,927,514 號；美國專利第 US 9,923,120 號及美國專利第 WO 2016/049230 號中所揭示之任一 AAV 衣殼，例如 HSC1、HSC2、HSC3、HSC4、HSC5、HSC6、HSC7、HSC8、HSC9、HSC10、HSC11、HSC12、HSC13、HSC14、HSC15 或 HSC16，該等專利中任一者之全文皆以引用方式併入。

【0122】 在一些實施例中，rAAV 粒子具有以下公開案中所揭示之衣殼蛋白：國際申請公開案第 WO 2003/052051 號(參見例如´051 公開案之 SEQ ID NO: 2)、國際申請公開案第 WO 2005/033321 號(參見例如´321 公開案之 SEQ ID NO: 123 及 88)、國際申請公開案第 WO 03/042397 號(參見例如´397 公開案之 SEQ ID NO: 2、81、85 及 97)、國際申請公開案第 WO 2006/068888 號(參見例如´888 公開案

之 SEQ ID NO: 1 及 3-6)、國際申請公開案第 WO 2006/110689 號(參見例如´689 公開案之 SEQ ID NO: 5-38)、國際申請公開案第 WO2009/104964 號(參見例如´964 公開案之 SEQ ID NO: 1-5、7、9、20、22、24 及 31)、國際申請公開案第 WO 2010/127097 號(參見例如´097 公開案之 SEQ ID NO: 5-38)及國際申請公開案第 WO 2015/191508 號(參見例如´508 公開案之 SEQ ID NO: 80-294)及美國申請公開案第 20150023924 號(參見例如´924 公開案之 SEQ ID NO: 1、5-10)，該等公開案中每一者之內容之全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，rAAV 粒子具有與以下公開案中所揭示之 AAV 衣殼之 VP1、VP2 及/或 VP3 序列至少 80%或更大一致(例如 85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%等)、即高達 100%一致之衣殼蛋白：國際申請公開案第 WO 2003/052051 號(參見例如´051 公開案之 SEQ ID NO: 2)、國際申請公開案第 WO 2005/033321 號(參見例如´321 公開案之 SEQ ID NO: 123 及 88)、國際申請公開案第 WO 03/042397 號(參見例如´397 公開案之 SEQ ID NO: 2、81、85 及 97)、國際申請公開案第 WO 2006/068888 號(參見例如´888 公開案之 SEQ ID NO: 1 及 3-6)、國際申請公開案第 WO 2006/110689 號(參見例如´689 公開案之 SEQ ID NO: 5-38)、國際申請公開案第 WO2009/104964 號(參見例如 964 公開案之 SEQ ID NO: 1-5、7、9、20、22、24 及 31)、國際申請公開案第 W0 2010/127097 號(參見例如´097 公開案之 SEQ ID NO: 5-38)及國際申請公開案第 WO 2015/191508 號(參見例如´508 公開案之 SEQ ID NO: 80-294)及美國申請公開案第 20150023924 號(參見例如´924 公開案之 SEQ ID NO: 1、5-10)。

【0123】　在其他實施例中，rAAV 粒子包含假型 AAV 衣殼。在一些實施例中，假型 AAV 衣殼係 rAAV2/8 或 rAAV2/9 假型 AAV 衣殼。產生及使用假型 rAAV 粒子之方法為此項技術中已知(參見例如 Duan 等人，J. Virol., 75:7662-7671

(2001)；Halbert 等人，J. Virol., 74:1524-1532 (2000)；Zolotukhin 等人，Methods 28:158-167 (2002)；及 Auricchio 等人，Hum. Molec. Genet. 10:3075-3081, (2001)。

【0124】 在本文所述之某些方法中使用基於 AAV8 之病毒載體、基於 AAV3B 之病毒載體及基於 AAVrh73 之病毒載體。基於 AAV 之病毒載體之核苷酸序列及製造重組 AAV 及 AAV 衣殼之方法教示於例如美國專利第 7,282,199 B2 號、美國專利第 7,790,449 B2 號、美國專利第 8,318,480 B2 號、美國專利第 8,962,332 B2 號及國際專利申請案第 PCT/EP2014/076466 號，該等專利中每一者之全文皆以引用方式併入本文中。在一個態樣中，本文提供基於 AAV (例如 AAV8、AAV3B、AAVrh73 或 AAVrh10)之病毒載體，其編碼轉基因(例如 HuPTM Fab)。AAV 衣殼(包括 AAV8、AAV3B、AAVrh73 及 AAVrh10)之胺基酸序列提供於**圖 4** 中。

【0125】 在某些實施例中，在上文中可使用單股 AAV (ssAAV)。在某些實施例中，可使用自互補載體，例如 scAAV (*參見* 例如 Wu, 2007, Human Gene Therapy, 18(2):171-82；McCarty 等人，2001, Gene Therapy，第 8 卷，第 16 期，第 1248-1254 頁；及美國專利第 6,596,535 號；美國專利第 7,125,717 號；及美國專利第 7,456,683 號，該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中)。

【0126】 在某些實施例中，用於本文所述方法中之病毒載體係基於腺病毒之病毒載體。重組腺病毒載體可用於在編碼 HuPTMmAb 或 HuGlyFab 或抗原結合片段之轉基因中轉移。重組腺病毒可為第一代載體，具有 E1 缺失，具或不具 E3 缺失，且表現盒插入任一缺失之區域中。重組腺病毒可為第二代載體，其含有 E2 區及 E4 區之完全或部分缺失。輔助病毒依賴性腺病毒僅保留腺病毒反向末端重複及包裝信號(phi)。轉基因插入包裝信號與 3'ITR 之間，具或不具填充序列，以保持基因體接近約 36 kb 之野生型大小。用於產生腺病毒載體之例示性方

案可參見 Alba 等人，2005,「Gutless adenovirus: last generation adenovirus for gene therapy」, Gene Therapy 12:S18-S27，其全文皆以引用方式併入本文中。

【0127】 在某些實施例中，用於本文所述方法中之病毒載體係基於慢病毒之病毒載體。重組慢病毒 載體可用於在編碼 HuPTM mAb 抗原結合片段之轉基因中轉移。使用四種質體來製造構築物：含有 Gag/pol 序列之質體、含有 Rev 序列之質體、含有外膜蛋白之質體(例如 VSV-G)及含有包裝元件及抗 TNFα 抗原結合片段基因之順式質體。

【0128】 為產生慢病毒載體，將四種質體共轉染至細胞(例如基於 HEK293 之細胞)中，其中尤其可使用聚乙烯亞胺或磷酸鈣作為轉染劑。然後在上清液中收穫慢病毒(慢病毒需要自細胞出芽以具有活性，因此不需要/不應進行細胞收穫)。將上清液過濾(0.45 μm)且然後添加氯化鎂及 benzonase。其他下游製程可廣泛地變化，其中使用 TFF 及管柱層析係與 GMP 最相容之製程。其他製程使用具/不具管柱層析之超離心。用於產生慢病毒載體之例示性方案可參見 Lesch 等人，2011,「Production and purification of lentiviral vector generated in 293T suspension cells with baculoviral vectors」, Gene Therapy 18:531-538，及 Ausubel 等人，2012,「Production of CGMP-Grade Lentiviral Vectors」, Bioprocess Int. 10(2):32-43，該等文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

【0129】 在特定實施例中，用於本文所述方法中之載體係編碼 HuPTM mAb 之載體，使得在將載體引入相關細胞中後，該細胞表現 HuPTM mAb 之糖基化及/或酪胺酸硫酸化變異體。

5.1.3 基因表現之啟動子及修飾劑

【0130】 在某些實施例中，本文所提供之載體包含調節基因遞送或基因表現之組分(例如「表現控制元件」)。在某些實施例中，本文所提供之載體包含調節基因表現之組分。在某些實施例中，本文所提供之載體包含影響與細胞之結合

或靶向之組分。在某些實施例中，本文所提供之載體包含影響多核苷酸(例如轉基因)在攝取後在細胞內之定位之組分。在某些實施例中，本文所提供之載體包含可用作可偵測到或可選擇標記物(例如以偵測或選擇已吸收多核苷酸之細胞)之組分。

【0131】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多個控制轉基因表現之啟動子。該等啟動子(及控制轉錄之其他調控元件，例如增強子)可為組成型(促進遍在表現)或可在眼睛中特異性或選擇性表現。在某些實施例中，啟動子係組成型啟動子。

【0132】 在某些實施例中，啟動子係 CB7 (亦稱為 CAG 啟動子) (參見 Dinculescu 等人，2005, Hum Gene Ther 16: 649-663，其全文皆以引用方式併入本文中)。在一些實施例中，CAG (SEQ ID NO: 74)或 CB7 啟動子(SEQ ID NO: 73)包括增強載體驅動之轉基因表現之其他表現控制元件。在某些實施例中，其他表現控制元件包括雞 β-肌動蛋白內含子及/或兔 β-球蛋白聚 A 信號(SEQ ID NO:78)。在某些實施例中，啟動子包含 TATA 框。在某些實施例中，啟動子包含一或多個元件。在某些實施例中，一或多個啟動子元件可相對於彼此反向或移動。在某些實施例中，啟動子之元件經定位以協同作用。在某些實施例中，啟動子之元件經定位以獨立作用。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多個選自由以下組成之群之啟動子：人類 CMV 立即早期基因啟動子、SV40 早期啟動子、勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus，RS)長末端重複及大鼠胰島素啟動子。在某些實施例中，本文所提供之載體包含一或多個選自由以下組成之群之長末端重複(LTR)啟動子：AAV、MLV、MMTV、SV40、RSV、HIV-1 及 HIV-2 LTR。

【0133】 在某些實施例中，本文所提供之載體包含一或多個組織特異性啟動子(例如視網膜特異性啟動子)。在具體實施例中，本文所提供之病毒載體包含眼

組織細胞特異性啟動子，例如人類視紫質 激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)或人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)。

【0134】 提供核酸調控元件，其就表現盒中串聯元件之排列而言係嵌合的。一般而言，調控元件具有多種功能，作為轉錄起始或調控之識別位點、與細胞特異性機構協作以驅動信號傳導時之表現及增強下游基因之表現。

【0135】 在某些實施例中，啟動子係誘導型啟動子。在某些實施例中，啟動子係低氧誘導型啟動子。在某些實施例中，啟動子包含低氧誘導因子(HIF)結合位點。在某些實施例中，啟動子包含 HIF-1α 結合位點。在某些實施例中，啟動子包含 HIF-2α 結合位點。在某些實施例中，HIF 結合位點包含 RCGTG (SEQ ID NO:227)基元。關於 HIF 結合位點之位置及序列之細節 參見例如 Schödel 等人，Blood, 2011, 117(23):e207-e217，其全文皆以引用方式併入本文中。在某些實施例中，啟動子包含除 HIF 轉錄因子外之低氧誘導之轉錄因子之結合位點。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多個在低氧中優先轉譯之 IRES 位點。關於低氧誘導型基因表現及其中所涉及因子之教示 參見例如 Kenneth 及 Rocha, Biochem J., 2008, 414:19-29，其全文皆以引用方式併入本文中。在特定實施例中，低氧誘導型啟動子係人類 N-WASP 啟動子，參見例如 Salvi, 2017, Biochemistry and Biophysics Reports 9:13-21 (關於 N-WASP 啟動子之教示以引用方式併入)或係低氧誘導之人類 Epo 啟動子，參見例如 Tsuchiya 等人，1993, J. Biochem.113:395-400 (關於 Epo 低氧誘導型啟動子之揭示內容以引用方式併入)。在其他實施例中，啟動子係藥物誘導型啟動子，例如藉由投與雷帕黴素(rapamycin)或其類似物誘導之啟動子。參見例如 PCT 公開案 WO94/18317、WO 96/20951、WO 96/41865、WO 99/10508、WO 99/10510、WO 99/36553 及 WO

99/41258 以及 US 7,067,526 中雷帕黴素誘導型啟動子之揭示內容，關於藥物誘導型啟動子之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0136】 本文提供含有某些遍在及組織特異性啟動子之構築物。該等啟動子包括合成及串聯啟動子。啟動子之實例及核苷酸序列提供於下**表 1** 及**表 1a** 中。**表 1** 亦包括可用於本文所提供之表現盒之其他調控元件之核苷酸序列。

表 1. 啟動子及其他調控元件序列

名稱/ SEQ ID NO.	序列
CAG/CB7 SEQ ID NO: 73	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgt tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgt atgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttg gcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcat tatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtc gaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctccccccctcccccacccccaattttgtatttatttatttttta attattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcg aggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttc cttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgc gcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgtt actcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgt ttcttttctgtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggg ggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctg cgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgcccc gcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagg gggtgtgggcgcgtcggtcgggctgcaaccccccctgcaccccctccccgagttgctgagcacggcccgg cttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcagg tgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccc ccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagaggg cgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcaccccctctagcgg gcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgc gccgccgtcccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacgg ggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttc tttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaag
CAG (CMV-雞 B-肌動蛋白啟動子-嵌合內含子) SEQ ID NO: 74	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgt tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgt atgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttg gcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcat tatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtc gaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctccccccctcccccacccccaattttgtatttatttatttttta attattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcg aggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttc cttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgc gcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgtt actcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgt ttcttttctgtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggg ggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctg

名稱/ SEQ ID NO.	序列
	cgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgcccc gcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagg gggtgtgggcgcgtcggtcgggctgcaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccgg cttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcagg tgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccc ccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagaggg cgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcaccccctctagcgg gcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgc gccgccgtcccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacgg ggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttc tttttcctacag
mU1a SEQ ID NO: 75	atggaggcggtactatgtagatgagaattcaggagcaaactgggaaaagcaactgcttccaaatatttgtgatttt tacagtgtagttttggaaaaactcttagcctaccaattcttctaagtgttttaaaatgtgggagccagtacacatgaaa gttatagagtgttttaatgaggcttaaatatttaccgtaactatgaaatgctacgcatatcatgctgttcaggctccgt ggccacgcaactcatact
EF-1α (核心) SEQ ID NO: 76	gggcagagcgcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctа gagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttttcccgagggtgggggа gaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttttcgcaacgggtttgccgccagaacacag
人類 UbC SEQ ID NO:211	Gtctaacaaaaaagccaaaaacggccagaatttagcggacaatttactagtctaacactgaa AattacatattgacccaaatgattacatttcaaaaggtgcctaaaaaacttcacaaaacacactCgccaaccccg agcgcatagttcaaaaccggagcttcagctacttaagaagataggtacataaAaccgaccaaagaaactgacg cctcacttatccctcccctcaccagaggtccggcgcctgtcgaTtcaggagagcctaccctaggcccgaaccc tgcgtcctgcgacggagaaaagcctaccgcacaCctaccggcaggtggccccaccctgcattataagccaac agaacgggtgacgtcacgacacgaCgagggcgcgcgctcccaaaggtacgggtgcactgcccaacggca ccgccataactgccgcccCcgcaacagacgacaaaccgagttctccagtcagtgacaaacttcacgtcaggg tccccagatgGtgccccagcccatctcacccgaataagagctttcccgcattagcgaaggcctcaagaccttg ggTtcttgccgcccaccatgccccccaccttgtttcaacgacctcacagcccgcctcacaagcgtcttcCattc aagactcgggaacagccgccattttgctgcgctcccccaaccccagttcagggcaaccTtgctcgcggac ccagactacagcccttggcggtctctccacacgcttccgtcccaccgagcggccCggcggccacgaaagcc ccggccagcccagcagcccgctactcaccaagtgacgatcacagcgaTccacaaacaagaaccgcgaccc aaatcccggctgcgacggaactagctgtgccacacccggcgCgtccttatataatcatcggcgttcaccgccc cacggagatccctccgcagaatcgccgagaagggActacttttcctcgcctgttccgctctctggaaagaaaa ccagtgccctagagtcacccaagtcccgtCctaaaatgtccttctgctgatactggggttctaaggccgagtctt atgagcagcgggccgctgtcctGagcgtccgggcggaaggatcaggacgctcgctgcgcccttcgtctgac gtggcagcgctcgccgtgaggaggggggcgcccgcgggaggcgccaaaacccggcgcggaggcc
CB 啟動子 SEQ ID NO: 273	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccg cgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatga cgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgccca cttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttt ttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcgggg cgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagt ttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgg
CB 長啟動子 SEQ ID NO: 274	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccg cgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatga cgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgccca cttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg

名稱/ SEQ ID NO.	序列
	gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccctccccaccccaattttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcgggg cgagggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagttttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcg
人類紅色視蛋白 (RedO) (光受體特異性) SEQ ID NO: 212	ggaggctgaggggtggggaaagggcatgggtgtttcatgaggacagagcttccgtttcat gcaatgaaaagagtttggagacggatggtggtgactggactatacacttacacacggtag cgatggtacactttgtattatgtatattttaccacgatctttttaaagtgtcaaaggcaa atggccaaatggttccttgtcctatagctgtagcagccatcggctgttagtgacaaagcc cctgagtcaagatgacagcagccccataactcctaatcggctctcccgcgtggagtcat ttaggagtagtcgcattagagacaagtccaacatctaatcttccaccctggccagggccc cagctggcagcgagggtgggagactccgggcagagcagagggcgctgacattggggcccg gcctggcttgggtccctctggcctttccccaggggccctctttccttggggctttcttgg gccgccactgctcccgctcctctcccccccatcccacccccctcacccccctcgttcttcata tccttctctagtgctccctccactttcatccacccttctgcaagagtgtgggaccacaaa tgagttttcacctggcctggggacacacgtgcccccacaggtgctgagtgactttctagg acagtaatctgctttaggctaaaatgggacttgatcttctgttagccctaatcatcaatt agcagagccggtgaaggtgcagaacctaccgcctttccaggcctcctcccacctctgcca cctccactctccttcctgggatgtgggggctggcacacgtgtggcccagggcattggtgg gattgcactgagctgggtcattagcgtaatcctggacaagggcagacagggcgagcggag ggccagctccgggggctcaggcaaggctgggggcttcccccagacaccccactcctcctct gctggacccccacttcatagggcacttcgtgttctcaaagggcttccaaatagcatggtg gccttggatgcccagggaagcctcagagttgcttatctcccctctagacagaaggggaatc tcggtcaagagggagaggtcgccctgttcaaggccacccagccagctcatggcggtaatg ggacaaggctggccagccatcccaccctcagaagggacccggtggggcaggtgatctcag aggaggctcacttctgggtctcacattcttggatccggttccaggcctcggccctaaata gtctccctgggctttcaagagaaccacatgagaaaggaggattcgggctctgagcagttt caccacccaccccccagtctgcaaatcctgacccgtgggtccacctgccccaaaggcgga cgcaggacagtagaagggaacagagaacacataaacacagagagggccacagcggctccc acagtcaccgccaccttcctggcggggatgggtggggcgtctgagtttggttcccagcaa atccctctgagccgcccttgcgggctcgcctcaggagcaggggagcaagaggtgggagga ggaggtctaagtcccaggcccaattaagagatcaggtagtgtagggtttgggagctttta aggtgaagaggcccgggctgatcccacaggccagtataaagcgccgtgaccctcaggtga tgcgccagggccggctgccgtcggggacagggctttccatagcc
人類視紫質 (Rho) (光受體特異性) SEQ ID NO:213	Agatcttcccc a cctagccacc tggcaaactg ctccttctct caaaggccca aacatggcct cccagactgc aacccccagg cagtcaggcc ctgtctccac aacctcacag ccaccctgga cggaatctgc ttcttcccac atttgagtcc tcctcagccc ctgagctcct ctgggcaggg ctgtttcttt ccatctttgt attcccaggg gcctgcaaat aaatgtttaa tgaacgaaca agagagtgaa ttccaattcc atgcaacaag gattgggctc ctgggcccta ggctatgtgt ctggcaccag aaacggaagc tgcaggttgc agcccctgcc ctcatggagc tcctcctgtc agaggagtgt ggggactgga tgactccaga ggtaacttgt gggggaacga acaggtaagg ggctgtgtga cgagatgaga gactgggaga ataaaccaga aagtctctag ctgtccagag gacatagcac agaggcccat ggtccctatt tcaaacccag gccaccagac tgagctggga ccttgggaca gacaagtcat gcagaagtta ggggaccttc tcctcccttt tcctggatgg atcctgagta ccttctcctc cctgacctca ggcttcctcc tagtgtcacc ttggcccctc ttagaagcca attaggccct cagtttctgc agcggggatt aatatgatta tgaacacccc caatctccca gatgctgatt cagccaggag cttaggaggg ggaggtcact ttataagggt ctgggggggt cagaacccag agtc (起始於5339處之外顯子1；亦參見Bennett,J., Sun,D.及Kariko,K.Sequence analysis of the 5.34-kb 5' flanking region of the human rhodopsin-encoding gene. Gene 167 (1-2), 317-320 (1995))

名稱/ SEQ ID NO.	序列
小鼠視錐抑制蛋白啟動子(CAR) *(光受體特異性)* SEQ ID NO:214	TGGCCCTGGCATTCCCCTATACTGGGACATAGAACCTTCACAGGACCAAGGGCCTCTCCTCCC ATTGATGACTGACTAGGCCATCCTCTAGCTACATAGGTGGTGGAGCCTAGAGTCCCTCCTTGT GTACTCTTTGGTGGTGGTTACTCTGGGGGTACTAGGTTAGTTCGTATTGTTGTTCCTCCTAGG GGACTGCAAACCCCTTCAGCTCCTTGGGTCCTTTCTCTAGTTCCTTCTTTGGGGACCCTGTGC TCAGTTCAATGGATGGCCAATTTCCTTCTTAAATGCCCCTAGCAGTAACTGTTAGGTCTCAAT CCCAAGACAAATGTCTGAGGTGCCTATTTAACAGATCAAAGCGGACCTGTCCTCAGGTTAACC CAGTCACTCCCTGTACCTCAGTCCCTACCCATCACAATTCTCCAGCCCATGAGCTTCGGGCTG TACTTCCCCAACGGGTTCTCCCATTTTGGGTACATGGCCTTTTTTTTTTACCTTTTTGGTTCC TTTGGCCTTTTGGCTTTTGGCTTCCAGGGCTTCTGGATCCCCCCCCAACCCCTCCCATACACA TACACATGTGCACTCGTGCACTCAACCCAGCACAGGATAATGTTCATTCTTGACCTTTCCACA TACATCTGGCTATGTTCTCTCTCTTATCTACAATAAATCTCCTCCACTATACTTAGGAGCAGT TATGTTCTTCTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTCATTCAGTAACATCATCAGAATCCCC TAGCTCTGGCCTACCTCCTCAGTAACAATCAGC**TGATCCCTGGCCACTAATCTGTACTCACTA** **ATCTGTTTTCCAAACTCTTGGCCCCTGAGCTAATTATAGCAGTGCTTCATGCCACCCACCCCA** **ACCCTATCCTTGTTCTCTGACTCCCACTAATCTACACATTCAGAGGATTGTGGATATAAGAGG** **CTGGGAGGCCAGCTTAGCAACCAGAGCTCGAGGCTGATGCGAGCTTCATCTCTTCCCTC**
小鼠視錐抑制蛋白啟動子(CAR) *(光受體特異性)* SEQ ID NO:215	TTTTTTTTTTACCTTTTTGGTTCCTTTGGCCTTTTGGCTTTTGGCTTCCAGGGCTTCTGGATC CCCCCCAACCCCTCCCATACACATACACATGTGCACTCGTGCACTCAACCCAGCACAGGATA ATGTTCATTCTTGACCTTTCCACATACATCTGGCTATGTTCTCTCTCTTATCTACAATAAATC TCCTCCACTATACTTAGGAGCAGTTATGTTCTTCTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTCA TTCAGTAACATCATCAGAATCCCCTAGCTCTGGCCTACCTCCTCAGTAACAATCAGC**TGATCC** **CTGGCCACTAATCTGTACTCACTAATCTGTTTTCCAAACTCTTGGCCCCTGAGCTAATTATAG** **CAGTGCTTCATGCCACCCACCCCAACCCTATCCTTGTTCTCTGACTCCCACTAATCTACACAT** **TCAGAGGATTGTGGATATAAGAGGCTGGGAGGCCAGCTTAGCAACCAGAGCTCGAGGCTGATG** **CGAGCTTCATCTCTTCCCTC**
小鼠視錐抑制蛋白啟動子(CAR) *(光受體特異性)* SEQ ID NO:216	**TGATCCCTGGCCACTAATCTGTACTCACTAATCTGTTTTCCAAACTCTTGGCCCCTGAGCTAA** **TTATAGCAGTGCTTCATGCCACCCACCCCAACCCTATCCTTGTTCTCTGACTCCCACTAATCT** **ACACATTCAGAGGATTGTGGATATAAGAGGCTGGGAGGCCAGCTTAGCAACCAGAGCTCGAGG** **CTGATGCGAGCTTCATCTCTTCCCTC**
人類視紫質激酶(RK)或 GRK1 *(光受體特異性)* SEQ ID NO:217	gggccccа gaagcctggt ggttgtttgt ccttctcagg ggaaaagtga ggcggccccc tggaggaagg ggccgggcag aatgatctaa tcggattcca agcagctcag gggattgtct ttttctagca ccttcttgcc actcctaagc gtcctccgtg accccggctg ggatttagcc tggtgctgtg tcagccccgg
人類斑萎蛋白 1 (BEST1)啟動子 *(即 hVMD2 啟動子)* SEQ ID NO:218	AAGG ACTCCTTTGT GGAGGTCCTG GCTTAGGGAG TCAAGTGACG GCGGCTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGACC +38
人類斑萎蛋白 1 (BEST1)啟動子 *(即 hVMD2 啟動子)* SEQ ID NO:219	GTCAAGTGACG GCGGCTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGACC (轉錄起始位點殘基在+1 處加下劃線)
人類斑萎蛋白 1 (BEST1)啟動子 *(即 hVMD2 啟動子)* SEQ ID NO:220	CTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGAC (轉錄起始位點殘基在+1 處加下劃線)

名稱/ SEQ ID NO.	序列
人類斑萎蛋白 1 (BEST1)啟動子 *(即 hVMD2 啟動子)* SEQ ID NO:221	TTAATAAACA TTTGGGCGAT TCTTACGGCC TCTAAAGACC AAGAACCACT GCTGCCTAGA GCTCTGCTCT CTTCATTGAA CAATACAAGA GGAGTGTGTA GGTAGACACC CACCACTTCC AACAGCTTAG GAGAGCCCTT GAGTATGGAT TGATGTATTA AAATTTATTG AATCACATGC TGAGATTTTC ACCAGCTGCC CGTGGGGATC TGGGCATTTA TTCCCATATT GCACTGGCTG GCTGGAAGCC AGCAGCATAA ACTCCAGGGC TGTTCTGTCA ACCCCCACCA GACTCACCCC GCTCCACCAG CCCCGGCAGG CTTCTCCTTC CATCTCTCTG AAGCAACTTA CTGATGGGCC CTGCCAGCCA ATCACAGCCA GAATAACGTA TGATGTCACC AGCAGCCAAT CAGAGCTCCT CGTCAGCATA TGCAGAATTC TGTCATTTTA CTAGGGTGAT GAAATTCCCA AGCAACACCA TCCTTTTCAGATAAGGGCAC TGAGGCTGAG AGAGGAGCTG AAACCTACCC GGCGTCACCA CACACAGGTG GCAAGGCTGG GACCAGAAAC CAGGACTGTT GACTGCAGCC CGGTATTCAT TCTTTCCATA GCCCACAGGG CTGTCAAAGA CCCCAGGGCC TAGTCAGAGG CTCCTCCTTC CTGGAGAGTT CCTGGCACAG AAGTTGAAGC TCAGCACAGC CCCCTAACCC CCAACTCTCT CTGCAAGGCC TCAGGGGTCA GAACACTGGT GGAGCAGATC CTTTAGCCTC TGGATTTTAG GGCCATGGTA GAGGGGGTGT TGCCCTAAAT TCCAGCCCTG GTCTCAGCCC AACACCCTCC AAGAAGAAAT TAGAGGGGCC ATGGCCAGGC TGTGCTAGCC GTTGCTTCTG AGCAGATTAC AAGAAGGGAC CAAGACAAGG ACTCCTTTGT GGAGGTCCTG GCTTAGGGAG TCAAGTGACG GCGG**CTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG** **TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC** **GCCAGACC**TT CTGTGGGATC ATCGGACCCA (轉錄起始位點殘基在+1 處加下劃線；最小活性啟動子區以粗體表示)
GRK1 啟動子 SEQ ID NO:77	GGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCTTCTCAGGGGAAAAGT GAGGCGGCCCCTTGGAGGAAGGGGCCGGGCAGAATGATCTAATCG GATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTTCTAGCACCTTCTTGCC ACTCCTAAGCGTCCTCCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTGC TGTGTCAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTCCCAGTGGTCCCCAGGAA CCCTCGACAGGGCCAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAGGG ACGGGCCACAGGCCAAGGGC
Best/GRK1 串聯啟動子 SEQ ID NO: 275	GTCGACAAATTCTGTCATTTTACTAGGGTGATGAAATTCCCAAGCA ACACCATCCTTTTCAGATAAGGGCACTGAGGCTGAGAGAGGAGCT GAAACCTACCCGGGGTCACCACACACAGGTGGCAAGGCTGGGACC AGAAACCAGGACTGTTGACTGCAGCCCGGTATTCATTCTTTCCATA GCCCACAGGGCTGTCAAAGACCCCAGGGCCTAGTCAGAGGCTCCT CCTTCCTGGAGAGTTCCTGGCACAGAAGTTGAAGCTCAGCACAGCC CCCTAACCCCCAACTCTCTCTGCAAGGCCTCAGGGGTCAGAACACT GGTGGAGCAGATCCTTTAGCCTCTGGATTTTAGGGCCATGGTAGAG GGGGTGTTGCCCTAAATTCCAGCCCTGGTCTCAGCCCAACACCCTC CAAGAAGAAATTAGAGGGGCCATGGCCAGGCTGTGCTAGCCGTTG CTTCTGAGCAGATTACAAGAAGGGACTAAGACAAGGACTCCTTTGT GGAGGTCCTGGCTTAGGGAGTCAAGTGACGGCGGCTCAGCACTCA CGTGGGCAGTGCCAGCCTCTAAGAGTGGGCAGGGGCACTGGCCAC AGAGTCCCAGGGAGTCCCACCAGCCTAGTCGCCAGAtCTAGAGGGC CCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCTTCTCAGGGGAAAAGTGAGG CGGCCCCTTGGAGGAAGGGGCCGGGCAGAAGATCTAATCGGATTC CAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTTCTAGCACCTTCTTGCCACTCC TAAGCGTCCTCCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTGCTGTGT CAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTCCCAGTGGTCCCCAGGAACCCTC GACAGGGCCAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAGGGACGGG CCACAGGCCAAGGGCCTTAAGC
上游 Kozak 序列	GCCACC
兔 β-球蛋白聚 A	gatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaa

名稱/ SEQ ID NO.	序列
SEQ ID NO:78	atttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcg
嵌合內含子 SEQ ID NO:79	gtaagtatcaaggttacaagacaggtttaaggagaccaatagaaactgggcttgtcgagacagagaagactcttgcgtttctgataggcacctattggtcttactgacatccactttgcctttctctccacag
VH4 內含子 SEQ ID NO:80	gtgagtatctcagggatccagacatggggatatgggaggtgcctctgatcccagggctcactgtgggtctctctgttcacag
SV40 內含子 SEQ ID NO:27284	gtaagtttagtctttttgtcttttatttcaggtcccggatccggtggtggtgcaaatcaaagaactgctcctcagtggatgttgcctttacttctag
5'ITR SEQ ID NO:81	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcct
5'-ITR (缺失自互補AAV 之 D-序列) SEQ ID NO:82	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtgg
3'-ITR AAV SEQ ID NO:83	gaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
3'-ITR (缺失自互補AAV 之 D-序列) SEQ ID NO:84	ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag

表 1a. 其他調控序列

LSPX1 SEQ ID NO:228	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccaggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccggcgcgccagggctggaagctacctttgtctagaaggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggtttaggtagtgtgagagggtc

	tcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcct ccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcacc accactgacctgggacagt
LTP1 SEQ ID NO:230	Aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaata atctcaggagcacaaacattccagatccaggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcag catttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccggcgcgccagggctgga agctacctttgacatcatttcctctgcgaatgcatgtataatttctacagaacctattagaaaggatcacccagcct ctgcttttgtacaactttcccttaaaaaactgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaacttttttcctgctg cctcttggtgcttttgcctatggcccctattctgcctgctgaagacactcttgccagcatggacttaaaccccctcca gctctgacaatcctctttctcttttgttttacatgaagggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaaccctta tcatttttttgctttgttcctcttggccttggttttgtacatcagctttgaaaataccatcccagggttaatgctggggtta atttataactaagagtgctctagttttgcaatacaggacatgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagagga tcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctccca gagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtga ctcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgact cagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagca gcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcagg caccaccactgacctgggacagt
LTP2 SEQ ID NO:231	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccctccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagagggtctagagcccttaagctagcaggttaatttttaaaaagcagtcaaaagt ccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatcc aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaata atctcaggagcacaaacattccagatccggcgcgccagggctggaagctacctttgacatcatttcctctgcga atgcatgtataatttctacagaacctattagaaaggatcacccagcctctgcttttgtacaacttttccttaaaaaac tgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaacttttttcctgctgcctcttggtgcttttgcctatggcccctat tctgcctgctgaagacactcttgccagcatggacttaaaccccctccagctctgacaatcctctttctcttttgttttac atgaagggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaaccttatcatttttttgctttgttcctcttggccttggtt ttgtacatcagctttgaaaataccatcccagggttaatgctggggttaatttataactaagagtgctctagttttgcaa atacaggacatgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagaggatcttgctaccagtggaacagccactaag gattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctc caccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgt acactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccct gtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccac tgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LTP3 SEQ ID NO:232	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaata atctcaggagcacaaacattccagatccaggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcag catttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccggcgcgccagggctgga agctacctttgacatcatttcctctgcgaatgcatgtataatttctacagaacctattagaaaggatcacccagcct ctgcttttgtacaacttttccttaaaaaactgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaacttttttcctgctg cctcttggtgcttttgcctatggcccctattctgcctgctgaagacactcttgccagcatggacttaaaccccctcca gctctgacaatcctctttctcttttgttttacatgaagggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaaccctta tcatttttttgctttgttcctcttggccttggttttgtacatcagctttgaaaataccatcccagggttaatgctggggtta atttataactaagagtgctctagttttgcaatacaggacatgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagagga tcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctccca gagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtga ctcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgact cagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagca gcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcagg caccaccactgacctgggacagtaaaacaggtaagtccgctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaac

	aaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccc tgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctggcctctactaaccatgttcatgttttcttttt tttctacaggtcctgggtgacgaacag
LMTP6 SEQ ID NO:233	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagagggccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggga cacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccccccaacacctgctgcctctaa aaataaccctgtccctggtggatcccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacac ccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaa taaccctgtccctggtggatcccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccg agatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataa ccctgtccctggtggatcccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactgagggcaggctgtaa caggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggactcccaaagtattactgttccatgttcccggcgaagggc cagctgtcccccgccagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttggggcagccc atacaaggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtccggggtgggcacggtgcccgggcaacgag ctgaaagctcatctgctctcaggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcc tctatataacccaggggcacaggggctgccctcattctaccaccacctccacagcacagacagacactcagga gccagccagcgtcgagatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggcca gctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggacacaggacgctgtggttt ctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggc agcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgacc ttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggc cctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP13 SEQ ID NO:234	Aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaaccccctcagttcccatcctccagca gctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacatt gcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagac ctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcc tggcgtggtttaggtagtgtgagaggggtacccggggatcttgctaccagtctagaggccgtccgccctcggc accatcctcacgacacccaaatatggcgacgggtgaggaatggtggggagttatttttagagcggtgaggaag gtgggcaggcagcaggtgttggcgctctaaaaataactcccgggagttatttttagagcggaggaatggtgga cacccaaatatggcgacggttcctcacccgtcgccatatttgggtgtccgccctcggccggggccgcattcctg gggccgggcggtgctcccgcccgcctcgataaaaggctccggggccggcggcggcccacgagctaccc ggaggagcgggaggcgccaagcgtgagtatcgatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagt gagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggac acaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgccca ggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagccctgtttgctcctc cgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatac ggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP14 SEQ ID NO:235	Gaatggtggacacccaaatatggcgacggttcctcacccgtcgccatatttgggtgtccgccctcggccgggg gccgcattcctgggggccgggcggtgctcccgcccgcctcgataaaaggctccggggccggcggcggcccc acgagctacccggaggagcgggaggcgccaagcgatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgc agtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttgg acacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcc caggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagccctgtttgctcc tccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaat acggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP15 SEQ ID NO:236	Aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaaccccctcagttcccatcctccagca gctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacatt gcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagac ctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcc

	tggcgtggtttaggtagtgtgagagggtctagagaatggtggacacccaaatatggcgacggttcctcacccgt cgccatatttgggtgtccgccctcggccggggccgcattcctgggggccgggcggtgctcccgcccgcctcg ataaaaggctccggggccggcggcggcccacgagctacccggaggagcgggaggcgccaagcgatcttg ctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagaga ctgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctt tcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagat cccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctc ccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcacca ccactgacctgggacagt
LMTP18 SEQ ID NO:237	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagagggccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctgggga cacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgcccccccccccccccaacacctgctgcctctaa aaataaccctgtccctggtggatcccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactgagggcag gctgtaacaggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggactcccaaagtattactgttccatgttcccggc gaagggccagctgtcccccgccagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttgg ggcagcccatacaaggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtccggggtgggcacggtgcccgg gcaacgagctgaaagctcatctgctctcaggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacaccct gtaggctcctctatataacccaggggcacaggggctgccctcattctaccaccacctccacagcacagacaga cactcaggagccagccagcgtcgagatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagca gagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggac gctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaag cgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataact ggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgag gacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP19 SEQ ID NO:238	Aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagca gctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacatt gcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagac ctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcc tggcgtggtttaggtagtgtgagagggccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactgaggg caggctgtaacaggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggactcccaaagtattactgttccatgttcccg gcgaagggccagctgtcccccgccagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttg gggcagcccatacaaggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtccggggtgggcacggtgcccg ggcaacgagctgaaagctcatctgctctcaggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacacc ctgtaggctcctctatataacccaggggcacaggggctgccctcattctaccaccacctccacagcacagaca gacactcaggagccagccagcgtcgagatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagag cagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacagga cgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaa gcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataac tggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacga ggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP20 SEQ ID NO:239	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagagggcccttcagattaaaaataactgaggtaagggcctgggtaggggaggt ggtgtgagacgctcctgtctctcctctatctgcccatcggccctttggggaggaggaatgtgcccaaggactaa aaaaaggccatggagccagaggggcgagggcaacagaccttttcatgggcaaaccttggggccctgctgaa gctttggcccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggtta taattaacccagacatgtggctgccccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggt

	ggatcccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactgagggcaggctgtaacaggcttgggg gccagggcttatacgtgcctgggactcccaaagtattactgttccatgttcccggcgaagggccagctgtcccc cgccagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttggggcagcccatacaaggcc atggggctgggcaagctgcacgcctgggtccggggtgggcacggtgcccgggcaacgagctgaaagctca tctgctctcaggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataaccc aggggcacaggggctgccctcattctaccaccacctccacagcacagacagacactcaggagccagccagc gtcgagatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtac tctcccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggta cagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgg gcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattca ccagcagcctccccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcag cttcaggcaccaccactgacctgggacagt
ApoE.hAAT SEQ ID NO:240	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagaggggtacccggggatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgc agtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttgg acacaggacgctgtggtttctgagccaggtacaatgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcc caggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcc tccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctccccccgttgcccctctggatccactgcttaaat acggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
α-Mic/Bik 增強子(Mic/BikE) SEQ ID NO:241	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaata atctcaggagcacaaacattcc
串聯(2) α-Mic/Bik 增強子 (2 Mic/BikE) SEQ ID NO:242	Aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaata atctcaggagcacaaacattccaggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttac tctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattcc
含有 ApoE 增強子之 ApoE 肝控制區 SEQ ID NO:243	Aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagca gctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacatt gcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagac ctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcc tggcgtggtttaggtagtgtgagaggg
串聯(2) ApoE 增強子 SEQ ID NO:244	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcag ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattg caagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacc tctctgggcccatgccacctccaacatccactcgacccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcct ggcgtggtttaggtagtgtgagagggtctagaaggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccc ccttccaaccccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttca gcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgct gaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctg
hAAT 啟動子 SEQ ID NO:245	gatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcc cagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacaatg actcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgac tcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagc agcctccccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcag gcaccaccactgacctgggacagt
hAAT(ΔATG)啟	gatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcc cagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagt

動子 SEQ ID NO:246	gactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcg actcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcacca gcagcctccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttc aggcaccaccactgacctgggacagt
Mck 增強子 (MckE) SEQ ID NO:247	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaac ccagacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc
串聯(2) Mck 增強子 (2 MckE) SEQ ID NO:248	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaac ccagacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatccca ctacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaaccca gacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc
串聯 Mck (3)增強子 (3 MckE) SEQ ID NO:249	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaac ccagacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatccca ctacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaaccca gacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatcccacta cgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttataattaacccagac atgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc
肌凝蛋白重鏈增強子(MhcE) SEQ ID NO:250	cccttcagattaaaaataactgaggtaagggcctgggtaggggaggtggtgtgagacgctcctgtctctcctct atctgcccatcggcccttggggaggaggaatgtgcccaaggactaaaaaaaggccatggagccagagggg cgagggcaacagacctttcatgggcaaaccttggggccctgctgaagctttggc

【0137】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含除啟動子外之一或多個調控元件。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含增強子。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含抑制子。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含內含子(例如 VH4 內含子(SEQ ID NO:80)、SV40 內含子(SEQ ID NO:272)或嵌合內含子(β-球蛋白/Ig 內含子) (SEQ ID NO:79))。病毒載體亦可包括促進轉基因產物轉譯之 Kozak 序列，例如 GCCACC。

【0138】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含轉基因編碼區下游之多腺苷酸化序列。發出轉錄終止信號且引導聚 A 尾合成之任一聚 A 位點適用於本揭示案之 AAV 載體。例示性聚 A 信號衍生自(但不限於)以下基因：SV40 晚期基因、兔 β-球蛋白基因(SEQ ID NO:78)、牛生長激素(BPH)基因、人類生長激素(hGH)基因、合成聚 A (SPA)位點及牛生長激素(bGH)基因。*參見*，例如 Powell 及 Rivera-Soto, 2015, *Discov. Med.*, 19(102):49-57。

5.1.4 信號肽

【0139】 在某些實施例中，本文所提供之載體包含調節蛋白質遞送之組分。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多種信號肽。信號肽(亦稱為「信號序列」)在本文中亦可稱為「前導序列」或「前導肽」。在某些實施例中，信號肽允許轉基因產物在細胞中達成正確包裝(例如糖基化)。在某些實施例中，信號肽允許轉基因產物在細胞中達成正確定位。在某些實施例中，信號肽允許轉基因產物達成自細胞分泌。

【0140】 在基因療法背景下或在細胞培養中存在兩種選擇用於蛋白質產生之信號序列之一般方法。一種方法係使用來自與所表現蛋白質同源之蛋白質之信號肽。舉例而言，可使用人類抗體信號肽在 CHO 或其他細胞中表現 IgG。另一方法係鑑別出針對用於表現之特定宿主細胞最佳化之信號肽。信號肽可在不同蛋白質之間或甚至在不同生物體之蛋白質之間互換，但通常使用該細胞類型之最豐富分泌之蛋白質的信號序列進行蛋白質表現。舉例而言，發現血漿中最豐富之蛋白質人類白蛋白之信號肽實質上增加 CHO 細胞中之蛋白質產率。然而，某些信號肽可在自所表現蛋白質裂解後保留功能且發揮活性作為「後靶向功能」。因此，在特定實施例中，信號肽選自由用於表現之細胞分泌之最豐富蛋白質之信號肽以避免後靶向功能。在某一實施例中，信號序列融合至重鏈及輕鏈序列二者。例示性序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)，其可由 SEQ ID NO: 90 之核苷酸序列編碼(參見**表 2**、**圖 2A-2C** 及**圖 3A-3H**)。替代地，適於表現且可引起 HuPTM mAb 或 Fab 或 scFv 在眼睛/CNS、肌肉或肝臟中選擇性表現或定向表現之信號序列分別提供於下表 2、表 3 及表 4 中。

表 2. 用於在眼睛/CNS 中表現之信號肽

信號肽起源	**SEQ ID NO:**	**序列**
突變介白素 2 信號肽	85	MYRMQLLLLIALSLALVTNS
突變介白素 2 信號肽編碼序列	86	atgtataggatgcaactgctcctcctgattgctctgagcctggctcttgtgaccaactct
VEGF-A 信號肽	87	MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQA

信號肽起源	SEQ ID NO:	序列
突變介白素 2 信號肽	85	MYRMQLLLLIALSLALVTNS
突變介白素 2 信號肽編碼序列	86	atgtataggatgcaactgctcctcctgattgctctgagcctggctcttgtgaccaactct
腓骨蛋白-1 信號肽	88	MERAAPSRRVPLPLLLLGGLALLAAGVDA
玻連蛋白信號肽	89	MAPLRPLLILALLAWVALA
補體因子 H 信號肽	90	MRLLAKIICLMLWAICVA
視蛋白信號肽	91	MRLLAFLSLLALVLQETGT
白蛋白信號肽	92	MKWVTFISLLFLFSSAYS
胰凝乳蛋白酶原信號肽	93	MAFLWLLSCWALLGTTFG
介白素-2 信號肽	94	MYRMQLLSCIALILALVTNS
胰蛋白酶原-2 信號肽	95	MNLLLILTFVAAAVA

表 3. 用於在肝臟細胞中表現之信號肽。

信號肽起源	SEQ ID NO:	序列
人類血清白蛋白	96	MKWVTFISLLFLFSSAYS
人類 α-1 抗胰蛋白酶 (SERPINA1)	97	MPSSVSWGILLLAGLCCLVPVSLA
人類載脂蛋白 A-1	98	MKAAVLTLAVLFLTGSQA
人類載脂蛋白 A-2	99	MKLLAATVLLLTICSLEG
人類載脂蛋白 B-100	100	MDPPRPALLALLALPALLLLLLAGARA
人類凝血因子 IX	101	MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAEC
人類補體 C2	102	MGPLMVLFCLLFLYPGLADS
人類補體因子 H 相關蛋白 2 (CFHR2)	103	MWLLVSVILISRISSVGG
人類補體因子 H 相關蛋白 5 (CFHR5)	104	MLLLFSVILISWVSTVGG
人類纖維蛋白原 α-鏈 (FGA)	105	MFSMRIVCLVLSVVGTAWT
人類纖維蛋白原 β-鏈 (FGB)	106	MKRMVSWSFHKLKTMKHLLLLLLCVFLVKS
人類纖維蛋白原 γ-鏈 (FGG)	107	MSWSLHPRNLILYFYALLFLSSTCVA
人類 α-2-HS-糖蛋白 (AHSG)	108	MKSLVLLLCLAQLWGCHS
人類凝血酶(HPX)	109	MARVLGAPVALGLWSLCWSLAIA
人類激肽原-1	110	MKLITILFLCSRLLLSLT
人類甘露糖結合蛋白 C (MBL2)	111	MSLFPSLPLLLLSMVAASYS
人類纖維蛋白溶酶原 (PLMN)	112	MEHKEVVLLLLFLKSGQG
人類凝血酶原(凝血因子 II)	113	MAHVRGLQLPGCLALAALCSLVHS

信號肽起源	SEQ ID NO:	序列
人類分泌之磷蛋白 24	114	MISRMEKMTMMMKILIMFALGMNYWSCSG
人類抗凝血酶-III (SERPINC1)	115	MYSNVIGTVTSGKRKVYLLSLLLIGFWDCVTC
人類血清轉鐵蛋白(TF)	116	MRLAVGALLVCAVLGLCLA

表 4. 用於在肌肉細胞中表現之信號肽。

信號肽起源	SEQ ID NO:	序列
人類 SPARC	117	MRAWIFFLLCLAGRALA
人類膠原 α-1(I)鏈	118	MFSFVDLRLLLLLAATALLTHG
人類乳轉鐵蛋白	119	MKLVFLVLLFLGALGLCLA
人類補體 C3	120	MGPTSGPSLLLLLLTHLPLALG
人類基膜聚糖	121	MSLSAFTLFLALIGGTSG
人類凝溶膠蛋白同種型 1	122	MAPHRPAPALLCALSLALCALSLPVRA
人類細胞自溶酶原 H	123	MWATLPLLCAGAWLLGVPVCGA
人類 SERPINF1	124	MQALVLLLCIGALLGHSSC
人類 SERPINE1	125	MQMSPALTCLVLGLALVFGEGSA
人類細胞自溶酶 D	126	MQPSSLLPLALCLLAAPASA
人類 TIMP1	127	MAPFEPLASGILLLLWLIAPSRA
人類纖連蛋白	226	MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAVPSTGASKSKR
人類補體 C1s 亞組分	178	MWCIVLFSLLAWVYA
人類細胞自溶酶 L1	179	MNPTLILAAFCLGIASA
人類細胞自溶酶 B	180	MWQLWASLCCLLVLANA
富含脯胺酸之人類唾液酸性磷蛋白½	181	MLLILLSVALLAFSSA
人類濾泡抑素相關蛋白 1	182	MWKRWLALALALVAVAWVRA

5.1.5 多順反子訊息 - IRES 及 2A 連接體及 scFv 構築物

【0141】 *內部核糖體進入位點.* 單一構築物可經改造以編碼由可裂解連接體或 IRES 分開之重鏈及輕鏈二者，以使得經轉導細胞表現單獨的重鏈及輕鏈多肽。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體提供多順反子(例如雙順反子)訊息。舉例而言，病毒構築物可編碼由內部核糖體進入位點(IRES)元件分開之重鏈及輕鏈(關於使用 IRES 元件產生雙順反子載體之實例 參見例如 Gurtu 等人，1996, Biochem. Biophys. Res. Comm. 229(1):295-8，其全文皆以引用方式併入本文中)。IRES 元件繞過核糖體掃描模型且在內部位點開始轉譯。IRES 在 AAV 中之用途闡述於例如 Furling 等人，2001, Gene Ther 8(11): 854-73 中，該文獻之全文皆以

引用方式併入本文中。在某些實施例中，雙順反子訊息含於病毒載體內，其中多核苷酸之大小受限。在某些實施例中，雙順反子訊息含於基於 AAV 病毒之載體(例如基於 AAV8 之載體、基於 AAV3B 之載體或基於 AAVrh73 之載體)中。

【0142】 *弗林蛋白酶-2A 連接體.* 在其他實施例中，本文所提供之病毒載體編碼由可裂解連接體分開之重鏈及輕鏈，該可裂解連接體係例如具或不具上游弗林蛋白酶裂解位點之自裂解 2A 及 2A 樣肽，例如弗林蛋白酶/2A 連接體，例如弗林蛋白酶/F2A (F/F2A)或弗林蛋白酶/T2A (F/T2A)連接體(Fang 等人，2005, Nature Biotechnology 23: 584-590；Fang, 2007, Mol Ther 15: 1153-9；及 Chang, J. 等人，MAbs 2015, 7(2):403-412，該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中)。舉例而言，弗林蛋白酶/2A 連接體可納入表現盒中以分開重鏈及輕鏈編碼序列，從而產生具有以下結構之構築物：

信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【0143】 2A 位點或 2A 樣位點(例如包含胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143 或 144)之 F2A 位點或包含胺基酸序列 RKRR(GSG)EGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO:141 或 142)之 T2A 位點)係自處理的，從而在最後 G 與 P 胺基酸殘基之間產生「裂解」。可使用之具或不具上游撓性 Gly-Ser-Gly (GSG)連接體序列(SEQ ID NO:128)之若干連接體包括(但不限於)：

T2A：(GSG)EGRGSLLTCGDVEENP**GP** (SEQ ID NO:133 或 134)；

P2A：(GSG)ATNFSLLKQAGDVEENP**GP** (SEQ ID NO:135 或 136)；

E2A：(GSG)QCTNYALLKLAGDVESNP**GP** (SEQ ID NO:137 或 138)；

F2A：(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP**GP** (SEQ ID NO:139 或 140)

(亦參見例如 Szymczak 等人，2004, Nature Biotechnol 22(5):589-594，及 Donnelly 等人，2001, J Gen Virol, 82:1013-1025，該等文獻中之每一者以引用方式併入本文中)。編碼撓性連接體之不同部分之例示性胺基酸及核苷酸序列闡述於**表 4** 中。

表 4. 連接體序列

ID	**SEQ ID NO:**	序列
GSG 連接體	128	GSG
弗林蛋白酶連接體	129	RKRR
弗林蛋白酶連接體	130	RRRR
弗林蛋白酶連接體	131	RRKR
弗林蛋白酶連接體	132	RKKR
T2A	133	EGRGSLLTCGDVEENP**GP**
T2A	134	GSGEGRGSLLTCGDVEENP**GP**
P2A	135	ATNFSLLKQAGDVEENP**GP**
P2A	136	GSGATNFSLLKQAGDVEENP**GP**
E2A	137	QCTNYALLKLAGDVESNP**GP**
E2A	138	GSGQCTNYALLKLAGDVESNP**GP**
F2A	139	APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP**GP**
F2A	140	GSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNP**GP**
弗林蛋白酶-T2A	141	RKRREGRGSLLTCGDVEENPGP
弗林蛋白酶-GSG-T2A	142	RKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
弗林蛋白酶-F2A	143	RKRRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
弗林蛋白酶-GSG-F2A	144	RKRRGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
弗林蛋白酶-GSG-T2A	145	agaaagagaagaggctctggagaaggcagaggctccctgctgacatgtgggatgttgaagagaatcctgggcct
弗林蛋白酶	146	agaaagagaaga
弗林蛋白酶-GSG 連接體	147	agaaagagaagaggctctgga
GSG 連接體	148	ggctctgga
T2A	149	gaaggcagaggctccctgctgacatgtggggatgttgaagagaatcctgggcct

【0144】　在某些實施例中，將另一蛋白水解裂解位點(例如弗林蛋白酶裂解位點)納入鄰近自處理裂解位點(例如 2A 或 2A 樣序列)之表現構築物中，藉此提供移除在由自處理裂解序列裂解後保留之額外胺基酸的方式。在不受限於任一理論下，肽鍵在核糖體遇到開放閱讀框中之 2A 序列時發生跳躍，從而終止轉譯，或繼續下游序列(輕鏈)之轉譯。此自處理序列在重鏈之 C 末端產生一串額外胺基酸。然而，該等額外胺基酸隨後可在弗林蛋白酶裂解位點(例如位於緊接 2A 位

點之前及重鏈序列之後)由宿主細胞弗林蛋白酶裂解，且進一步由羧肽酶裂解。所得重鏈可具有一個、兩個、三個或更多個納入 C 末端之額外胺基酸，或其可能不具該等額外胺基酸，此端視所用弗林蛋白酶連接體之序列及活體內裂解連接體之羧肽酶而定(*參見*例如 Fang 等人，2005 年 4 月 17 日，Nature Biotechnol. 提前在線公開；Fang 等人，2007, Molecular Therapy 15(6):1153-1159；Luke, 2012, Innovations in Biotechnology，第 8 章，161-186)。可使用之弗林蛋白酶連接體包含一系列四個鹼性胺基酸，例如 RKRR (SEQ ID NO:129)、RRRR (SEQ ID NO:130)、RRKR (SEQ ID NO:131)或 RKKR (SEQ ID NO:132)。一旦此連接體經羧肽酶裂解，便可立即保留額外胺基酸，使得額外零個、一個、兩個、三個或四個胺基酸可保留在重鏈之 C 末端，例如 R、RR、RK、RKR、RRR、RRK、RKK、RKRR (SEQ ID NO:129)、RRRR (SEQ ID NO:130)、RRKR (SEQ ID NO:131)或 RKKR (SEQ ID NO:132)。在某些實施例中，一旦連接體經羧肽酶裂解，則無額外胺基酸得以保留。在某些實施例中，由用於本文所述方法中之構築物產生之 0.5%至 1%、1%至 2%、5%、10%、15%或 20%之抗體(例如抗原結合片段)群體在裂解後具有一個、兩個、三個或四個胺基酸保留在重鏈之 C 末端。在某些實施例中，弗林蛋白酶連接體具有序列 R-X-K/R-R，使得重鏈 C 末端之額外胺基酸係 R、RX、RXK、RXR、RXKR (SEQ ID NO:251)或 RXRR (SEQ ID NO:252)，其中 X 係任一胺基酸，例如丙胺酸(A)。在某些實施例中，額外胺基酸均不可保留在重鏈之 C 末端。

【0145】 *撓性肽連接體.* 在一些實施例中，單一構築物可經改造以編碼由撓性肽連接體分開之重鏈及輕鏈二者(例如重鏈及輕鏈可變結構域)，例如編碼 scFv 之彼等構築物。撓性肽連接體可由撓性殘基(如甘胺酸及絲胺酸)構成，以使得鄰近重鏈及輕鏈結構域相對於彼此自由移動。構築物可經排列使得重鏈可變結構域處於 scFv 之 N 末端，其後為連接體且然後為輕鏈可變結構域。替代地，構築

物可經排列使得輕鏈可變結構域處於 scFv 之 N 末端，其後為連接體且然後為重鏈可變結構域。亦即，各組分可排列為 NH_2-V_L-連接體-V_H-COOH 或 NH_2-V_H-連接體-V_L-COOH。

【0146】 在某些實施例中，本文所述之表現盒含於病毒載體內，其中多核苷酸之大小受限。在某些實施例中，表現盒含於基於 AAV 病毒之載體內。由於某些載體之大小限制，載體可能適應或可能不適應治療性抗體之完整重鏈及輕鏈之編碼序列，但可適應抗原結合片段之重鏈及輕鏈(例如 Fab 或 $F(ab')_2$ 片段或 scFv 之重鏈及輕鏈)之編碼序列。具體而言，本文所述之 AAV 載體可適應約 4.7 千鹼基之轉基因。取代較小表現元件將容許表現較大蛋白質產物，例如全長治療性抗體。

5.1.6 非轉譯區

【0147】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多個非轉譯區(UTR)，例如 3'及/或 5' UTR。在某些實施例中，UTR 針對期望蛋白質表現水準經最佳化。在某些實施例中，UTR 針對轉基因之 mRNA 半衰期經最佳化。在某些實施例中，UTR 針對轉基因之 mRNA 之穩定性經最佳化。在某些實施例中，UTR 針對轉基因之 mRNA 之二級結構經最佳化。

5.1.7 反向末端重複

【0148】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含一或多條反向末端重複(ITR)序列。ITR 序列可用於將重組基因表現盒包裝至病毒載體之病毒粒子中。在某些實施例中，ITR 來自 AAV，例如 AAV8 或 AAV2 (參見例如 Yan 等人，2005, J. Virol., 79(1):364-379；美國專利第 7,282,199 B2 號、美國專利第 7,790,449 B2 號、美國專利第 8,318,480 B2 號、美國專利第 8,962,332 B2 號及國際專利申請案第 PCT/EP2014/076466 號，該等專利中每一者之全文皆以引用方式併入本文中)。在較佳實施例中，編碼 ITR 之核苷酸序列可包含例如 SEQ ID

NO:81 (5'-ITR)或 82 (3'-ITR)之核苷酸序列。在某些實施例中，可使用用於產生自互補載體(例如 scAAV)之經修飾 ITR (參見例如 Wu, 2007, Human Gene Therapy, 18(2):171-82；McCarty 等人，2001, Gene Therapy，第 8 卷，第 16 期，第 1248-1254 頁；及美國專利第 6,596,535 號；美國專利第 7,125,717 號；及美國專利第 7,456,683 號，該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中)。在較佳實施例中，編碼經修飾 ITR 之核苷酸序列可包含例如 SEQ ID NO:81 (5'-ITR)或 83 (3'-ITR)之核苷酸序列或經修飾用於 scAAV 之核苷酸序列 SEQ ID NO:82 (m 5'ITR)或 SEQ ID NO:84 (m 3' ITR)。

5.1.8 轉基因

【0149】 轉基因編碼 HuPTM mAb，呈全長抗體或其抗原結合片段(例如 Fab 片段(HuGlyFab)或 $F(ab')_2$)、奈米抗體或基於本文所揭示之治療性抗體之 scFv 形式。在特定實施例中，HuPTM mAb 或抗原結合片段(具體而言 HuGlyFab)經改造以在 Fab 結構域上含有額外糖基化位點(例如參見 Courtois 等人，2016, mAbs 8: 99-112，關於其 Fab 結構域上之高糖基化位點之描述之全文皆以引用方式併入本文中)。另外，對於包含 Fc 結構域之 HuPTM mAb，Fc 結構域可經改造以改變 N297 處之糖基化位點，以防止該位點糖基化(例如在 N297 處取代另一胺基酸及/或在 T297 處取代不為 T 或 S 之殘基以剔除糖基化位點)。該等 Fc 結構域係「無糖基化的」。

5.1.8.1 用於表現全長 HuPTM mAb 之構築物

【0150】 在某些實施例中，轉基因編碼在表現時締合以與 Fc 結構域形成抗原結合抗體之全長重鏈(包括重鏈可變結構域、重鏈恆定結構域 1 (C_H1)、鉸鏈及 Fc 結構域)及全長輕鏈(輕鏈可變結構域及輕鏈恆定結構域)。重組 AAV 構築物在細胞、細胞培養物或個體中表現完整(即全長)或實質上完整之 HuPTM mAb。(「實質上完整」係指 mAb 具有與全長 mAb 序列至少 95%一致之序列。) 編碼重鏈及

輕鏈之核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化且在序列中具有減小的 CpG 二聚體發生率以促進人類細胞中之表現。參見例如**表 8** 之阿達木單抗之密碼子最佳化序列(SEQ ID NO: 46 至 60)。轉基因可編碼任一全長抗體。在較佳實施例中，轉基因編碼本文所揭示之任一治療性抗體之全長形式，例如本文**圖 2A-2C** 或**圖 3A-3H** 中所繪示之 Fab 片段，且在某些實施例中包括**表 6** 中所提供之相關 Fc 結構域。

【0151】　由本文所述之轉基因編碼之全長 mAb 較佳地具有全長治療性抗體之 Fc 結構域，或係與欲表現之治療性抗體相同類型之免疫球蛋白之 Fc 結構域。在某些實施例中，Fc 區係 IgG Fc 區，但在其他實施例中，Fc 區可為 IgA、IgD、IgE 或 IgM。Fc 結構域較佳地具有與欲表現之治療性抗體相同之同型，例如若治療性抗體係 IgG1 同型，則由轉基因表現之抗體包含 IgG1 Fc 結構域。自轉基因表現之抗體可具有 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域。

【0152】　完整 mAb 之 Fc 區具有一或多種隨著抗體同型改變之效應功能。效應功能可與野生型或治療性抗體之效應功能相同或可使用下文部分 5.1.9 中所揭示之 Fc 修飾自其進行修飾以添加、增強、修飾或抑制一或多種效應功能。在某些實施例中，HuPTM mAb 轉基因編碼包含 Fc 多肽之 mAb，該 Fc 多肽包含與如針對阿達木單抗、英夫利昔單抗及戈利木單抗之**表 6** 中所示之本文所述治療性抗體的 Fc 結構域多肽或如**表 6** 中所示之 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型之例示性 Fc 結構域中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，HuPTM mAb 包含序列之 Fc 多肽，該序列係**表 6** 中 Fc 多肽序列之變異體，此乃因該序列已用下文部分 5.1.9 中所述之一或多種技術修飾，以改變 Fc 多肽之效應功能。

【0153】　在一些實施例中，提供例示性重組 AAV 構築物，例如**圖 1A 及圖 1B** 中所顯示之構築物，用於向人類個體投與基因療法以在個體中表現完整或實質

上完整之 HuPTM mAb。基因治療構築物經設計使得自包括重鏈之 Fc 結構域多肽之載體串聯表現重鏈及輕鏈二者。在某些實施例中，轉基因編碼具有如**表 7** 中所顯示之重鏈及輕鏈 Fab 片段多肽之轉基因，但仍具有重鏈，該重鏈進一步包含重鏈鉸鏈區 C 末端之 Fc 結構域多肽(包括如**表 6** 中之 IgG1、IgG2 或 IgG4 Fc 結構域或阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗 Fc)。在特定實施例中，轉基因係編碼以下之核苷酸序列：信號序列-重鏈 Fab 部分(包括鉸鏈區)-重鏈 Fc 多肽-弗林蛋白酶-2A 連接體-信號序列-輕鏈 Fab 部分。

【0154】　在特定實施例中，為在眼組織細胞類型中表現完整或實質上完整之 mAb，本文所述之構築物包含以下組分：(1)側接表現盒之 AAV2 反向末端重複；(2)控制元件，其包括 a)誘導型啟動子，較佳地眼組織特異性啟動子，b)視情況地內含子，例如雞 β-肌動蛋白內含子或 VH4 內含子，及 c)兔 β-球蛋白聚 A 信號；及(3)編碼抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb (例如阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗)之重鏈 Fab 之核酸序列；與治療性抗體(**表 6**)相關或與治療性抗體之天然形式相同之同型之 Fc 多肽，例如**表 6** 之 IgG 同型胺基酸序列；及抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb (例如阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗)之輕鏈，其中重鏈(Fab 區及 Fc 區)及輕鏈由自裂解之弗林蛋白酶(F)/F2A 或 T2A 或撓性連接體分開，從而確保表現等量之重鏈及輕鏈多肽。例示性構築物提供於**圖 1A 及圖 1B** 中。

【0155】　在特定實施例中，提供 AAV 載體，其包含與 AAV8 衣殼之胺基酸序列(SEQ ID NO:196)至少 95%一致之病毒衣殼；及包含側接有 AAV 反向末端重複(ITR)之表現盒之人工基因體，其中表現盒包含編碼完整或實質上完整之抗

TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 之轉基因；該轉基因可操作連接至控制轉基因在眼組織類型細胞中表現之一或多條調控序列。

【0156】 可投與編碼並表現全長治療性抗體之 rAAV 載體來治療或預防或改善適於用治療性抗體治療、預防或改善症狀之疾病或疾患之症狀。亦提供使用 rAAV 載體及編碼其之構築物在人類細胞中表現 HuPTM mAb 之方法。

5.1.8.2 用於表現抗原結合片段之構築物

【0157】 在一些實施例中，轉基因表現抗原結合片段(例如 Fab 片段(HuGlyFab)或 $F(ab')_2$)、奈米抗體或基於本文所揭示之治療性抗體之 scFv。**圖 2A-2C 及圖 3A-3H** 及部分 5.4.提供治療性抗體之 Fab 片段之重鏈及輕鏈之胺基酸序列(亦參見**表 7**，其提供治療性抗體之 Fab 重鏈及輕鏈之胺基酸序列)。

【0158】 該等核苷酸序列中之某些針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。參見例如**表 8** 中阿達木單抗之密碼子最佳化序列(SEQ ID NO: 46 至 60)。轉基因可使用編碼**表 7** 中所提供之胺基酸序列之核苷酸序列編碼 Fab 片段，但不包括重鏈上形成鏈間二硫鍵之鉸鏈區部分(例如含有序列 CPPCPA (SEQ ID NO:150)之部分)。不含 C 末端鉸鏈區之 CPPCP (SEQ ID NO:151)序列之重鏈 Fab 結構域序列將不形成鏈內二硫鍵，且因此將與相應輕鏈 Fab 結構域序列形成 Fab 片段，而 C 末端鉸鏈區之部分含有序列 CPPCP (SEQ ID NO:151)之彼等重鏈 Fab 結構域序列將形成鏈內二硫鍵，且因此將形成 Fab_2 片段。舉例而言，在一些實施例中，轉基因可編碼 scFv，其包含藉由其間之撓性連接體連接之輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域(其中重鏈可變結構域可處於 scFv 之 N 末端或 C 末端)，且視情況地可進一步包含重鏈 C 末端之 Fc 多肽(例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4)。替代地，在其他實施例中，轉基因可編碼 $F(ab')_2$ 片段，其包含編碼輕鏈及重鏈序列之核苷酸序列，該輕鏈及重鏈序列至少包括鉸鏈區序列 CPPCA (SEQ ID NO:152)，如**圖 2A-2C 及圖 3A-3H** 中所繪示，該等圖繪示可納入重鏈序列 C 末

端之鉸鏈區之各個區域。預先存在之抗鉸鏈抗體(AHA)可引起免疫原性且降低功效。因此，在某些實施例中，對於 IgG1 同型，具有 D221 之 C 末端或具有突變 T225L 或具有 L242 之末端可減少與 AHA 之結合。(參見例如 Brezski, 2008, J Immunol 181: 3183-92 及 Kim, 2016, 8: 1536-1547)。對於 IgG2，AHA 之風險較低，此乃因 IgG2 之鉸鏈區對產生內源 AHA 所需之酶裂解不太敏感。(參見例如 Brezski, 2011, MAbs 3: 558-567)。

表 5. 鉸鏈區

SEQ ID NO:	序列
150	CPPCP
151	CPPCPA
152	CPPCA
153	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
154	EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG
155	EPKSCDKTHL
156	EPKSCDKTHT
157	EPKSCDKTHTCPPCPA
158	EPKSCDKTHLCPPCPA
159	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
160	EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL
161	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
162	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL
163	EPKSCDKTHLCPPCPAPEAAGGPSVFL
164	ERKSCVECPPCPAPPVAG
165	ERKSCVECPPCPA
166	ESKYGPPCPPCPAPEFLGG
167	ESKYGPPCPPCPA
168	ESKYGPPCPSCPA
150	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
169	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
170	ERKCCVECPPCPAPPVAG
171	ERKCCVECPPCPA
172	EPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA
173	EPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFL
174	EPKSCDKTHLCPPCPAPELAGAPSVFL
175	EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGG
176	EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL
177	EPKSCDKTHLCPPCPAPEFEGGPSVFL

【0159】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含呈以下順序之以下元件：a)組成型或誘導型(例如低氧誘導型或利福黴素(rifamycin)誘導型)啟動子序

列或組織特異性啟動子/調控區，例如**表 1** 或**表 1a** 中所提供之調控區中之一者，及 b)編碼轉基因(例如 HuGlyFab)之序列。在某些實施例中，編碼轉基因之序列包含由 IRES 元件分開之多個 ORF。在某些實施例中，ORF 編碼 HuGlyFab 之重鏈及輕鏈結構域。在某些實施例中，編碼轉基因之序列包含在一個 ORF 中由 F/F2A 序列或 F/T2A 序列分開之多個次單元。在某些實施例中，包含轉基因之序列編碼 HuGlyFab 之由 F/F2A 序列或 F/T2A 序列分開之重鏈及輕鏈結構域。在某些實施例中，包含轉基因之序列編碼 HuGlyFab 之由撓性肽連接體分開之重鏈及輕鏈可變結構域(如 scFv)。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含呈以下順序之以下元件：a)組成型或誘導型啟動子序列或組織特異性啟動子，例如**表 1** 或**表 1a** 中所提供之啟動子或調控區中之一者，及 b)編碼轉基因(例如 HuGlyFab)之序列，其中轉基因包含編碼信號肽之核苷酸序列、由 IRES 元件分開之輕鏈及重鏈 Fab 部分。在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含呈以下順序之以下元件：a)**表 1** 或**表 1a** 中所列之組成型或低氧誘導型啟動子序列或調控元件，及 b)編碼轉基因之序列，該轉基因包含信號肽、由可裂解 F/F2A 序列(SEQ ID NO:143 或 144)或 F/T2A 序列(SEQ ID NO:141 或 142)或撓性肽連接體分開之輕鏈及重鏈序列。

【0160】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含呈以下順序之以下元件：a)第一 ITR 序列，b)第一連接體序列，c)組成型或誘導型啟動子序列或組織特異性啟動子或調控區，d)第二連接體序列，e)內含子序列，f)第三連接體序列，g)第一 UTR 序列，h)編碼轉基因(例如 HuGlyFab)之序列，i)第二 UTR 序列，j)第四連接體序列，k)聚 A 序列，l)第五連接體序列，及 m)第二 ITR 序列。

【0161】 在某些實施例中，本文所提供之病毒載體包含呈以下順序之以下元件：a)第一 ITR 序列，b)第一連接體序列，c)組成型或誘導型啟動子序列或組織特異性調控區，d)第二連接體序列，e)內含子序列，f)第三連接體序列，g)第一

UTR 序列，h)編碼轉基因(例如 HuGlyFab)之序列，i)第二 UTR 序列，j)第四連接體序列，k)聚 A 序列，l)第五連接體序列，及 m)第二 ITR 序列，其中轉基因包含信號，且其中轉基因編碼由可裂解 F/2A 序列分開之輕鏈及重鏈序列。

5.1.9. Fc 區修飾

【0162】 在某些實施例中，轉基因編碼締合形成全長或完整抗體之全長或實質上全長之重鏈及輕鏈。(「實質上完整」或「實質上全長」係指 mAb 具有與全長重鏈 mAb 胺基酸序列至少 95%一致之重鏈序列及與全長輕鏈 mAb 胺基酸序列至少 95%一致之輕鏈序列)。因此，轉基因包含編碼例如 Fab 片段之輕鏈及重鏈(包括重鏈之鉸鏈區及 Fab 片段重鏈之 C 末端，即 Fc 結構域肽)之核苷酸序列。**表 6** 提供阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗及托珠單抗之 Fc 多肽之胺基酸序列。替代地，可使用 IgG1、IgG2 或 IgG4 Fc 結構域，其序列提供於**表 6** 中。

【0163】 術語「Fc 區」係指兩條「Fc 多肽」(或「Fc 結構域」)之二聚體，每一「Fc 多肽」包含抗體之重鏈恆定區，不包括第一恆定區免疫球蛋白結構域。在一些實施例中，「Fc 區」包括藉由一或多個二硫鍵、化學連接體或肽連接體連接之兩條 Fc 多肽。「Fc 多肽」係指 IgA、IgD 及 IgG 之至少最後兩個恆定區免疫球蛋白結構域或 IgE 及 IgM 之最後三個恆定區免疫球蛋白結構域，且亦可包括該等結構域 N 末端之撓性鉸鏈之一部分或全部。對於 IgG，例如，「Fc 多肽」包含免疫球蛋白結構域 C 伽馬 2 (Cγ2，通常稱為 CH2 結構域)及 C 伽馬 3 (Cγ3，亦稱為 CH3 結構域)，且可包括 C 伽馬 1 (Cγ1，亦稱為 CH1 結構域)及 CH2 結構域之間之鉸鏈結構域的下部。儘管 Fc 多肽之邊界可發生變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 多肽通常經定義以包含起始於 T223 或 C226 或 P230 至其羧基末端之殘基，其中編號係根據如 Kabat 等人(1991, NIH 公開案 91-3242, National Technical

Information Services, Springfield, Va.)中之 EU 索引。對於 IgA，例如，Fc 多肽包含免疫球蛋白結構域 C 阿爾法 2 (Cα2)及 C 阿爾法 3 (Cα3)且可包括 C 阿爾法 1 (Cα1)與 Cα2 之間之鉸鏈之下部。

【0164】 在某些實施例中，Fc 多肽係治療性抗體之 Fc 多肽或係對應於治療性抗體之同型之 Fc 多肽。在其他實施例中，Fc 多肽係 IgG Fc 多肽。Fc 多肽可來自 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型(參見**表 6**)或可為 IgG3 Fc 結構域，此端視例如治療性抗體之期望效應活性而定。在一些實施例中，包括 Fc 結構域之經改造重鏈恆定區(CH)係嵌合的。因此，嵌合 CH 區組合衍生自一種以上之免疫球蛋白同型及/或亞型之 CH 結構域。舉例而言，嵌合(或雜交) CH 區包含來自 IgG、IgA 及/或 IgM 之 Fc 區之一部分或全部。在其他實例中，嵌合 CH 區包含衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 分子之 CH2 結構域之一部分或全部與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 分子之 CH3 結構域之一部分或全部的組合。在其他實施例中，嵌合 CH 區含有嵌合鉸鏈區。

表 6. Fc 結構域胺基酸序列表

Fc	鏈/SEQ ID NO.	序列
IgG1	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 61	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
IgG2	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 62	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDISVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
IgG4	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 63	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
阿達木單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 64	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK

Fc	鏈/SEQ ID NO.	序列
英夫利昔單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 65	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
戈利木單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 66	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
薩拉利珠單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 67	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HAHYTQKSLS LSP
賽瑞蘆單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO:185	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
司妥昔單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 68	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
克萊贊珠單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 69	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYASTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
西盧卡單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 70	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
奧洛珠單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 71	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
托珠單抗	Fc 結構域 /SEQ ID NO: 72	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG

【0165】 在一些實施例中，重組載體編碼治療性抗體，其包含經改造(突變) Fc 區，例如 IgG 恆定區之經改造 Fc 區。與具有野生型 IgG 恆定區或不含所列舉修飾之 IgG 重鏈恆定區之相應抗體相比，對 IgG 抗體之抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段之修飾可改變一或多種效應功能，例如 Fc 受體結合或新生 Fc 受體(FcRn)結合，且因此改變半衰期、CDC 活性、ADCC 活性及/或 ADPC 活性。因此，在一些實施例中，抗體可經改造以提供 IgG 抗體之抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其

展現與一或多種 Fc 受體(例如 FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcγRIV 或 FcRn 受體)之改變的結合(與不含所列舉修飾之參考或野生型恆定區相比)。在一些實施例中，與具有野生型 IgG 恆定區或不含所列舉修飾之 IgG 恆定區之相應抗體相比，IgG 抗體之抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段展現一或多種改變的效應功能，例如 CDC、ADCC 或 ADCP 活性。

【0166】 「效應功能」係指源自抗體 Fc 區與 Fc 受體或配位體之相互作用之生物化學事件。效應功能包括 FcγR 介導之效應功能(例如 ADCC 及 ADCP)及補體介導之效應功能(例如 CDC)。

【0167】 「效應細胞」係指表現一或多種 Fc 受體且調介一或多種效應功能之免疫系統之細胞。效應細胞包括(但不限於)單核球、巨噬細胞、嗜中性球、樹突細胞、嗜酸性球、肥大細胞、血小板、B 細胞、大顆粒淋巴球、蘭氏細胞(Langerhans' cell)、自然殺手(NK)細胞及 T 細胞，且可來自任一生物體，包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、兔及猴。

【0168】 「ADCC」或「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」係指細胞介導之反應，其中表現 FcγR 之非特異性細胞毒性效應(免疫)細胞識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞溶解。

【0169】 「ADCP」或「抗體依賴性細胞介導之吞噬作用」係指細胞介導之反應，其中表現 FcγR 之非特異性細胞毒性效應(免疫)細胞識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞之吞噬作用。

【0170】 「CDC」或「補體依賴性細胞毒性」係指其中一或多種補體蛋白組分識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞溶解之反應。

【0171】 在一些實施例中，Fc 結構域之修飾包括(但不限於)以下修飾及其組合，參考 IgG 恆定區之 EU 編號(參見圖 6)：233、234、235、236、237、238、239、248、249、250、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、

272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、297、298、301、303、305、307、308、309、311、312、315、318、320、322、324、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、398、414、416、419、428、430、433、434、435、437、438 及 439。

【0172】 在某些實施例中，Fc 區包含 IgG 之胺基酸殘基 251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436 中之一或多者之胺基酸添加、缺失或取代。在一些實施例中，251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436 (Kabat 之 EU 編號；參見圖 6)經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。在一些實施例中，非組胺酸殘基經組胺酸殘基取代。在一些實施例中，組胺酸殘基經非組胺酸殘基取代。

【0173】 與具有野生型 Fc 之抗體相比，具有經改造 Fc 之抗體對 FcRn 結合之增強使得親和力增強之抗體優先結合至 FcRn，且因此使得 FcRn 親和力增強之抗體之淨再循環增強，此可進一步延長抗體半衰期。增強的再循環方法允許高度有效地靶向及清除抗原，包括例如「高效價」循環抗原，例如 C5、細胞介素或細菌或病毒性抗原。

【0174】 在某些實施例中提供 IgG 抗體之經修飾恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其與野生型 Fc 區(不含經改造之修飾)相比具有增強的與血清 FcRn 之結合。在一些實例中，抗體(例如 IgG 抗體)經改造以在中性 pH 下(例如在等於或高於 pH 7.4 下)結合至 FcRn，以與野生型 Fc 區(包含經改造之修飾)相比增強與 FcRn 結合之 pH 依賴性。在一些實例中，抗體(例如 IgG 抗體)經改造以展現，相對於野生型 IgG 及/或參考抗體在酸性 pH 下與 FcRn 之結合，以及與血清 FcRn 之結合(例如在中性 pH 下，例如在等於或高於 pH 7.4 下)相比，增強的與胞內體 FcRn 之結合

(例如增加的親和力或 K_D) (例如在酸性 pH 下，例如在等於或低於 pH 6.0 下)。提供具有 IgG 抗體之經改造抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段之抗體，其與具有野生型 IgG 恆定區或不含所列舉修飾之 IgG 恆定區之相應抗體相比展現改良之血清或常駐組織半衰期；

該等 Fc 修飾之非限制性實例包括 例如位置 250 處之修飾(例如 E 或 Q)；位置 250 及 428 處之修飾(例如 L 或 F)；位置 252 處之修飾(例如 LN/Y/W 或 T)、位置 254 處之修飾(例如 S 或 T)及位置 256 處之修飾(例如 S/R/Q/E/D 或 T)；或位置 428 及/或 433 處之修飾(例如 H/L/R/S/P/Q 或 K)及/或位置 434 處之修飾(例如 H/F 或 Y)；或位置 250 及/或 428 處之修飾；或位置 307 或 308 處之修飾(例如 308F、V308F)及位置 434 處之修飾。在一個實施例中，修飾包括 428L (例如 M428L)及 434S (例如 N434S)修飾；428L、2591 (例如 V2591)及 308F (例如 V308F)修飾；433K (例如 H433K)及 434 (例如 434Y)修飾；252、254 及 256 (例如 252Y、254T 及 256E)修飾；250Q 及 428L 修飾(例如 T250Q 及 M428L)；及 307 及/或 308 修飾(例如 308F 或 308P) (EU 編號；參見圖 6)。

【0175】 在一些實施例中，Fc 區可為突變體形式，例如包括 M252 突變(例如 M252Y 及 S254T 及 T256E (「YTE 突變」))之 hIgG1 Fc，其對人類 FcRn 展現增強的親和力(Dall'Acqua 等人，2002, J Immunol 169:5171-5180)，且此突變抗體之後續晶體結構結合至 hFcRn，從而產生兩個鹽橋(Oganesyan 等人，2014, JBC 289(11): 7812-7824)。已將具有 YTE 突變之抗體投與猴及人類，且具有顯著改良之藥物動力學性質(Haraya 等人，2019, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 34(1):25-41)。

【0176】 在一些實施例中，對 Fc 區中之一或多個胺基酸殘基之修飾可縮短全身循環(血清)中之半衰期，然而藉由使 FcRn 結合失效可改良組織中(例如眼睛中)

之保留(例如 H435A，Kabat 之 EU 編號) (Ding 等人，2017, MAbs 9:269-284；及 Kim, 1999, Eur J Immunol 29:2819)。

【0177】 在一些實施例中，Fc 結構域可經改造以活化所有、一些或不活化正常 Fc 效應功能，而不影響 Fc 多肽(例如抗體)之期望藥物動力學性質。具有改變的效應功能之 Fc 多肽可為合意的，此乃因其可減少治療蛋白不期望之副作用，例如活化效應細胞。

【0178】 改變或甚至除去效應功能之方法可包括對抗體之鉸鏈區胺基酸殘基進行突變或修飾。舉例而言，根據 EU 編號系統包含 234A、237A 及 238S 取代之 IgG Fc 結構域突變體展現減少的補體依賴性溶解及/或細胞介導之破壞。此項技術中已顯示，下鉸鏈中之缺失及/或取代(例如其中鉸鏈結構域內之位置 233-236 (EU 編號)缺失或修飾為甘胺酸)顯著降低 ADCC 及 CDC 活性。

【0179】 在特定實施例中，Fc 結構域係無糖基化的 Fc 結構域，其在殘基 297 或 299 處具有取代以改變 297 處之糖基化位點，使得 Fc 結構域並非糖基化的。該等無糖基化的 Fc 結構域可具有降低的 ADCC 或其他效應活性。

【0180】 包含具有改變的效應功能之突變及/或嵌合 CH 區之蛋白質的非限制性實例以及改造及測試突變抗體之方法闡述於此項技術中，例如 K.L.Amour 等人，Eur. J. Immunol. 1999, 29:2613-2624；Lazar 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103:4005；於 2007 年 6 月 14 日公開之美國專利申請公開案第 20070135620A1 號；於 2008 年 6 月 26 日公開之美國專利申請公開案第 20080154025 A1 號；於 2010 年 9 月 16 日公開之美國專利申請公開案第 20100234572 A1 號；於 2012 年 9 月 6 日公開之美國專利申請公開案第 20120225058 A1 號；於 2015 年 11 月 26 日公開之美國專利申請公開案第 20150337053 A1 號；於 2016 年 10 月 6 日公開之國際公開案第 WO20/16161010A2

號；於 2016 年 6 月 7 日頒布之 U.S. 9,359,437；及於 2018 年 8 月 21 日頒布之美國專利第 10,053,517 號，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

【0181】 在所有人類 IgG 子類之重鏈基因中保守之 C 末端離胺酸(-K)通常不存在於在血清中循環之抗體中，C 末端離胺酸在循環中裂解掉，從而產生循環 IgG 之異質群體。(van den Bremer 等人，2015, mAbs 7:672-680)。在全長 mAb 之載體化構築物中，編碼 Fc 末端之 C 末端離胺酸(-K)或甘胺酸-離胺酸(-GK)之 DNA 可缺失以 *原位*產生更均質之抗體產物。(參見 Hu 等人，2017 Biotechnol. Prog. 33: 786-794，其全文皆以引用方式併入本文中)。

5.1.10 載體之製造及測試

【0182】 本文所提供之病毒載體可使用宿主細胞來製造。本文所提供之病毒載體可使用哺乳動物宿主細胞來製造，該等哺乳動物宿主細胞係例如 A549、WEHI、10T1/2、BHK、MDCK、COS1、COS7、BSC 1、BSC 40、BMT 10、VERO、W138、HeLa、293、Saos、C2C12、L、HT1080、HepG2、原代纖維母細胞、肝細胞及肌母細胞。本文所提供之病毒載體可使用人類、猴、小鼠、大鼠、兔或倉鼠之宿主細胞來製造。

【0183】 用編碼轉基因及相關元件(例如載體基因體)之序列及在宿主細胞中產生病毒之構件(例如複製及衣殼基因，例如 AAV 之 rep 及 cap 基因)來穩定轉型宿主細胞。關於產生具有 AAV8 衣殼之重組 AAV 載體之方法參見美國專利第 7,282,199 B2 號之[實施方式]之部分 IV，該專利之全文皆以引用方式併入本文中。可例如藉由 TAQMAN®分析來確定該等載體之基因體拷貝效價。可例如藉由 $CsCl_2$ 沈降來回收病毒粒子。

【0184】 替代地，可使用昆蟲細胞中之桿狀病毒表現系統來產生 AAV 載體。關於綜述參見 Aponte-Ubillus 等人，2018, Appl. Microbiol. Biotechnol. 102:1045-1054，關於製造技術之全文皆以引用方式併入本文中。

【0185】 可使用活體外分析(例如細胞培養物分析)來量測本文所述載體之轉基因表現，由此表明例如載體之效力。另外，可使用活體外中和分析來量測自本文所述之載體表現之轉基因之活性。舉例而言，可使用經改造以穩定表現ACE2 受體(HeLa-ACE2)之 Vero-E6 細胞(衍生自非洲綠猴(African green monkey)之腎臟之細胞株)或 HeLa 細胞來評價自本文所述之載體表現之轉基因之中和活性。另外，可測定所表現產物之其他特徵，例如測定與 HuGlyFab 相關之糖基化及酪胺酸硫酸化模式。糖基化模式及測定其之方法論述於部分 5.3 中，同時酪胺酸硫酸化模式及測定其之方法論述於部分 5.3 中。另外，可使用此項技術中已知之分析(例如部分 5.3 中所述之方法)來測定源自細胞表現之 HuGlyFab 之糖基化/硫酸化之益處。

【0186】 可使用數位 PCR (dPCR)或 ddPCR™ (BioRad Technologies, Hercules, CA, USA)來評估載體基因體濃度(GC)或載體基因體拷貝。在一個實例中，在若干時間點獲得眼組織樣品，例如水性及/或玻璃體液樣品。在另一實例中，在注射後之不同時間點殺死若干小鼠。使眼組織樣品經受總 DNA 提取及 dPCR 分析用於載體拷貝數。可在單一生檢樣品中量測每克組織之載體基因體(轉基因)拷貝，或在連續時間點在多個組織切片中量測，此將揭露 AAV 在整個眼睛中之擴散。使用 DNeasy 血液及組織套組自所收集眼液或組織提取總 DNA，且使用 Nanodrop 分光光度計量測 DNA 濃度。為測定每一組織樣品中之載體拷貝數，使用 Naica Crystal 數位 PCR 系統(Stilla technologies)實施數位 PCR。施加雙色多路複用系統以同時量測轉基因 AAV 及內源對照基因。簡言之，可用 FAM (6-羧基螢光黃)染料標記轉基因探針，同時可用 VIC 螢光染料標記內源對照探針。每個二倍體細胞之特定組織切片中所遞送載體之拷貝數計算為：(載體拷貝數)/(內源對照)×2。特定細胞類型或組織(例如角膜、虹膜、睫狀體、舒萊姆氏管細胞、小

梁網、視網膜細胞、RPE 細胞、RPE-脈絡膜組織或視神經細胞)中隨時間之載體拷貝可指示組織對轉基因之持續表現。

5.1.11 組合物

【0187】 適於投與人類個體之醫藥組合物包含重組載體於包含生理上相容之水性緩衝液、表面活性劑及視情況存在之賦形劑之調配物緩衝液中之懸浮液。該調配物緩衝液可包含多糖、表面活性劑、聚合物或油中之一或多者。在一些實施例中，醫藥組合物包含用於投與個體之 rAAV 與醫藥學上可接受之載劑的組合。在一個實施例中，術語「醫藥學上可接受」意指經聯邦或州政府管理機構批准或列於美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中用於動物、且更具體而言用於人類中。術語「載劑」係指與劑一起投與之稀釋劑、佐劑(例如弗氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)及弗氏不完全佐劑)、賦形劑或媒劑。該等醫藥載劑可為無菌液體，例如水及油，包括石油、動物、植物或合成起源之彼等液體，包括 例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及諸如此類。水係在靜脈內投與醫藥組合物時常用之載劑。鹽水溶液以及右旋糖及甘油水溶液亦可用作液體載劑，具體而言用於可注射溶液。適宜醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及諸如此類。醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及穩定劑之其他實例包括(但不限於)緩衝液，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量多肽；蛋白質，例如血清白蛋白及明膠；親水性聚合物，例如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如 EDTA；糖醇，例如甘露醇或山梨醇；成鹽相對離子，例如鈉；及/或非離子表面活性劑，例如如此項技術中已知之 TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及 PLURONICS™。除上述成分外，本發

明之醫藥組合物亦可包括潤滑劑、潤濕劑、甜味劑、矯味劑、乳化劑、懸浮劑及防腐劑。該等組合物可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、持續釋放調配物及諸如此類之形式。

5.2 治療非傳染性眼色素層炎之方法

【0188】 在另一態樣中，提供用於治療有需要之個體之非傳染性眼色素層炎或可用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體治療之其他適應症的方法，其包括投與包含編碼抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體及其抗體結合片段及變異體或肽之表現盒之重組 AAV 粒子。有需要之個體包括患有非傳染性眼色素層炎之個體或預先有患非傳染性眼色素層炎傾向之個體，例如具有患上非傳染性眼色素層炎或可用抗 TNFα 抗體治療之其他適應症或具有該疾病或其他適應症復發風險之個體。向其投與該基因療法之個體可為對抗 TNFα 療法(例如阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗)或抗 IL6 或抗 IL6R 療法(例如薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗)有反應之彼等個體。在具體實施例中，該等方法涵蓋治療已經診斷患有非傳染性眼色素層炎且在某些實施例中鑑別為對用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體治療有反應或視為使用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體之療法之良好候選者的患者。在特定實施例中，患者先前已用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體治療。為測定反應性，可將抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體或抗原結合片段轉基因產物(例如在人類細胞培養物、生物反應器等中產生)直接投與個體。

【0189】 在特定實施例中，提供治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎或適於用抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R 抗體治療之其他適應症的方法，其包括：向該個體之眼睛(或肝臟及/或肌肉)投與治療有效量之重組核苷酸表現載體，該重組核苷酸表現載體包含編碼具有 Fc 區之實質上全長或全長抗 TNFα、抗 IL6 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段的轉基因，該轉基因可操作連接至控制轉基因

在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列，以使得形成釋放 mAb 或其抗原結合片段之 HuPTM 形式之貯庫。視網膜下、玻璃體內、前房內或脈絡膜上投與應在以下視網膜細胞類型中之一或多者中表現可溶性轉基因產物：人類光受體細胞(視錐細胞、視桿細胞)；水平細胞；雙極細胞；無長突細胞；視網膜神經節細胞(小型細胞、陽傘細胞、雙層細胞、巨大視網膜神經節細胞、光敏神經節細胞及米勒神經膠質(muller glia))；及視網膜色素上皮細胞或其他眼組織細胞：角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【0190】　用於治療有需要之個體之疾病或病症之重組載體及醫藥組合物闡述於部分 5.1 中。該等載體應對人類眼組織或肝臟及/或肌肉細胞具有向性且可包括非複製 rAAV，具體而言帶有 AAV2.7m8、AAV3B、AAV8、AAAV9、AAV10、AAVrh10 或 AAVrh73 衣殼之彼等非複製 rAAV。重組載體可以使得重組載體進入眼組織細胞之任一方式投與，例如藉由將重組載體引入眼睛中。該等載體應進一步包含控制轉基因在人類眼組織細胞及/或人類肝臟及肌肉細胞中表現之一或多條調控序列，包括(但不限於)人類視紫質激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)、人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)、CAG 啟動子(SEQ ID NO: 74)、CB 啟動子(SEQ ID NO: 273)或 Best1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275) (亦參見表 1 及表 1a)。

5.3. N-糖基化、酪胺酸硫酸化及 O-糖基化

【0191】　本文所揭示之 HuGlyFab 或 HuPTM Fab、HuPTMmAb 及 HuPTM scFv 之胺基酸序列(一級序列)各自包含至少一個進行 N-糖基化或酪胺酸硫酸化之位點(關於治療性抗體之 Fab 片段之胺基酸序列內之糖基化及/或硫酸化位置參見例示性**圖 5**)。轉譯後修飾亦發生在全長抗體之 Fc 結構域中，具體而言在殘基 N297 處(根據 EU 編號，參見**表 6**)。

【0192】 替代地，可將突變引入 Fc 結構域中以改變殘基 N297 (EU 編號，參見**表 6**)處之糖基化位點，具體而言用另一胺基酸取代 297 處之天冬醯胺或 299 處之蘇胺酸以移除糖基化位點，從而產生無糖基化的 Fc 結構域。

5.3.1. N-糖基化

反向糖基化位點

【0193】 此項技術中已知規範 N-糖基化序列係 Asn-X-Ser(或 Thr)，其中 X 可為除 Pro 外之任一胺基酸。然而，最近已證實，人類抗體之天冬醯胺(Asn)殘基可在反向一致基元 Ser(或 Thr)-X-Asn 之背景下經糖基化，其中 X 可為除 Pro 外之任一胺基酸。參見 Valliere-Douglass 等人，2009, J. Biol. Chem. 284:32493-32506；及 Valliere-Douglass 等人，2010, J. Biol. Chem. 285:16012-16022。如本文所揭示，本文所揭示之某些 HuGlyFab 及 HuPTM scFv 包含該等反向一致序列。

非一致糖基化位點

【0194】 除反向 N-糖基化位點外，最近已證實，人類抗體之麩醯胺酸(Gln)殘基可在非一致基元 Gln-Gly-Thr 之背景下經糖基化。參見 Valliere-Douglass 等人，2010, J. Biol. Chem. 285:16012-16022。令人驚奇的是，本文所揭示之某些 HuGlyFab 片段包含該等非一致序列。另外，O-糖基化包括藉由酶將 N-乙醯基-半乳糖胺添加至絲胺酸或蘇胺酸殘基中。已證實，存在於抗體鉸鏈區中之胺基酸殘基可經 O-糖基化。與例如在大腸桿菌(*E. coli*)中產生之抗原結合片段相比，O-糖基化之可能性賦予本文所提供之治療性抗體另一優點，此亦因大腸桿菌天然不含等效於人類 O-糖基化中所用之機構之機構。(相反，僅在細菌經修飾以含有特異性 O-糖基化機構時證實大腸桿菌中之 O-糖基化。參見例如 Farid-Moayer 等人，2007, J. Bacteriol. 189:8088-8098。)

經改造之 N-糖基化位點

【0195】 在某些實施例中，編碼 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 之核酸經修飾以包括比通常將與 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 相關之 N-糖基化位點(例如相對於在其未經修飾狀態下與 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 相關之 N-糖基化位點數)多 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個或更多個 N-糖基化位點(包括規範 N-糖基化一致序列、反向 N-糖基化位點及非一致 N-糖基化位點)。在特定實施例中，糖基化位點之引入係藉由將 N-糖基化位點(包括規範 N-糖基化一致序列、反向 N-糖基化位點及非一致 N-糖基化位點)插入抗原結合片段之一級結構之任一處來完成，只要該引入不會影響抗體或抗原結合片段與其抗原之結合即可。糖基化位點之引入可藉由例如以下方式來完成：將新胺基酸添加至抗原結合片段或衍生出抗原結合片段之抗體之一級結構中(例如全部或部分添加糖基化位點)，或突變抗原結合片段或衍生出抗原結合片段之抗體中之現有胺基酸，以產生 N-糖基化位點(例如不將胺基酸添加至抗原結合片段/抗體中，但使抗原結合片段/抗體之所選胺基酸突變以形成 N-糖基化位點)。熟習此項技術者將意識到，蛋白質之胺基酸序列可容易地使用此項技術中已知之方法(例如包括修飾編碼蛋白質之核酸序列之重組方法)來修飾。

【0196】 在特定實施例中，HuGlyMab 或抗原結合片段經修飾使得當在哺乳動物細胞(例如視網膜、CNS、肝臟或肌肉細胞)中表現時，其可經高糖基化。參見 Courtois 等人，2016, mAbs 8:99-112，其全文皆以引用方式併入本文中。

HuPTM mAb 及 HuPTM 抗原結合片段之 N-糖基化

【0197】 與小分子藥物不同，生物劑通常包含具有不同修飾或形式之許多變異體之混合物，該等變異體可具有不同之效力、藥物動力學及/或安全性概況。在基因治療或蛋白質治療方法中產生之每個分子經完全糖基化及硫酸化並非必需的。相反，所產生之糖蛋白群體應具有足以展示功效之糖基化(包括 2,6-唾液

酸化)及硫酸化。本文所提供之基因療法治療之目標可為例如減緩或抑制疾病或異常疾患之進展或減輕與疾病或異常疾患相關之一或多個症狀之嚴重程度。

【0198】 當在人類細胞中表現 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 時，可使用多種不同之聚糖使抗原結合片段之 N-糖基化位點糖基化。抗原結合片段及 Fc 結構域之 N-聚糖已此項技術中進行表徵。舉例而言，Bondt 等人，2014, Mol. & Cell. Proteomics 13.11:3029-3039 (其關於 Fab 相關之 N-聚糖之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中；亦參見圖 22)表徵與 Fab 相關之聚糖，且證實抗體之 Fab 及 Fc 部分包含不同之糖基化模式，其中 Fab 聚糖之半乳糖基化、唾液酸化及二等分(例如使用二等分 GlcNAc)較高，但相對於 Fc 聚糖之岩藻糖基化較低。同樣，Bondt, Huang 等人，2006, Anal. Biochem. 349:197-207 (其關於 Fab 相關之 N-聚糖之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中)發現，大多數 Fab 聚糖經唾液酸化。然而，在藉由 Huang 檢查之抗體 Fab (其係在鼠類細胞背景下產生)中，所鑑別唾液酸殘基係 N-羥乙醯基神經胺酸(「Neu5Gc」或「NeuGc」) (其並非人類天然的)而非主要的人類唾液酸 N-乙醯基神經胺酸(「Neu5Ac」)。另外，Song 等人，2014, Anal. Chem. 86:5661-5666 (其關於 Fab 相關之 N-聚糖之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中)闡述與市售抗體相關之 N-聚糖之文庫。

【0199】 Fc 結構域之糖基化已經表徵且係天冬醯胺 297 處之單一 N-連接聚糖(EU 編號；參見**表 6**)。聚糖起重要的結構及功能作用，影響抗體效應功能，例如與 Fc 受體之結合(關於 Fc 糖基化在抗體功能中之作用之論述參見例如 Jennewein 及 Alter, 2017, Trends In Immunology 38:358)。移除 Fc 區聚糖幾乎完全除去效應功能(Jennewien 及 Alter，362)。已顯示 Fc 聚糖之組成會影響效應功能，例如，已顯示高半乳糖基化及岩藻糖基化減少會增加 ADCC 活性，同時唾液酸化與抗發炎效應相關聯(*參見上文*，364)。疾病狀態、遺傳及甚至飲食可影響 *活體內* Fc 聚糖之組成。對於重組表現之抗體，聚糖組成可根據用於重組表現之宿

主細胞之類型而顯著不同，且多個策略可用於控制及改質在細胞培養物(例如CHO)中重組表現之治療性抗體中聚糖之組成，以改變效應功能(參見例如Hansen等人之US 2014/0193404)。因此，本文所提供之HuPTM mAb可有利地在N297處具有聚糖，該聚糖比在非人類宿主細胞中表現之抗體更像天然人類聚糖組成。

【0200】　重要的是，當在人類細胞中表現HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv時，規避了在原核宿主細胞(例如大腸桿菌)或真核宿主細胞(例如CHO細胞或 NS0 細胞)中活體外產生之需求。相反，作為本文所述方法之結果，HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv之N-糖基化位點有利地用與人類治療相關且有益於人類治療之聚糖修飾。當在抗體/抗原結合片段產生中使用CHO細胞、NS0細胞或大腸桿菌時無法獲得該優點，此乃因例如CHO細胞(1)並不表現2,6唾液酸轉移酶且因此無法在 N-糖基化期間添加 2,6 唾液酸；(2)可添加 Neu5Gc 作為唾液酸而非Neu5Ac；及(3)亦可產生免疫原性聚糖，即α-Gal抗原，其與存在於大多數個體中之抗 α-Gal 抗體反應，在高濃度下可觸發過敏反應；及因(4) 大腸桿菌並不天然含有N-糖基化所需之組分。

【0201】　用於測定抗體(包括抗原結合片段)之糖基化模式之分析為此項技術中已知。舉例而言，可使用肼解來分析聚糖。首先，藉由與肼一起培育(可使用Ludger Liberate 肼解聚糖釋放套組，Oxfordshire, UK)使多糖自其相關蛋白質釋放。親核劑肼攻擊多糖與載劑蛋白之間之糖苷鍵且允許釋放所連接之聚糖。N-乙醯基在此處理期間丟失且必須藉由再N-乙醯化復原。亦可使用酶(例如糖苷酶或糖苷內切酶，例如PNGase F及Endo H)來釋放聚糖，該等酶比肼裂解更乾淨且副反應更少。可在碳管柱上純化游離聚糖且隨後在還原端用螢光團 2-胺基苯甲醯胺標記。可在GlycoSep-N管柱(GL Sciences)上根據Royle等人，Anal Biochem 2002, 304(1):70-90之 HPLC 方案分離經標記多糖。所得螢光層析圖指示多糖長度及重複單元之數量。可藉由收集個別峰且隨後實施MS/MS分析來搜集結構資

訊。藉此可確認單糖組成及重複單元之序列且另外可鑑別多糖組成之均質性。可藉由 MALDI-MS/MS 分析低分子量或高分子量之特定峰且使用結果來確認聚糖序列。層析圖中之每個峰對應於由某一數量之重複單元及其片段(例如糖殘基)組成之聚合物，例如聚糖。因此，層析圖允許量測聚合物(例如聚糖)長度分佈。溶析時間係聚合物長度之指示，而螢光強度與各別聚合物(例如聚糖)之莫耳豐度相關聯。用於評價與抗原結合片段相關之聚糖之其他方法包括以下文獻中所述之方法：Bondt 等人，2014, Mol. & Cell. Proteomics 13.11:3029-3039，Huang 等人，2006, Anal. Biochem 349:197-207，及/或 Song 等人，2014, Anal. Chem. 86:5661-5666。

【0202】 與抗體(包括抗原結合片段)相關之聚糖模式之均質性或異質性，由於其與相關聚糖長度或大小及跨糖基化位點存在之聚糖數量相關，故可使用此項技術中已知之方法(例如量測聚糖長度或大小及流體力學半徑之方法)來評價。HPLC (例如粒徑排阻、正相、反相及陰離子交換 HPLC)以及毛細管電泳允許量測流體力學半徑。與具有較少糖基化位點之載劑相比，蛋白質中糖基化位點之數量較高導致流體力學半徑之變化較高。然而，在分析單一聚糖鏈時，其可能因更可控之長度而更均質。聚糖長度可藉由胼解、SDS PAGE 及毛細管凝膠電泳來量測。另外，均質性亦可意指，某些糖基化位點使用模式變成更寬/更窄之範圍。該等因素可藉由糖肽 LC-MS/MS 來量測。

【0203】 在某些實施例中，HuPTM mAb 或其抗原結合片段亦不含可偵測到之 NeuGc 及/或 α-Gal。「可偵測到之 NeuGc」或「可偵測到之 α-Gal」或「不含或不具 NeuGc 或 α-Gal」在本文中意指，HuPTM mAb 或抗原結合片段不含可藉由此項技術中已知之標準分析方法偵測到之 NeuGc 或 α-Gal 部分。舉例而言，NeuGc 可藉由 HPLC 根據 Hara 等人，1989, 「Highly Sensitive Determination of *N*-Acetyl-and *N*-Glycolylneuraminic Acids in Human Serum and Urine and Rat Serum

by Reversed-Phase Liquid Chromatography with Fluorescence Detection」. J. Chromatogr., B: Biomed. 377, 111-119 來偵測，其關於偵測 NeuGc 之方法以引用方式併入本文中。替代地，NeuGc 可藉由質譜來偵測。α-Gal 可使用 ELISA 來偵測，參見例如 Galili 等人，1998,「A sensitive assay for measuring α-Gal epitope expression on cells by a monoclonal anti-Gal antibody」. Transplantation. 65(8):1129-32，或藉由質譜來偵測，參見例如 Ayoub 等人，2013,「Correct primary structure assessment and extensive glyco-profiling of cetuximab by a combination of intact, middle-up, middle-down and bottom-up ESI and MALDI mass spectrometry techniques」. Landes Bioscience. 5(5):699-710。亦參見 Platts-Mills 等人，2015,「Anaphylaxis to the Carbohydrate Side-Chain Alpha-gal」Immunol Allergy Clin North Am. 35(2): 247-260 中所引用之參考文獻。

N-糖基化之益處

【0204】 N-糖基化賦予本文所述之 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 多種益處。該等益處無法藉由在大腸桿菌中產生抗原結合片段獲得，此乃因大腸桿菌並不天然具有 N-糖基化所需之組分。另外，一些益處無法經由在例如 CHO 細胞(或鼠類細胞，例如 NS0 細胞)中產生抗體獲得，此乃因 CHO 細胞缺少添加某些聚糖(例如 2,6 唾液酸及二等分 GlcNAc)所需之組分且因 CHO 或鼠類細胞株添加並非人類天然(且具潛在免疫原性)之 N-N-羥乙醯基神經胺酸(「Neu5Gc」或「NeuGc」)而非主要的人類唾液酸 N-乙醯基神經胺酸(「Neu5Ac」)。參見例如 Dumont 等人，2015, Crit. Rev. Biotechnol. 36(6):1110-1122；Huang 等人，2006, Anal. Biochem 349:197-207 (NeuGc 係鼠類細胞株(例如 SP2/0 及 NS0)中之主要唾液酸)；及 Song 等人，2014, Anal. Chem. 86:5661-5666，該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中)。另外，CHO 細胞亦可產生免疫原性聚糖，即 α-Gal 抗原，其與存在於大多數個體中之抗 α-Gal 抗體反應，在高濃度下可觸發過敏反

應。參見例如 Bosques, 2010, Nat. Biotech. 28:1153-1156。本文所述 HuGlyFab 或 HuPTM scFv 之人類糖基化模式應降低轉基因產物之免疫原性且改良功效。

【0205】 儘管非規範糖基化位點通常導致抗體群體之低水準糖基化(例如 1%-5%)，但功能益處可為顯著的(*參見*例如 van de Bovenkamp 等人，2016, J. Immunol. 196:1435-1441)。舉例而言，Fab 糖基化可影響抗體之穩定性、半衰期及結合特徵。為確定 Fab 糖基化對抗體對其靶之親和力之效應，可使用熟習此項技術者已知之任一技術，例如酶聯免疫吸附分析(ELISA)或表面電漿子共振(SPR)。為確定 Fab 糖基化對抗體半衰期之效應，可使用熟習此項技術者已知之任一技術，例如藉由量測已向其投與經放射性標記之抗體之個體的血液或器官中放射活性之水準。為確定 Fab 糖基化對抗體穩定性(例如聚集或蛋白質解折疊之水準)之效應，可使用熟習此項技術者已知之任一技術，例如差示掃描量熱(DSC)、高效液相層析(HPLC) (例如粒徑排阻高效液相層析(SEC-HPLC))、毛細管電泳、質譜或濁度量測。

【0206】 用於本文所述方法中之 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 上唾液酸之存在可影響 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 之清除率。因此，可使用 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 之唾液酸模式來產生具有最佳化清除率之治療劑。評價抗原結合片段清除率之方法為此項技術中已知。*參見*例如 Huang 等人，2006, Anal. Biochem. 349:197-207。

【0207】 在另一特定實施例中，N-糖基化賦予之益處係減少的聚集。經佔據 N-糖基化位點可遮蔽易於聚集之胺基酸殘基，從而減少聚集。該等 N-糖基化位點可為本文所用抗原結合片段之天然位點或改造成本文所用之抗原結合片段，從而使得 HuGlyFab 或 HuPTM scFv 在表現(例如在人類細胞中表現)時不易聚集。評價抗體聚集之方法為此項技術中已知。*參見*例如 Courtois 等人，2016, mAbs 8:99-112，其全文皆以引用方式併入本文中。

【0208】　在另一特定實施例中，N-糖基化賦予之益處係降低的免疫原性。該等 N-糖基化位點可為本文所用抗原結合片段之天然位點或改造成本文所用之抗原結合片段，從而使得 HuPTM mAb、HuGlyFab 或 HuPTM scFv 在表現(例如在人類眼組織細胞、人類 CNS 細胞、人類肝臟細胞或人類肌肉細胞中表現)時不易具有免疫原性。

【0209】　在另一特定實施例中，N-糖基化賦予之益處係蛋白質穩定性。業內熟知蛋白質之 N-糖基化賦予其穩定性，且評價源自 N-糖基化之蛋白質穩定性之方法為此項技術中已知。*參見* 例如 Sola 及 Griebenow, 2009, J Pharm Sci., 98(4): 1223-1245。

【0210】　在另一特定實施例中，N-糖基化賦予之益處係改變的結合親和力。此項技術中已知，在抗體之可變結構域中存在 N-糖基化位點可增加抗體對其抗原之親和力。參見例如 Bovenkamp 等人，2016, J. Immunol. 196:1435-1441。用於量測抗體結合親和力之分析為此項技術中已知。參見例如 Wright 等人，1991, EMBO J. 10:2717-2723；及 Leibiger 等人，1999, Biochem. J. 338:529-538。

5.3.2　酪胺酸硫酸化

【0211】　酪胺酸硫酸化發生在酪胺酸(Y)殘基及 Y 之+5 位至-5 位內之麩胺酸鹽(E)或天冬醯胺酸鹽(D)處，且其中 Y 之位置-1 係消除硫酸化之中性或酸性帶電胺基酸，而非鹼性胺基酸，例如精胺酸(R)、離胺酸(K)或組胺酸(H)。本文所述之 HuGlyFab 及 HuPTM scFv 包含酪胺酸硫酸化位點(參見例示性圖 2)。

【0212】　重要的是，酪胺酸硫酸化之抗原結合片段無法在天然不具酪胺酸硫酸化所必需之酶之大腸桿菌中產生。另外，CHO 細胞缺乏酪胺酸硫酸化，其不為分泌性細胞且具有有限的轉譯後酪胺酸硫酸化能力。*參見* 例如 Mikkelsen 及 Ezban, 1991, Biochemistry 30: 1533-1537。有利地，本文所提供之方法要求在為分泌細胞且具有酪胺酸硫酸化能力之人類細胞中表現 HuPTM Fab。

【0213】 酪胺酸硫酸化出於若干原因係有利的。舉例而言，已顯示，針對靶之治療性抗體之抗原結合片段之酪胺酸硫酸化顯著增加對抗原之親合力及活性。參見例如 Loos 等人，2015, PNAS 112: 12675-12680，及 Choe 等人，2003, Cell 114: 161-170。用於偵測酪胺酸硫酸化之分析為此項技術中已知。參見例如 Yang 等人，2015, Molecules 20:2138-2164。

5.3.3 O-糖基化

【0214】 糖基化包括藉由酶將 N-乙醯基-半乳糖胺添加至絲胺酸或蘇胺酸殘基中。已證實，存在於抗體鉸鏈區中之胺基酸殘基可經 O-糖基化。在某些實施例中，HuGlyFab 包含其鉸鏈區之全部或一部分，且因此能夠在人類細胞中表現時經 O-糖基化。與例如在大腸桿菌中產生之抗原結合片段相比，O-糖基化之可能性賦予本文所提供之 HuGlyFab 另一優點，此亦因大腸桿菌天然不含等效於人類 O-糖基化中所用之機構之機構。(相反，僅在細菌經修飾以含有特異性 O-糖基化機構時證實大腸桿菌中之 O-糖基化。*參見*例如 Farid-Moayer 等人，2007, J. Bacteriol. 189:8088-8098。)O-糖基化 HuGlyFab 由於具有聚糖而與 N-糖基化 HuGlyFab (如上文所論述)共享有利特徵。

5.4 用於非傳染性眼色素層炎之抗 TNFα HuPTM 構築物及調配物

【0215】 闡述用於遞送結合至 TNFα、衍生自抗 TNFα 抗體且適於治療非傳染性眼色素層炎之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段(例如 HuPTM Fab)的組合物及方法。在某些實施例中，HuPTM mAb 具有阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗或其抗原結合片段之胺基酸序列。該等抗體之 Fab 片段之胺基酸序列提供於**圖 2A-2C** 中。遞送可經由基因療法(例如藉由將編碼結合 TNFα 之 HuPTM mAb (或其抗原結合片段及/或高糖基化衍生物或其他衍生物)之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有非傳染性眼色素層炎之患者(人類個體))來完成，以產生連續供應人類 PTM (例如人類糖基化轉基因產物)之永久貯庫。

轉基因

【0216】 提供重組載體，其含有編碼結合至 TNFα 之 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab (或 HuPTM mAb 之其他抗原結合片段)之轉基因，該等重組載體可經投與以在患者中遞送 HuPTM mAb 或抗原結合片段。轉基因係包含編碼結合至 TNFα 之抗體(例如如本文所詳述之阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗或其變異體)之抗原結合片段之核苷酸序列的核酸。轉基因亦可編碼含有額外糖基化位點之抗 TNFα 抗原結合片段(例如參見 Courtois 等人)。

【0217】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因包含編碼阿達木單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 1 及 2 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 2A**)的核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列(編碼阿達木單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列(編碼阿達木單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** *中*所列之彼等信號序列。

【0218】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 TNFα 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 1 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端緻胺酸 (V) 後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、

EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159)或EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 2A**中所示。該等鉸鏈區可由**表 7**中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 26)編碼之 SEQ ID NO: 26 3'端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID No. 61 或如**圖 6**中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0219】 在特定實施例中，提供編碼全長阿達木單抗(包括 Fc 結構域)之構築物，具體而言如本文**表 8**中所示之以下之核苷酸序列：CAG.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 46、47 或 48)、GRK1.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 52 或 53)、CB.VH4.阿達木單抗(SEQ ID NO: 276 或 277)、Best1.GRK1.VH4.阿達木單抗或阿達木單抗之抗原結合片段，具體而言 CAG.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 49 或 50)、mU1a.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO:224 或 225)及 EF1a.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO:222 或 223)，在某些情形下清除 CpG 二聚體。轉基因亦可包含編碼信號肽 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之核苷酸序列；例如在重鏈及/或輕鏈之 N 末端)，其可由 SEQ ID NO:86 之核苷酸序列編碼。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列可由弗林蛋白酶-2A 連接體(SEQ ID NO:146-149，亦參見 SEQ ID NO:142 及 144 之胺基酸序列)分開以產生雙順反子載體。替代地，輕鏈及重鏈之核苷酸序列由弗林蛋白酶-T2A 連接體(例如 SEQ ID NO:145)分開。阿達木單抗之表現可由組成型或組織特異性啟動子引導。在某些實施例中，轉基因含有 CAG 啟動子(SEQ ID NO: 74)、CB 啟動子(SEQ ID NO: 273)、GRK1 (SEQ ID NO:77)啟動子。替代地，啟動子可為組織特異性啟動子(或包括啟動子及增強子元件之

調控序列)，例如 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、(小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)、人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)或 Best1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275)。在實施例中，內含子序列定位於啟動子與編碼序列之間，例如 VH4 內含子序列(SEQ ID NO: 70)。轉基因可含有**表 1** 或**表 1a** 中所提供之元件。編碼全長阿達木單抗之例示性轉基因提供於**表 8** 中且包括 CAG.阿達木單抗.T2A (SEQ ID NO: 46 至 48)；GRK1.阿達木單抗(SEQ ID NO: 52 及 53)。將 ITR 序列添加至構築物之 5'端及 3'端以產生包括 pAAV.CB.VH4.阿達木單抗(SEQ ID NO: 277)或 pAAV.Best1.GRK1.VH4 阿達木單抗之基因體。轉基因可包裝至 AAV、具體而言 AAV8 中。

【0220】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 TNFα 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 2 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 TNFα 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 1 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 2 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 1 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如

框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 2A** 中加下劃線)中製造。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 2A** 中加下劃線)。

【0221】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化阿達木單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 1 及 2 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：L116N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 14A (重鏈)及 14B (輕鏈))。

【0222】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個阿達木單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在**圖 2A** 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 TNFα 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0223】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因包含編碼英夫利昔單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 3 及 4 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 2B**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列(編碼英夫利昔單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列(編碼英夫利昔單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌

之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** *中*所列之彼等信號序列。

【0224】　除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 TNFα 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 3 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸 (V) 後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159) 或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 2B** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 28)編碼之 SEQ ID NO: 28 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列(**表 7**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID No. 61 或如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0225】　在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 TNFα 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 4 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 TNFα 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 3 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段

轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 4 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 3 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 2B 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 2B 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0226】　在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化英夫利昔單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 3 及 4 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：T115N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0227】　在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個英夫利昔單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 2B 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端

視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 TNFα 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0228】 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因包含編碼戈利木單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 5 及 6 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 2C**)。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 6** 中所示之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列(編碼戈利木單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列(編碼戈利木單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0229】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 TNFα 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 5 之重鏈可變結構域及在 C 末端緻胺酸 (V) 後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159) 或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 2C** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 30)編碼之 SEQ ID NO: 30 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實

質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID No. 61 或如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0230】　在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 TNFα 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 6 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 TNFα 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 5 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 6 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 5 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 2C 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 149A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，TNFα 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 6 之

胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之役等區域，該等 CDR 在同 2C 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由同 9B 中之比對所鑑別。

[0231] 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化支利木單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 5 及 6 之重鏈及輕鏈，其有以下突變中之一或多者：T124N (重鏈)、Q164N 或 Q164S (輕鏈)及/或 E199N (輕鏈) (參見同 9A (重鏈)及同 9B (輕鏈))。

[0232] 在某些實施例中，抗 TNFα 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個支利木單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在同 2C 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 TNFα 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。表 7 提供 Fab 重鏈及輕鏈、阿達木單抗之全長重鏈之胺基酸序列以及全長及 Fab 阿達木單抗之轉譯產物之胺基酸序列(SEQ ID No: 1、2、23、24、25)。表 8 提供編碼本文所揭示抗體之 Fab 重鏈及輕鏈、阿達木單抗全長重鏈、表現盒及其內體之核苷酸序列。

表 7. 重鏈及輕鏈之胺基酸序列

mAb	鏈/ SEQ ID NO:	序列
阿達木單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 1	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSA ITWNSGHIDY ADSVEGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAKVS YLSTASSLDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PGLLGGPSVFL
阿達木單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIR NYLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQR YNRAPYTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

mAb	鏈/ SEQ ID NO:	序列
英夫利昔單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 3	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL.
英夫利昔單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 4	DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSTHWYQQRT NGSPRLLIKY ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
戈利木單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 5	SKLQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCAASGF TFSSYAMHWV RQAPGKGLEW VAVMSYDGSN KKYADSVKGR FTISRDNSKN TLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RDRGLAAGGN YYYYGMDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +/- KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL.
戈利木單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 6	AGSETVLTQS PATLSLSPGE RATLSCRASQ SVYSYLAWYQ QKPGQAPRLL IYDASNRATG IPARFSGSGS GTDFTLTISS LEPEDFAVYY CQQRSNWPPT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
薩拉利珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 7	QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGISLS DDAWSWVRQ PPGKGLEWIG FISYSGITNY NPSLQGRVTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSL ARTTAMDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVERK SCVE +/- CPPCPA +/- PFVAG
薩拉利珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 8	DIQMTQSPSS LSASVGDSVT ITCQASEDIS SDLNWYQQKP GKAPKLLIYY GSDILSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLEA EDAATYYCQQ GNRLPYTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
賽瑞蘆單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 9	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG LSWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGR DSPDDWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL.
賽瑞蘆單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 10	DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFASYYCQQ ANSFPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
司妥昔單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGK LIKPGGSLKL SCAASGFTFS SYAMSWVRQS PEKRLEWVAE ISSGGSYTYY PDTVTGRFTI SRDNAKNTLY LEMSSLRSED TAMYYCARGL WGYYALDYWG QGTSVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNIKPSN TKVDKKVEPK SCD +/- KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL.

mAb	鏈/ SEQ ID NO:	序列
司妥昔單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 12	QIVLIQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSVS YMYWYQQKPG SSPRLLIYDT SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRMEAE DAATYYCQQW SGYPYTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC
克萊贊珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 13	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS NYYVTWVRQA PGKGLEWVGI IYGSDETAYA TSAIGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDS SDWDAKFNLW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
克萊贊珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 14	AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIN NELSWYQQKP GKAPKLLIYR ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP DDFATYYCQQ GYSLRNIDNA FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
西盧卡單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 15	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PFAMSWVRQA PGKGLEWVAK ISPGGSWTYY SDTVTGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQL WGYYALDIWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +-/ KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +-/ PELLGGPSVFL
西盧卡單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 16	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASISVS YMYWYQQKPG QAPRLLIYDM SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSLEPE DFAVYYCMQW SGYPYTFGGG TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC
奧洛珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 17	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNFN DYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ MRNKNYQYGT YYAESLEGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR ESYYGFTSYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KY +/- GPPCPPCPA (或 GPPCPSCPA) +/- PEFLGGPSVFL
奧洛珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 18	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIG ISLSWYQQKP GKAPKLLIYN ANNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLQ HNSAPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
戈利珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 19	EVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIT SRYYAWSWIR QPPGKGLEWI GVIDYDGDTY YSPSLKSRVS ISWDTSKNQF SLKLSSVTPA DTAVYYCARD PDVVTGFHYD YWGQGTMVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +-/ PELLGGPSVFL
戈利珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 20	QSALTQPPSV SGTPGQSVTI SCAGANNDIG TYAYVSWYQQ LPGTAPKLMI YKVTTRASGI PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC ASYRNFNNAV FGTGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS

mAb	鏈/ SEQ ID NO:	序列
托珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 21	QVQLQESGPG LVRPSQTLSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +/- KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
托珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 22	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
阿達木單抗重鏈 *(IgG1 Fc：CH1-鉸鏈-CH2)*	重鏈/ SEQ ID NO: 23	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
阿達木單抗載體化 IgG-全編碼蛋白質	SEQ ID NO: 24	**MYRMQLLLLIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGRSL RLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSG HIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKV*EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL*FPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKR KRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP**MYRMQLLLLIALSLA LVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC 前導序列以粗體顯示；弗林蛋白酶-2A 連接體加下劃線；鉸鏈區以斜體顯示
阿達木單抗載體化 Fab-全編碼蛋白質	SEQ ID NO: 25	**MYRMQLLLLIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGRSL RLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSG HIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP

mAb	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKV*EPKSCDKTH*RKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP**M** **YRMQLLLLIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 前導序列以粗體顯示；弗林蛋白酶-2A 連接體加下劃線；鉸鏈區以斜體顯示

表 8. 重鏈及輕鏈、表現盒及基因體之核苷酸序列

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
阿達木單抗	重鏈/SEQ ID NO: 26	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG CCCGGCAGGAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGC TTCACCTTCGACGACTACGCCATGCACTGGGTGAGGCAGG CCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCACCT GGAACAGCGGCCACATCGACTACGCCGACAGCGTGGAGG GCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAAGGTGAGCTACCTGAGCACCGC CAGCAGCCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC CGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG AGCTGCGAC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/- CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTT CCTG
阿達木單抗	輕鏈/SEQ ID NO: 27	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCC AGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGC CAGGGCATCAGGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG CCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGC ACCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGC GGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTG CAGCCCGAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGGTAC AACAGGGCCCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGA

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC
英夫利昔單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 28	GAGGTGAAGCTGGAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG CCCGGCGGCAGCATGAAGCTGAGCTGCGTGGCCAGCGGC TTCATCTTCAGCAACCACTGGATGAACTGGGTGAGGCAG AGCCCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGG AGCAAGAGCATCAACAGCGCCACCCACTACGCCGAGAGC GTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACGACAGCAAG AGCGCCGTGTACCTGCAGATGACCGACCTGAGGACCGAG GACACCGGCGTGTACTACTGCAGCAGGAACTACTACGGC AGCACCTACGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCCTGACC GTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGA GCTGCGAC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCC CAGCG TGTTCCTG
英夫利昔單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 29	GACATCCTGCTGACCCAGAGCCCCGCCATCCTGAGCGTGA GCCCCGGCGAGAGGGTGAGCTTCAGCTGCAGGGCCAGCC AGTTCGTGGGCAGCAGCATCCACTGGTACCAGCAGAGGA CCAACGGCAGCCCCAGGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCG AGAGCATGAGCGGCATCCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAGCATCAACACCGTGG AGAGCGAGGACATCGCCGACTACTACTGCCAGCAGAGCC ACAGCTGGCCCTTCACCTTCGGCAGCGGCACCAACCTGGA GGTGAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTC AACAGGGGCGAGTGC
戈利木單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 30	AGCAAGCTGCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCCGGCAGGAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCC GCCAGCGGCTTCATCTTCAGCAGCTACGCCATGCACTGGG TGAGGCAGGCCCCCGGCAACGGCCTGGAGTGGGTGGCCT TCATGAGCTACGACGGCAGCAACAAGAAGTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGGGCA TCGCCGCCGGCGGCAACTACTACTACGGCATGGACGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGC AAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGG AACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/- CCCGAGCTG CTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
戈利木單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 31	GCCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACC CTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGC AGGGCCAGCCAGAGCGTGTACAGCTACCTGGCCTGGTAC CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTAC GACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTC AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC AGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCC AGCAGAGGAGCAACTGGCCCCCCTTCACCTTCGGCCCCG GCACCAAGGTGGACATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAG GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
薩拉利珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 32	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAG CCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGC CACAGCATCAGCCACGACCACGCCTGGAGCTGGGTGAGG CAGCCCCCCGGCGAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTTCATC AGCTACAGCGGCATCACCAACTACAACCCCAGCCTGCAG GGCAGGGTGACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGAGCCTGGCCAGGACCACC GCCATGGACTACTGGGGCGAGGGCACCCTGGTGACCGTG AGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA CCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAG CCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAACTTCGG CACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGAGGAAGAGCT GCGTGGAG +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC +/- CCCCCCGTGGCCGGC
薩拉利珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 33	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCC AGCGTGGGCGACAGCGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGC ACCGACATCAGCAGCCACCTGAACTGGTACCAGCAGAAG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		CCCGGCAAGGCCCCCGAGCTGCTGATCTACTACGGCAGC CACCTGCTGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGC GGCAGCGGCACCGACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGG AGGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCGGCCAGGGCA ACAGGCTGCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGG AGATCGAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
賽瑞蘆單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 34	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG CCCGGCAGGAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCAGG TTCACCTTCGACGACTACGCCATGCACTGGGTGAGGCAGG CCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGGCATCAGCT GGAACAGCGGCAGGATCGGCTACGCCGACAGCGTGAAGG GCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCGAGAACAGCC TGTTCCTGCAGATGAACGGCCTGAGGGCCGAGGACACCG CCCTGTACTACTGCGCCAAGGGCAGGGACAGCTTCGACA TCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGCCA GCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCA GCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCC TGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTG GAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGCGAC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCC CAGCGTGTTCCTG
賽瑞蘆單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 35	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCC AGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGC CAGGGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG CCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGC AGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGC GGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTG CAGCCCGAGGACTTCGCCAGCTACTACTGCCAGCAGGCC AACAGCTTCCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG AGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGT

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
司妥昔單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 36	gaagtgcagctggtggaaagcggcggcaaactgctgaaaccgggcggcagcctgaaactgagctgcgcggcgagcggctttacctttagcagctttgcgatgagctggtttcgccagagcccggaaaaacgcctggaatgggtggcggaaattagcagcggcggcagctatacctattatccggataccgtgaccggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacaccctgtatctggaaatgagcagcctgcgcagcgaagataccgcgatgtattattgcgcgcgcggcctgtggggctattatgcgctggattattggggccagggcaccagcgtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
司妥昔單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 37	Cagattgtgctgattcagagcccggcgattatgagcgcgagcccgggcgaaaaagtgaccatgacctgcagcgcgagcagcagcgtgagctatatgtattggtatcagcagaaaccgggcagcagcccgcgcctgctgatttatgataccagcaacctggcgagcggcgtgccggtgcgctttagcggcagcggcagcggcaccagctatagcctgaccattagccgcatggaagcggaagatgcggcgacctattattgccagcagtggagcggctatccgtataccttggcggcggcaccaaactggaaattaaacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagctttaaccgcggcgaatgc
克萊贊珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 38	gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggcggcagcctgcgcctgagctgcgcggcgagcggctttagcctgagcaactattatgtgacctgggtgcgccaggcgccggcaaaggcctggaatgggtgggcattatttatggcagcgatgaaaccgcgtatgcgaccagcgcgattggccgctttaccattagccgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcggaagataccgcggtgtattattgcgcgcgcgatgatagcagcgattgggatgcgaaatttaacctgtggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaacgcgtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
克萊贊珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 39	gcgattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccaggcgagccagagcattaacaacgaactgagctggtatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctgatttatcgcgcgagcaccctggcgagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctgcagccggatgattttgcgacctattattgccagcagggctatagcctgcgcaacattgataacgcgtttggcggcggcaccaaagtggaaattaaacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccg

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		aacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggatt atgaaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgacca aaagctttaaccgcggcgaatgcgaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCC CAGCGTGTTCCTG
西盧卡單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 40	Gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggcggcagcctgcgcctg agctgcgcggcgagcggctttacctttagcccgtttgcgatgagctgggtgcgccaggcgccg ggcaaaggcctggaatgggtggcgaaaattagcccgggcggcagctggacctattatagcga taccgtgaccggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatg aacagcctgcgcgcggaagataccgcggtgtattattgcgcgcgccagctgtggggctattatg cgctggatatttggggccagggcaccaccgtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggccc gagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgctggg ctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgac cagcggcgtgcataccttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgt ggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaacc gagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCC CAGCGTGTTCCTG
西盧卡單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 41	Gaaattgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggcgaacgcgcgacc ctgagctgcagcgcgagcattagcgtgagctatatgtattggtatcagcagaaaccgggccag gcgccgcgcctgctgatttatgatatgagcaacctggcgagcggcattccggcgcgctttagcg gcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaagattttgcggt gtattattgcatgcagtggagcggctatccgtatacctttggcggcggcaccaaagtggaaatta aacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcg gcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgcagtgga aagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgaacaggatagca aagatagcacctatagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacata aagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagctttaacc gcggcgaatgc
奧洛珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO:42	Gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggcggcagcctgcgcctg agctgcgcggcgagcggctttaactttaacgattattttatgaactgggtgcgccaggcgccgg gcaaaggcctggaatgggtggcgcagatgcgcaacaaaaactatcagtatggcacctattatg cggaaagcctggaaggccgctttaccattagccgcgatgatagcaaaaacagcctgtatctgca gatgaacagcctgaaaaccgaagataccgcggtgtattattgcgcgcgcgaaagctattatggc tttaccagctattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggccc gagcgtgtttccgctggcgccgtgcagccgcagcaccagcgaaagcaccgcggcgctgggc tgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgacc agcggcgtgcataccttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtg gtgaccgtgccgagcagcagcctgggcaccaaaacctatacctgcaacgtggatcataaacc gagcaacaccaaagtggataaacgcgtgGAGAGCAAGTAC +/- GGCCCCCCCCTGCCCCCCCCTG CCCCGCC (GGCCCCCCCCTGCCCCAGCTGCCCCGCC)+/- CCCGAGTTCCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
奧洛珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 43	Gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacca ttacctgccaggcgagccaggatattggcattagcctgagctggtatcagcagaaaccgggca aagcgccgaaactgctgatttataacgcgaacaacctggcggatggcgtgccgagccgcttta gcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctgcagccggaagattttg

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		cgacctattattgcctgcagcataacagcgcgccgtatacctttggccagggcaccaaactggaaattaaacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagctttaaccgcggcgaatgc
戈利珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO: 44	Gaagtgcagctgcaggaaagcggcccgggcctggtgaaaccgagccagaccctgagcctgacctgcaccgtgagcggcggcagcattaccagccgctattatgcgtggagctggattcgccagccgccgggcaaaggcctggaatggattggcgtgattgattatgatggcgatacctattatagcccgagcctgaaaagccgcgtgagcattagctgggataccagcaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgaccccggcggataccgcggtgtattattgcgcgcgcgatccggatgtggtgaccggctttcattatgattattggggccagggcaccatggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcataccttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
戈利珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO: 45	Cagagcgcgctgacccagccgccgagcgtgagcggcaccccgggccagagcgtgaccattagctgcgcgggcgcgaacaacgatattggcacctatgcgtatgtgagctggtatcagcagctgccgggcaccgcgccgaaactgatgatttataaagtgaccacccgcgcgagcggcattccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaacaccgcgagcctgaccattagcggcctgcaggcggaagatgaagcggattattattgcgcgagctatcgcaactttaacaacgcggtgtttggcaccggcaccaaactgaccgtgctgggccagccgaaagcggcgccgagcgtgaccctgtttccgccgagcagcgaagaactgcaggcgaacaaagcgaccctggtgtgcctgattagcgatttttatccgggcgcggtgaccgtggcgtggaaagcggatagcagcccggtgaaagcgggcgtggaaaccaccaccccgagcaaacagagcaacaacaaatatgcggcgagcagctatctgagcctgaccccggaacagtggaaaagccatcgcagctatagctgccaggtgacccatgaaggcagcaccgtggaaaaaaccgtggcgccgaccgaatgcagc
托珠單抗	重鏈/ SEQ ID NO:183	Caggtgcagctgcaggaaagcggcccgggcctggtgcgcccgagccagaccctgagcctgacctgcaccgtgagcggctatagcattaccagcgatcatgcgtggagctgggtgcgccagccgccgggccgcggcctggaatggattggctatattagctatagcggcattaccacctataacccgagcctgaaaagccgcgtgaccatgctgcgcgataccagcaaaaaccagtttagcctgcgcctgagcagcgtgaccgcggcggataccgcggtgtattattgcgcgcgcagcctggcgcgcaccaccgcgatggattattggggccagggcagcctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcataccttccggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
托珠單抗	輕鏈/ SEQ ID NO:184	Gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgcgagccaggatattagcagctatctgaactggtatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctgatttattataccagccgcctgcatagcggcgtgccgagccgctttag

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		cggcagcggcagcggcaccgattttacctttaccattagcagcctgcagccggaagatattgcg acctattattgccagcagggcaacaccctgccgtatacctttggccagggcaccaaagtggaaa ttaaacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaag cggcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgcagtg gaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgaacaggatag caaagatagcacctatagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaaca taaagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagctttaa ccgcggcgaatgc
pAAV.CAG.阿達木單抗.IgG *(5'-ITR 至 3--ITR)*	SEQ ID NO: 46	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggt tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactagg ggttccttgtagttaatgattaacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctaga actatagctagtcgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcat agcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccca acgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttc cattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcat atgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagt acatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtc gaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctccccccctcccaccccaattttgtatt tatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccagg cggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagc caatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccct ataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccg ctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtga gcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttt tctgtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggcccttttgtgcgggggggagcggct cgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccgg cggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgagggg agcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgaggggaacaaaggct gcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcgtcggtcgggctgca acccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctcc gtacggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtg ccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcc ccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatc gtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcg ccgccgcacccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaa tgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggg gctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctg gcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcc tgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaagAATTCGCCACCAT GTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTG GCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGT GGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTG TCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCAT GCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATG GGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGAC AATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTG TCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCC AGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCAC CAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGA TTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGG GCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTG CCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG TGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCTC CATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGTGTT CCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGC AGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCC ATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGGATG GGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGG AACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGA CAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATTGA GAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACC CCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGGCTTC TACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCC AGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGG ACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACTGT GGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTG CTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAGAAGA GGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGG GATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAA CTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCA ACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC TGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGC CAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCA AAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGC CAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGG CTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGC CTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGAT ACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGG TGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTCAT CTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGGCACTGCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAAG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTG GCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTCCAAGG ATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA AGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAG TGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcct gaggatccgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctga cttctggctaataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttggaatttttttgtgtctctcactcgga agcaattcgttgatctgaatttcgaccacccataatacccattaccctggtagataagtagcatgg cgggttaatcattaactacaaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctc gctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggc

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		ctcagtgagcgagcgagcgcgcag
TNF001 -- pAAV.CAG. 阿達木單抗. IgG *(啟動子至聚 A)*	SEQ ID NO: 47	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatgg agttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcc cattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatg ggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgc cccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccca cgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttttaattat tttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcg gggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggc gcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaag cgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgcc tcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacg gcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtggctgcgtg aaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggggtgcgtg cgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgct gcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggg gcggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgagggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgt gcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcgtcggtcgggctgcaacccccccctgcacc cccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggc gcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcgg ggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggc cggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgca gggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctct agcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggcc ttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggg acggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcgg ctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctgg ttattgtgctgtctcatcattttggcaaagAATTCGCCACCATGTACAGAATG CAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCA CCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGAC TGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGC CTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTC AGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACTCTG TGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGA ACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGG ACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCTGAG CACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACT GGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTT TTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTGGA ACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTG AGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTC TGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGC CTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCT CCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCC AAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGA

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		AGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCCATGAGGACCCA GAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGGATGGGGTTGAAGTG CACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC AGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGT CCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTC CAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAGGTTTACAC ACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGAC ATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAAC AACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCTGATGGCT CATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAG ATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCAT GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAAGTCTGAGT CTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAA GGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAGAG AATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTCCTCCTGA TTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTGACATCCA GATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGGA GACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGGAATC AGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAAAAGCCTGGCAAG GCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGT CAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTGGCAC AGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAGCCTGAGGAT GTGGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCA TACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGA ACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTCATCTTCCCACCATCTG ATGAACAGCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTGGCAATAGCCAAGA ATCTGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGA GAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACACACCAGGG ACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGCTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctct gccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaaattt attttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcg
阿達木單抗全長 mAb 單鏈構築物轉基因 (TNF001) (HC-弗林蛋白酶連接體 -T2A-LC)	SEQ ID NO: 48	ATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTC TGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAA GTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGAC TGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCC ATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAA TGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACT ATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAG ACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGG TGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGG CCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAA GGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAG GGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCT GCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACA GTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTC CTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGT GTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGT CCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGG ATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGC TGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT TGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGA ACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGG CTTCTACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAAT GGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTG CTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGA CTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCA GCTGCTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAG AAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATG TGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGAT GCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTG ACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGC CTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCA GAGCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATC AGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATG CAGCCAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTT CAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTC TAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAG AGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACA AAGGTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTG TTCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGGCA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG AGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCA GTCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTC CAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACT GAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTG TGAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGA
pAAV.CAG. 阿達木單抗. Fab 盒 *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO: 49	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggt tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactagg ggttccttgtagttaatgattaacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctaga actatagctagtcgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcat agcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccca acgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttc cattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcat

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		atgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagt acatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtc gaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccaccccaattttgtatt tatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaagg cggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagc caatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccct ataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccg ctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtga gcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttt tctgtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggcccttgtgcgggggggagcggct cgggggtgcgtgcgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccgg cggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggg agcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggct gcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcgtcggtcgggctgca acccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctcc gtacggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtg ccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggc ccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatc gtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcg ccgccgcaccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaa tgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggg gctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctg gcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttttcctacagctcc tgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaagAATTCGCCACCAT GTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTG GCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGT GGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTG TCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCAT GCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATG GGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGAC AATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTG TCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCC AGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGG GCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCAC CAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGA TTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGG GCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTG CCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG TGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAA GAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTG GGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGC AACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGAC CAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAG AGCCAGCCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGC

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		AGCCAGCACACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTC AGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAG AGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACA AAGGTGGAAATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccc cctcagatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAG AATCTGTGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATG AGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGG GACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccct ctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaaa tttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcggaagcaattcgttgatctgaatt tcgaccacccataatacccattaccctggtagataagtagcatggcgggttaatcattaactacaa ggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgg gcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagc gcgcag
TNF002：pAAV.CAG.阿達木單抗.Fab 盒 *(啟動子至聚 A)*	SEQ ID NO: 50	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatgg agttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcc cattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatg ggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgc cccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccca cgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccaccccaattttgtatttatttatttttttaattat tttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcg gggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggc gcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaag cgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgcc tcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacg gcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtggctgcgtg aaagccttgaggggctccgggagggcccttgtgcgggggggagcggctcgggggggtgcgtg cgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgct gcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggg gcggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgt gcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcgtcggtcgggctgcaacccccccctgcacc cccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggc gcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcgg ggccgcctcgggccggggagggctcgggggagggggcgcggcggccccccggagcgccgg cggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgca gggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctct agcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggcc ttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggg acggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcgg ctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttttcctacagctcctgggcaacgtgctgg ttattgtgctgtctcatcattttggcaaagAATTCGCCACCATGTACAGAATG CAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCA CCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGAC TGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGC

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		CTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTC AGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACTCTG TGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGA ACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGG ACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCTGAG CACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACT GGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTT TTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTGGA ACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTG AGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTC TGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGC CTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAGAGGCTCTGG AGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGA AGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTCCTC CTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTGACA TCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGT GGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGG CATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGG CAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTG CAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTG GCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAGCCTGA GGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAACAGAGC CCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATCAA GAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccctcagatgaacagCTGAA GTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAAT GCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTGTGACTGAA CAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTG TATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCA GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcga ggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatca tgaagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttgg aatttttgtgtctctcactcg
阿達木單抗 Fab 單鏈構築物轉基因 (TNF002) (HC-弗林蛋白酶-連接體-T2A-LC)	SEQ ID NO: 51	ATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTC TGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAA GTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGAC TGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCC ATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAA TGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACT ATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAG ACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGG TGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGG CCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAA GGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAG GATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAG GGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCT GCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACA GTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGA GAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACAT GTGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGA TGCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTG ACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGC CTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCA GAGCCAGCCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATC AGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATG CAGCCAGCACACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTT CAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTC TAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAG AGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACA AAGGTGGAAATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccc cctcagatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAG AATCTGTGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATG AGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGG GACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGCTGA
pAAV.GRK 1. Vh4i. 阿達木單抗. IgG *(5'-ITR 至 3--ITR)*	SEQ ID NO: 52	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggt cgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactagg ggttccttgtagttaatgattaacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctCTA GAGGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCTTCTCAGG GGAAAAGTGAGGCGGCCCCTTGGAGGAAGGGGCCGGGC AGAATGATCTAATCGGATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTG TCTTTTTCTAGCACCTTCTTGCCACTCCTAAGCGTCCTCCG TGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTGCTGTGTCAGCCCC GGGCTCCCAGGGGCTTCCCAGTGGTCCCCAGGAACCCTCG ACAGGGCCAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAGGG ACGGGCCACAGGCCAAGGGCCAGGTGAGTATCTCAGGGA TCCAGACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGG GCTCACTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTGAATTCGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTC TCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAA AGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGC CATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGA ATGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGAC TATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGA GACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCC CTGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAG GTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAA AGGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAG CACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAA GGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCA GGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACA GTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTC CTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGT GTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGT CCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGG ATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGC TGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT TGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGA ACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGG CTTCTACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAAT GGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTG CTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGA CTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCA GCTGCTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAG AAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATG TGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGAT GCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTG ACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGC CTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCA GAGCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATC AGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATG CAGCCAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTT CAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTC TAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAG AGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACA AAGGTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTG TTCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGGCA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG AGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCA GTCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTC CAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACT GAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTG TGAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaa ctacgcctgaggatccgatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttga gcatctgacttctggctaataaaggaaatttatttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctct cactcggaagcaattcgttgatctgaatttcgaccacccataatacccattaccctggtagataag tagcatggcgggttaatcattaactacaaggaacccctagtgatggagttggccactccctctct

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		gcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
pAAV.GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG *(啟動子至聚A)*	SEQ ID NO: 53	GGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCTTCTCAGGGGAAAAGTGAGGCGGCCCCTTGGAGGAAGGGGCCGGGCAGAATGATCTAATCGGATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTTCTAGCACCTTCTTGCCACTCCTAAGCGTCCTCCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTGCTGTGTCAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTCCCAGTGGTCCCCAGGAACCCTCGACAGGGCCAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAGGGACGGGCCACAGGCCAAGGGCCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAGACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTGAATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCA

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		ACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACC AACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTG TCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGA GCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAG CAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCA GCCAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCA GGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTA GCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGA GATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAA AGGTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGT TCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGGCAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGA GAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAG TCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTCC AAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTG AGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGT GAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaact acgcctgaggatccgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagc atctgacttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctca ctcg
pAAV.sc.EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO: 222	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggt tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggaattcacgcgtGGGC AGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTGGCG CGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCG CCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCA GTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCG CCAGAACACAGCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAGACAT GGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGT GGGTCTCTCTGTTCACAGGTTaccggtGCCACCATGTACAGA ATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGG TCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTG GACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGC TGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGG GTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCA GCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACT CTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCA AGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTG AGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCT GAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCT GTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTG GAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCC TGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACC TCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTG GCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCT AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCAC AAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAGAGGCTCT

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTT GAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTC CTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTG ACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTC TGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCA GGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCAC ACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAG CCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAAC AGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAA ATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttcccccctcagatgaacag CTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTG ACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTGTGA CTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACA AAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCA GCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGAT AAaagcttgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagcccttgagcatctg acttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcgg ctagcgaagcaattctagcaggcatgctggggagagatcgatctgaggaacccctagtgatgg agttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccggg cgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtgg ccaa
pAAV.sc.EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab *(啟動子至聚A)*	SEQ ID NO:223	GGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGG GGGGAGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGT GGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGC TCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTT GCCGCCAGAACACAGCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAG ACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCA CTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTaccggtGCCACCATGTA CAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCC CTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGT GGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCT TGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGC ACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGG TGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGC TGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAA TGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG AGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTC CTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCA GGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGG CCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACC AGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATT ACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGC TCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAG TCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCC TAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		AACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAG AGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGG GGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCA ACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACC AACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTG TCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGA GCCAGCCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCA GCCAGCACACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCA GGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTA GCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGA GATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAA AGGTGGAAATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccc tcagatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAA TCTGTGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAG AAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGA CTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGCTGATAAaagcttgatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagcccc ttgagcatctgacttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgt ctctcactcg
pAAV.sc.mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO:224	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggt tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggaattcaCGCGTAT GGAGGCGGTACTATGTAGATGAGAATTCAGGAGCAAACT GGGAAAAGCAACTGCTTCCAAATATTTGTGATTTTTACAG TGTAGTTTTGGAAAAACTCTTAGCCTACCAATTCTTCTAA GTGTTTTAAAATGTGGGAGCCAGTACACATGAAGTTATAG AGTGTTTTAATGAGGCTTAAATATTTACCGTAACTATGAA ATGCTACGCATATCATGCTGTTCAGGCTCCGTGGCCACGC AACTCATACTCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAGACATG GGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGTG GGTCTCTCTGTTCACAGGTTaccggtGCCACCATGTACAGAA TGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC ACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGA CTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTG CCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGC CATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACTCT GTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAG AACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAG GACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCTGA GCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACAC TGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGT TTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTGGA ACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTG AGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTC TGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGC

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		CTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAGAGGCTCTGG AGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGA AGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTCCTC CTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTGACA TCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGT GGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGG CATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGG CAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTG CAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTG GCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAGCCTGA GGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAACAGAGC CCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATCAA GAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccctcagatgaacagCTGAA GTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAAT GCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTGTGACTGAA CAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTG TATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCA GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAAaagct tgatcttttcccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggct aataaaggaaatttatttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcggctagcgaa gcaattctagcaggcatgctggggagagatcgatctgaggaaccctagtgatggagttggcc actccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggc gacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
pAAV.sc.mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab *(啟動子至聚A)*	SEQ ID NO:225	ATGGAGGCGGTACTATGTAGATGAGAATTCAGGAGCAAA CTGGGAAAAGCAACTGCTTCCAAATATTTGTGATTTTTAC AGTGTAGTTTTGGAAAAACTCTTAGCCTACCAATTCTTCT AAGTGTTTTAAAATGTGGGAGCCAGTACACATGAAGTTAT AGAGTGTTTTAATGAGGCTTAAATATTTACCGTAACTATG AAATGCTACGCATATCATGCTGTTCAGGCTCCGTGGCCAC GCAACTCATACTCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAGACAT GGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGT GGGTCTCTCTGTTCACAGGTTaccggtGCCACCATGTACAGA ATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGG TCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTG GACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGC TGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGG GTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCA GCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACT CTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCA AGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTG AGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCT GAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCT GTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTG GAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCC

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		TGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACC TCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTG GCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCT AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCAC AAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAGAGGCTCT GGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTT GAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTC CTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTG ACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTC TGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCA GGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCAC ACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAG CCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAAC AGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAA ATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttcccccctcagatgaacag CTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTG ACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTGTGA CTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACA AAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCA GCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGAT AAaagcttgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctg acttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcg
pAAV.CB.VH4.阿達木單抗(*啟動子至聚A*)	SEQ ID NO: 276	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatata tggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccg cccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtca atgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtac gccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttat gggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccc cacgttctgcttcactctcccatctccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttttaatt attttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggc ggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcg gcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcgccctataaaaagcga agcgcgcggcgggcggacgcgtCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAG ACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCA CTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTgAccgagtgAATTCGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTC TCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAA AGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGC CATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGA ATGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGAC TATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGA GACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCC CTGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAG GTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGGG

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		GCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAA AGGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAG CACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAA GGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCA GGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACA GTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTC CTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTTCTGT GTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGT CCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGTGG ATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGC TGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT TGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGA ACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTTAAGGG CTTCTACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAAT GGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTG CTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGA CTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCA GCTGCTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAAGAG AAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATG TGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGAT GCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTG ACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGC CTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCA GAGCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATC AGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATG CAGCCAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTT CAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTC TAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAG AGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACA AAGGTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTG TTCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGGCA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG AGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCA GTCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTC CAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACT GAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTG TGAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaa ctacgcctgaggatccgatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttga gcatctgacttctggctaataaaggaaatttatttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctct cactcg
pAAV.CB.V	SEQ ID NO:	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttgg

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
H4.阿達木單抗(*ITR* 至 *ITR*)	277	tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactagg ggttccttgtagttaatgattaacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctaga actatagctagtcgacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagtt catagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcc caacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactt tccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc atatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgccca gtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgg tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctccccccctcccccacccccaattttgt atttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgcca ggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggc agccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggc cctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcggacgcgtCAGGTGAGTATCTCAG GGATCCAGACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCC AGGGCTCACTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTgAccgagtgA ATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATT GCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGC TGGTGGAAAGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAA GCCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGAT GACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAA GGACTGGAATGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGC CACATTGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCA TCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGA TGAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACT GTGCCAAGGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGG ATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGC CAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGC AGCAAGAGCACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTT GGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCC AGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTG TGGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCA CACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGC CCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCT GATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTT GATGTGTCCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGG TATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTG TCTGTGCTGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CTCCTATTGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGC CAAGAGAACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAG ATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGT TAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTGCTGTGGAATGGGAG AGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCT CCTGTGCTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAATG TGTTCAGCTGCTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		CTACACCCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAG AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCT GACATGTGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTA TAGGATGCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCT CTTGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTA GCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCAC ATGCAGAGCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTG GTATCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGAT CTATGCAGCCAGCACACTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAG ATTTTCAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACC ATTTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACT GCCAGAGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACAGG GCACAAAGGTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCAT CTGTGTTCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTC TGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCTAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCC CTGCAGTCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAG GACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTAT GCCTGTGAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAACtcgaggac ggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaa gccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaattt tttgtgtctctcactcggaagcaattcgttgatctgaatttcgaccacccataatacccattaccctg gtagataagtagcatggcgggttaatcattaactacaaggaacccctagtgatggagttggcca ctccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccg ggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
阿達木單抗重鏈(HC) IgG1	SEQ ID NO: 54	gaagtgcagctggtggaaagtggtggtggactggtgcagcctggcagaagcctgagactgtct tgtgctgcctctggcttcacctttgatgactatgccatgcactgggtcagacaggccctggcaa aggactggaatgggtgtcagccatcacctggaactctggccacattgactatgctgactctgtgg aaggcagattcaccatcagcagagacaatgccaagaacagcctgtacctgcagatgaactccc tgagagctgaggacacagcagtgtactactgtgccaaggtgtcctacctgagcacagccagca gcctggattattggggccagggcacactggttacagtgtcctct**gccagcacaaagggcccct** **ctgttttccactggctcccagcagcaagagcaccagtggtggaacagctgccctgggctg** **tctggtcaaggattacttccctgagcctgtgacagtgtcttggaactcaggggctctgacct** **ctggggtgcacacatttccagctgtgctgcagtcctctggcctgtactctctgtcctctgtgg** **tcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagc** **ctagcaacaccaaggtggacaagaaggtg***gaacccaagagctgtgacaagacccacac* *ctgtcctccatgtcct***gctccagaactgcttggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaag** **cctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgtgtggtggttgatgtgt** **cccatgaggacccagaagtgaagttcaattggtatgtggatggggttgaagtgcacaatg** **ctaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtctgtgctg** **acagtgctgcatcaggactggctgaatggcaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaa** **ggccctgcctgctcctattgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaagagaac** **cccaggtttacacactgccacctagcagagatgagctgaccaagaaccaggtgtccctga** **cctgcctggttaagggcttctaccctctgacattgctgtggaatgggagagcaatggcca** **gcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggactctgatggctcattcttcctgt** **acagcaagctgactgtggacaagtccagatggcagcaggggaatgtgttcagctgctctg** **tgatgcatgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagtctgagtctgagccctggca** **ag**

mAb 或構築物名稱	鏈/ SEQ ID NO:	序列
		IgG1 CH1 及 CH2 以粗體顯示；鉸鏈區以斜體顯示。
阿達木單抗 VH	SEQ ID NO: 55	Gaagtgcagctggtggaaagtggtggtggactggtgcagcctggcagaagcctgagactgtc ttgtgctgcctctggcttcacctttgatgactatgccatgcactgggtcagacaggcccctggcaa aggactggaatgggtgtcagccatcacctggaactctggccacattgactatgctgactctgtgg aaggcagattcaccatcagcagagacaatgccaagaacagcctgtacctgcagatgaactccc tgagagctgaggacacagcagtgtactactgtgccaaggtgtcctacctgagcacagccagca gcctggattattggggccagggcacactggttacagtgtcctct *CDR 加下劃線。*
IgG1 CH1	SEQ ID NO: 56	gccagcacaaagggcccctctgtttttccactggctcccagcagcaagagcaccagtggtgga acagctgccctgggctgtctggtcaaggattacttccctgagcctgtgacagtgtcttggaactca ggggctctgacctctggggtgcacacatttccagctgtgctgcagtcctctggcctgtactctctg tcctctgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaacca caagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtg
IgG1 CH2	SEQ ID NO: 57	gctccagaactgcttggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatg atcagcagaacccctgaagtgacctgtgtggtggttgatgtgtcccatgaggacccagaagtga agttcaattggtatgtggatggggttgaagtgcacaatgctaagaccaagcctagagaggaaca gtacaacagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcatcaggactggctgaatggc aaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccctgcctgctcctattgagaaaaccatctcca aggccaagggccagccaagagaaccccaggtttacacactgccacctagcagagatgagctg accaagaaccaggtgtccctgacctgcctggttaagggcttctacccctctgacattgctgtgga atgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaaccccctcctgtgctggactctga tggctcattcttcctgtacagcaagctgactgtggacaagtccagatggcagcaggggaatgtgt tcagctgctctgtgatgcatgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagtctgagtctgag ccctggcaag
阿達木單抗輕鏈(κ)	SEQ ID NO: 58	gctccagaactgcttggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatg atcagcagaacccctgaagtgacctgtgtggtggttgatgtgtcccatgaggacccagaagtga agttcaattggtatgtggatggggttgaagtgcacaatgctaagaccaagcctagagaggaaca gtacaacagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcatcaggactggctgaatggc aaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccctgcctgctcctattgagaaaaccatctcca aggccaagggccagccaagagaaccccaggtttacacactgccacctagcagagatgagctg accaagaaccaggtgtccctgacctgcctggttaagggcttctacccctctgacattgctgtgga atgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaaccccctcctgtgctggactctga tggctcattcttcctgtacagcaagctgactgtggacaagtccagatggcagcaggggaatgtgt tcagctgctctgtgatgcatgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagtctgagtctgag ccctggcaag
阿達木單抗 VL	SEQ ID NO: 59	Gacatccagatgacacagagccctagcagcctgtctgcttctgtgggagacagagtgaccatc acatgcagagccagccagggaatcagaaactacctggcctggtatcagcaaaagcctggcaa ggccctaagctgctgatctatgcagccagcacactgcagtcaggggtgccaagcagattttca ggctctggctctggcacagacttcaccctgaccatttctagcctgcagcctgaggatgtggccac ctactactgccagagatacaacagagccccatacacctttggacagggcacaaaggtggaaat caag *CDR 加下劃線。*
阿達木單抗輕鏈 C 結構域(CL)	SEQ ID NO: 60	agaacagttgcagcaccctcagttttcatcttcccccctcagatgaacagctgaagtctggcact gcctctgttgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaggttg acaatgccctgcagtcaggcaacagccaagaatctgtgactgaacaggattccaaggatagca cctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggctgactatgagaagcacaaagtgtatg cctgtgaagtgacccaccagggactgagcagcccagtgaccaagagcttcaacaggggaga gtgctga

基因治療方法

【0233】 提供藉由投與含有編碼抗 TNFα 抗體或其抗原結合片段之轉基因之病毒載體治療人類個體之非傳染性眼色素層炎的方法。抗體可為阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗，且係例如全長或實質上全長之抗體或其 Fab 片段或其其他抗原結合片段。

【0234】 在實施例中，患者已經診斷患有及/或具有與非傳染性眼色素層炎相關之症狀。用於遞送轉基因之重組載體闡述於部分 5.1 中且例示性轉基因提供於上文中。該等載體應對人類眼組織細胞具有向性且可包括非複製 rAAV，具體而言帶有 AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼之彼等非複製 rAAV。例如**圖 2A-2C** 中所顯示之重組載體可以使得重組載體進入一或多個眼組織細胞之任一方式投與。在具體實施例中，轉基因在 AAV8 載體中係 CAG.阿達木單抗.T2A.IgG (SEQ ID NO: 48)；CAG.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 51)；GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 53)、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO:224)、EF1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO:222)、CB.VH4.阿達木單抗(SEQ ID NO: 276)或 Best1.GRK1.VH4i.阿達木單抗。

【0235】 向其投與該基因療法之個體可為對抗 TNFα 療法有反應之彼等個體。在某些實施例中，該等方法涵蓋治療已經診斷患有 非傳染性眼色素層炎、或具有一或多個與其相關之症狀、且鑑別為對用抗 TNFα 抗體、抗 TNFα Fc 融合蛋白有反應、或視為使用抗 TNFα 抗體或抗 TNFα Fc 融合蛋白之療法之良好候選者的患者。在特定實施例中，患者先前已用依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗治療，且已發現對依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗有反應。在其他實施例中，患者先前已用抗 TNF-α 抗體或融合蛋白(例如依那西普、賽妥珠單抗或其他抗 TNF-α 劑)治療。為測定反應性，可將抗 TNFα 轉基因產物(例如在細胞培養物、生物反應器等中產生)直接投與個體。

人類轉譯後修飾之抗體

【0236】 抗 TNFα HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 之產生應產生用於治療血管水腫之「改良型生物藥」分子，該血管水腫之治療係經由基因療法(例如藉由將編碼抗 TNFα HuPTM Fab 之病毒載體或其他 DNA 表現構築物 視網膜下、玻璃體內、前房內、脈絡膜上或靜脈內 投與經診斷患有非傳染性眼色素層炎或具有其一或多個症狀之人類個體(患者))來完成，以在眼睛(及/或肝臟及/或肌肉)中產生永久貯庫，該永久貯庫連續供應由經轉導眼組織細胞產生之經全人類轉譯後修飾(例如人類糖基化、硫酸化)之轉基因產物。

【0237】 在特定實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 2A 中所示之阿達木單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 1)之胺基酸位置 N54、Q113 及/或 N163 或輕鏈(SEQ ID NO: 2)之 Q100、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有阿達木單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 1)之 Y32、Y94 及/或 Y95 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 2)之 Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0238】 在特定實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 2B 中所示之英夫利昔單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID

NO: 3)之胺基酸位置 N57、N101、Q112 及/或 N162 或輕鏈(SEQ ID NO: 4)之 N41、N76、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有英夫利昔單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 3)之 Y96 及/或 Y97 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 4)之 Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0239】 在特定實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 2C 中所示之戈利木單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 5)之胺基酸位置 N80、Q121 及/或 N171 或輕鏈(SEQ ID NO: 6)之 N162 及/或 N214 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有戈利木單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 5)之 Y112、Y113 及/或 Y114 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 6)之 Y89 及/或 Y90 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0240】 在某些實施例中，HuPTM mAb 或 Fab 係治療有效的且為至少 0.5%、1%或 2%糖基化及/或硫酸化的且可為至少 5%、10%或甚至 50%或 100%糖基化及/或硫酸化的。本文所提供基因療法治療之目標係減緩或抑制 非傳染性眼色素層炎之進展或減輕其一或多個症狀，例如以降低患者之疼痛、眼睛發紅、對光

敏感及/或其他不適的水準。功效可藉由量測疼痛、眼睛發紅及/或畏光之減輕及/或視力之改良來監測。

【0241】 本文所提供之方法涵蓋將抗 TNFα HuPTM mAb 或其抗原結合片段遞送至眼睛、肝臟及/或肌肉、伴有遞送其他可用治療的組合。其他治療可在基因療法治療之前、同時或之後投與。可與本文所提供之基因療法組合之可用於患有 非傳染性眼色素層炎之個體之治療包括(但不限於)硫唑嘌呤、胺甲喋呤、嗎替麥考酚酯、環孢素、環磷醯胺、皮質類固醇(局部及/或全身)及其他治療以及投與抗 TNFα 劑，包括(但不限於)阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗。

5.4.2. 抗 TNFα 抗體之劑量投與

【0242】 部分 5.2.及 5.4.1 闡述重組載體，其含有編碼結合至 TNFα 之 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab (或 HuPTM mAb 之其他抗原結合片段)之轉基因。任一該重組載體之治療有效劑量應以使得重組載體進入眼組織細胞(例如視網膜細胞)之任一方式投與，例如藉由將重組載體引入血流中。替代地，可將載體直接投與眼睛，例如經由視網膜下、玻璃體內、前房內、脈絡膜上注射。在特定實施例中，載體係 視網膜下、玻璃體內、前房內、脈絡膜上、皮下、肌內或靜脈內投與。視網膜下、玻璃體內、前房內、脈絡膜上投與應可在眼睛細胞中表現可溶性轉基因產物。表現編碼抗 TNFα 抗體之轉基因會在患者之一或多個眼組織細胞中產生永久貯庫，該永久貯庫將抗 TNFα HuPTM mAb 或抗 TNFα mAb 之抗原結合片段連續供應至個體之眼組織。

【0243】 在特定實施例中，提供將抗 TNFα 抗體轉基因產物之血漿濃度維持在至少 0.5 μg/mL 或至少 1 μg/mL 之 C_{min} (例如 1 μg/ml 至 10 μg/ml、3 μg/ml 至 30 μg/ml 或 5 μg/mL 至 15 μg/mL 或 5 μg/mL 至 30 μg/mL 之 C_{min})之劑量。

【0244】 在特定實施例中，提供將阿達木單抗抗體或其抗原結合片段之血漿濃度維持在至少 5 μg/mL 之 C_{min} (例如 5 μg/ml 至 10 μg/ml 或 10 μg/ml 至 20 μg/ml 之 C_{min})、較佳地約 8 μg/mL 至 9 μg/mL 之 C_{min} 的劑量。

【0245】 在特定實施例中，提供將英夫利昔單抗抗體或其抗原結合片段之血漿濃度維持在至少 2 μg/mL 之 Cmin (例如 2 μg/ml 至 10 μg/ml 或 10 μg/ml 至 20 μg/ml 之 C_{min})、較佳地約 5 μg/mL 至 6 μg/mL 之 C_{min} 的劑量。

【0246】 然而，在所有情形下，由於轉基因產物係連續產生的，故維持較低之濃度可能係有效的。儘管如此，由於轉基因產物係連續產生的，故維持較低之濃度可能係有效的。轉基因產物之濃度可在患者血清樣品中來量測。

【0247】 適於靜脈內、肌內、皮下或肝投與之醫藥組合物包含含有編碼抗 TNFα 抗體或其抗原結合片段之轉基因之重組載體於包含生理上相容之水性緩衝液之調配物緩衝液中之懸浮液。調配物緩衝液可包含多糖、表面活性劑、聚合物或油中之一或多者。

5.5 用於非傳染性眼色素層炎之抗 IL6 及抗 IL6R HuPTM 構築物及調配物

【0248】 闡述用於遞送 HuPTM mAb 及其抗原結合片段(例如 HuPTM Fab)之組合物及方法，該等 HuPTM mAb 及其抗原結合片段結合至介白素-6 受體(IL6R)或介白素-6 (IL6)，衍生自抗 IL6R 或抗 IL6 抗體(例如薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗) (**圖 3A-3H**)，適於治療 非傳染性眼色素層炎。在某些實施例中，HuPTM mAb 具有薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗或其抗原結合片段之胺基酸序列。抗體之 Fab 片段之胺基酸序列提供於**圖 3A-3H** 中。遞送可經由基因療法(例如藉由將編碼結合 IL6R 或結合 IL6 之 HuPTM mAb (或其抗原結合片段及/或高糖基化衍生物或其他衍生物)之病毒載體或其他 DNA 表現構築物投與經診斷患有 非傳染

性眼色素層炎之一或多個症狀或替代地需要治療、抑制或改善有害免疫反應之患者(人類個體))來完成，以產生連續供應人類 PTM (例如人類糖基化轉基因產物)之永久貯庫。

轉基因

【0249】 提供重組載體，其含有編碼結合至 IL6R 或 IL6 之 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab (或 HuPTM mAb 之其他抗原結合片段)之轉基因，該等重組載體可經投與以在患者中遞送 HuPTM mAb 或抗原結合片段。轉基因係包含編碼結合至 IL6R 或 IL6 之抗體(例如如本文所詳述之薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗或其變異體)之抗原結合片段之核苷酸序列的核酸。轉基因亦可編碼含有額外糖基化位點之抗 IL6R 或 IL6 抗原結合片段(例如參見 Courtois 等人)。

【0250】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因包含編碼薩拉利珠單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 7 及 SEQ ID NO. 8 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 3A**)的核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列(編碼薩拉利珠單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列(編碼薩拉利珠單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85) 之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0251】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，

抗 IL6R 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 7 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 ERKSCVECPPCPAPPVAG (SEQ ID NO:163)或 ERKSCVECPPCPA (SEQ ID NO:164)之全部或一部分，如**圖 3A** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 6** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 32)編碼之 SEQ ID NO: 32 3'端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG2 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 62 或如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0252】　在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6R 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 8 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6R 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 7 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 8 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 7 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例

如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 3A** 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由**圖 9A** 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 3A** 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由**圖 9B** 中之比對所鑑別。

【0253】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化薩拉利珠單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 7 及 8 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：L114N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0254】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個薩拉利珠單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在**圖 3A 之**重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6R 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0255】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因包含編碼賽瑞蘆單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 9 及 10 之胺基酸序列，參見**表 7 及圖 3B**)的核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列(編碼賽瑞蘆單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列(編碼賽瑞蘆單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信

號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0256】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6R 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 9 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端緊接酸 (V) 後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159) 或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 3B** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 34)編碼之 SEQ ID NO: 34 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 61 或如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0257】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6R 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 10 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6R 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 9 中所示之序列至少

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 3B** 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由**圖 9A** 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在**圖 3B** 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由**圖 9B** 中之比對所鑑別。

【0258】　在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化賽瑞蘆單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 9 及 10 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：M111N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0259】　在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個賽瑞蘆單抗 CDR 之核苷酸序列，其在**圖 3B** 之重鏈及輕鏈可變結

構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6R 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0260】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因包含編碼托珠單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 21 及 22 之胺基酸序列，參見**表 7 及圖 3H**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:183 之核苷酸序列(編碼托珠單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:184 之核苷酸序列(編碼托珠單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3 及表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0261】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6R 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 21 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端緊接酸 (V) 後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159) 或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 3H** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO:183)編碼之 SEQ ID

NO:183 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 61 或如圖 6 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0262】　在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6R 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 22 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6R 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 21 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 22 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 21 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3H 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6R 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13

個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3H 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0263】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化托珠單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 21 及 22 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：L115N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0264】 在某些實施例中，抗 IL6R 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個托珠單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 3H 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6R 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0265】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因包含編碼司妥昔單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 11 及 12 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 3C**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:36 之核苷酸序列(編碼司妥昔單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:37 之核苷酸序列(編碼司妥昔單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0266】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 11 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159)或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 3C** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 36)編碼之 SEQ ID NO: 36 3'端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 61 或如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0267】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 12 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 11 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 12 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 11 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3C 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3C 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0268】　在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化司妥昔單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 11 及 12 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：S114N (重鏈)、Q159N 或 Q159S (輕鏈)及/或 E194N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0269】　在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個司妥昔單抗 CDR 之核苷酸序列，其在圖 3C 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0270】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因包含編碼克萊贊珠單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 13 及 14 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 3D**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:38 之核苷酸序列(編碼克萊贊珠單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:39 之核苷酸序列(編碼克萊贊珠單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0271】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 13 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159)或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 3D** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 38)編碼之 SEQ ID NO: 38 3'端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 61 或

如**圖 6** 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0272】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 14 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 13 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 14 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 13 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3D 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等

CDR 在圖 3D 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0273】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化克萊贊珠單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 13 及 14 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：L115N (重鏈)、Q163N 或 Q163S (輕鏈)及/或 E198N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0274】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個克萊贊珠單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 3D 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0275】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因包含編碼西盧卡單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 15 及 16 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 3E**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:40 之核苷酸序列(編碼西盧卡單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:41 之核苷酸序列(編碼西盧卡單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0276】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，

抗 IL6 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 15 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159)或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:160)，如**圖 3E** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 40)編碼之 SEQ ID NO: 40 3'端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 61 或如圖 6 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0277】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 16 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 15 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3E 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3E 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0278】　在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化西盧卡單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 15 及 16 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：T114N (重鏈)、Q159N 或 Q159S (輕鏈)及/或 E194N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0279】　在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個西盧卡單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 3E 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0280】　在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因包含編碼奧洛珠單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 17 及 18 之胺基酸序列，參見**表 7** 及**圖 3F**)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳

化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:42 之核苷酸序列(編碼奧洛珠單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:43 之核苷酸序列(編碼奧洛珠單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0281】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 17 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 ESKYGPPCPPCPAPEFLGG (SEQ ID NO:165)之全部或一部分，且特定而言 ESKYGPPCPPCPA (SEQ ID NO:166)、ESKYGPPCPSCPA (SEQ ID NO:167)、ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL (SEQ ID NO:168)或 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL (SEQ ID NO:169)，如**圖 4F** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 42)編碼之 SEQ ID NO: 42 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列(**表 6**)，或 IgG4 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 63 或如圖 6 中所繪示，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0282】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 18 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 17 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3F 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9A 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3F 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0283】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化 奧洛珠單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 17 及 18 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：L115N (重鏈)、Q160N 或 Q160S (輕鏈)及/或 E195N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0284】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個奧洛珠單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 3F 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

【0285】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因包含編碼戈利珠單抗之 Fab 部分之重鏈及輕鏈(分別具有 SEQ ID NO. 19 及 20 之胺基酸序列，參見**表 7** 及圖 2G)之核苷酸序列。核苷酸序列可針對人類細胞中之表現經密碼子最佳化。核苷酸序列可包含例如如**表 8** 中所示之 SEQ ID NO:44 之核苷酸序列(編碼戈利珠單抗重鏈 Fab 部分)及 SEQ ID NO:45 之核苷酸序列(編碼戈利珠單抗輕鏈 Fab 部分)。重鏈及輕鏈序列皆在 N 末端具有適於在人類細胞(具體而言人類眼組織細胞(例如視網膜細胞)或肝臟及/或肌肉細胞)中表現及分泌之信號或前導序列。信號序列可具有 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)之胺基酸序列。替代地，信號序列可具有選自**表 2** 中所示之對應於眼組織細胞類型分泌之蛋白質之信號序列中任一者之胺基酸序列。替代地，信號序列可適於在肌肉或肝臟細胞中表現，例如下**表 3** 及**表 4** 中所列之彼等信號序列。

【0286】 除重鏈及輕鏈可變結構域以及 C_H1 及 C_L 結構域序列外，轉基因可在重鏈 C_H1 結構域序列之 C 末端包含鉸鏈區之全部或一部分。在特定實施例中，抗 IL6 抗原結合結構域具有 SEQ ID NO: 19 之重鏈 Fab 結構域及在 C 末端纈胺酸(V)後起始之額外鉸鏈區序列，含有胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG (SEQ ID NO:153)之全部或一部分，且特定而言 EPKSCDKTHL (SEQ ID NO:160)、EPKSCDKTHT (SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA (SEQ ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA (SEQ ID NO:158)、EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:159)或 EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL (SEQ ID NO:

160)，如**圖 3G** 中所示。該等鉸鏈區可由**表 8** 中所示之鉸鏈區編碼序列(SEQ ID NO: 44)編碼之 SEQ ID NO: 44 3’端之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，轉基因包含編碼抗體之全長(或實質上全長)重鏈及輕鏈之胺基酸序列，其包含重鏈 C 末端之 Fc 結構域，例如具有 IgG1 Fc 結構域，例如 SEQ ID NO. 72 (**表 6**)或 61 (繪示於圖 6 中)，或其突變體或變異體。Fc 結構域可經改造以改變與一或多種 Fc 受體之結合及/或效應功能，如下文部分 5.1.9 中所揭示。

【0287】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含輕鏈之 IL6 抗原結合片段，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 20 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含重鏈之 IL6 抗原結合片段，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 19 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼包含以下之抗原結合片段：輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 20 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列；及重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 19 中所示之序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含重鏈，該重鏈包含具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3G 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之重鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9 中之比對所鑑別。在特定實施例中，IL6 抗原結合片段包含輕鏈，該輕鏈包含具有 1

個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或更多個胺基酸取代、插入或缺失之 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且該等取代、插入或缺失係在例如框架區(例如 CDR 外之彼等區域，該等 CDR 在圖 3G 中加下劃線)，或經存在於一或多種其他治療性抗體之輕鏈中之該位置之胺基酸取代，例如如藉由圖 9B 中之比對所鑑別。

【0288】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼高糖基化戈利珠單抗 Fab，其分別包含 SEQ ID NO: 19 及 20 之重鏈及輕鏈，具有以下突變中之一或多者：M117N (重鏈)及/或 Q198N (輕鏈) (參見圖 9A (重鏈)及圖 9B (輕鏈))。

【0289】 在某些實施例中，抗 IL6 抗原結合片段轉基因編碼抗原結合片段且包含編碼六個戈利珠單抗 CDR 之核苷酸序列，該等 CDR 在圖 3G 之重鏈及輕鏈可變結構域序列中加下劃線，在框架區(通常人類框架區)之間間隔開，且端視抗原結合分子之形式與恆定結構域締合，如此項技術中已知，以形成抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變結構域。

基因治療方法

【0290】 提供藉由投與含有編碼抗 IL6R 或抗 IL6 抗體或其抗原結合片段之轉基因之病毒載體治療人類個體之非傳染性眼色素層炎的方法。抗體可為薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗，且係例如全長、實質上全長之抗體或其 Fab 片段或其其他抗原結合片段。

【0291】 在實施例中，患者已經診斷患有及/或具有與非傳染性眼色素層炎相關之症狀。用於遞送轉基因之重組載體闡述於部分 5.1 中且例示性轉基因提供於上文中。該等載體應對人類眼組織細胞具有向性且可包括非複製 rAAV，具體而言帶有 AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼之彼等非複製 rAAV。例如**圖 3A-3H** 中所顯示之重組載體可以使得重組載體進入一或多個眼組織細胞之任一方式投

與，例如藉由將重組載體引入眼睛中，例如藉由視網膜下、玻璃體內、前房內或脈絡膜上投與，或將重組載體引入血流中，例如藉由靜脈內或肌內投與。關於治療方法之細節參見下文。

【0292】　向其投與該基因療法之個體可為對抗 IL6R 或抗 IL6 療法有反應之彼等個體。在某些實施例中，該等方法涵蓋治療已經診斷患有一或多種眼病症、或具有一或多個與其相關之症狀、且鑑別為對用抗 IL6R 或抗 IL6 抗體治療有反應、或視為使用抗 IL6 或抗 IL6 抗體之療法之良好候選者的患者。在特定實施例中，患者先前已用薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗治療，且已發現對薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗有反應。在其他實施例中，患者先前已用抗 IL6R 或抗 IL6 抗體治療。為測定反應性，可將抗 IL6R 或抗 IL6 抗體或抗原結合片段轉基因產物(例如在細胞培養物、生物反應器等中產生)直接投與個體。

人類轉譯後修飾之抗體

【0293】　抗 IL6R 或抗 IL6 HuPTM mAb 或 HuPTM Fab 之產生應產生用於治療血管水腫之「改良型生物藥」分子，該血管水腫之治療係經由基因療法(例如藉由將編碼抗 IL6 或抗 IL6R HuPTM Fab 之病毒載體或其他 DNA 表現構築物 視網膜下、玻璃體內、前房內、脈絡膜上或靜脈內 投與經診斷患有非傳染性眼色素層炎或具有其一或多個症狀之人類個體(患者))來完成，以在眼睛(及/或肝臟及/或肌肉)中產生永久貯庫，該永久貯庫連續供應由經轉導眼組織細胞產生之經全人類轉譯後修飾(例如人類糖基化、硫酸化)之轉基因產物。

【0294】　在特定實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3A 中所示之薩拉利珠單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；

及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 7)之胺基酸位置 N77、N161、N194 及/或 N203 或輕鏈(SEQ ID NO: 8)之 Q100、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有薩拉利珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 7)之 Y94、Y95 及/或 Y200 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 8)之 Y49、Y50、Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0295】 在特定實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3B 中所示之賽瑞蘆單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 9)之胺基酸位置 N54、Q108 及/或 N158 或輕鏈(SEQ ID NO: 10)之 Q100、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有賽瑞蘆單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 9)之 Y32、Y94 及/或 Y95 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 10)之 Y86、Y87 及/或 Y192 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0296】 在特定實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3H 中所示之托珠單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及

酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 21)之胺基酸位置 N61、N77 及/或 N161 或輕鏈(SEQ ID NO: 22)之 Q100、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有薩拉利珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 21)之 Y94 及/或 Y95 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 22)之 Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6R HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0297】 在特定實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3C 中所示之司妥昔單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 11)之胺基酸位置 Q111 及/或 N161 或輕鏈(SEQ ID NO: 12)之 N60、N157 及/或 N209 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有司妥昔單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 11)之 Y94 及/或 Y95 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 12)之 Y85 及/或 Y86 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0298】 在特定實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3D 中所示之克萊贊珠單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 13)之胺基酸位置 N76、Q112 及/或 N162 或輕鏈(SEQ ID NO: 14)之 N30、

N161 及/或 N213 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有克萊贊珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 13)之 Y93 及/或 Y94 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 14)之 Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0299】 在特定實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3E 中所示之西盧卡單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 15)之胺基酸位置 Q111 及/或 N161 或輕鏈(SEQ ID NO: 16)之 N157 及/或 N209 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有西盧卡單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 15)之 Y94 及/或 Y95 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 16)之 Y85 及/或 Y86 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0300】 在特定實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3F 中所示之奧洛珠單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 17)之胺基酸位置 N79、Q112、N162 及/或 N204 或輕鏈(SEQ ID NO: 18)之 Q100、N158 及/或 N210 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地

或另外，含有奧洛珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 17)之 Y96 及/或 Y97 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 18)之 Y86 及/或 Y87 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0301】 在特定實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段具有含有如圖 3G 中所示之戈利珠單抗之重鏈及輕鏈 Fab 部分之胺基酸序列(其中麩醯胺酸(Q)糖基化位點；天冬醯胺(N)糖基化位點、非一致天冬醯胺(N)糖基化位點；及酪胺酸-O-硫酸化位點(Y)係如圖例中所指示)的重鏈及輕鏈，在重鏈(SEQ ID NO: 19)之胺基酸位置 N78、Q114、N164 或輕鏈(SEQ ID NO: 20)之 N71 及/或 N174 中之一或多者處具有糖基化，具體而言 2,6-唾液酸化。替代地或另外，含有戈利珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域序列之 HuPTM mAb 或其抗原結合片段在重鏈(SEQ ID NO: 19)之 Y95 及/或 Y96 及/或輕鏈(SEQ ID NO: 20)之 Y88 及/或 Y89 處具有硫酸化基團。在其他實施例中，抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段不含任何可偵測到之 NeuGc 部分及/或不含任何可偵測到之 α-Gal 部分。在某些實施例中，HuPTM mAb 係具有 Fc 區之全長或實質上全長之 mAb。

【0302】 在某些實施例中，HuPTM mAb 或 Fab 係治療有效的且為至少 0.5%、1%或 2%糖基化及/或硫酸化的且可為至少 5%、10%或甚至 50%或 100%糖基化及/或硫酸化的。本文所提供基因療法治療之目標係減緩或抑制非傳染性眼色素層炎之進展或或減輕其一或多個症狀。功效可藉由量測疼痛、發紅及/或畏光自基線之減輕及/或視力自基線之改良來監測。

【0303】 本文所提供之方法涵蓋將抗 IL6R 或抗 IL6 HuPTM mAb 或其抗原結合片段遞送至一或多種眼組織、伴有遞送其他可用治療的組合。其他治療可在

基因療法治療之前、同時或之後投與。可與本文所提供之基因療法組合之可用於患有非傳染性眼色素層炎之個體之治療包括(但不限於)硫唑嘌呤、胺甲喋呤、嗎替麥考酚酯、環孢素、環磷醯胺、皮質類固醇 (局部及/或全身)及其他治療以及投與抗 IL6R 或抗 IL6，包括(但不限於)賽瑞蘆單抗、薩拉利珠單抗、托珠單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗或戈利珠單抗。

5.6. 功效之監測

【0304】 可使用用於評價治療、預防或改善 NIU 之功效之任一方法來評價本文所述組合物及方法之功效。評價可在動物模型或人類個體中確定。對視覺缺陷之功效可藉由最佳矯正視力(BCVA)、例如評價字母或線數量之增加來量測，且其中功效可評價為大於或等於 2 條 ETDRS 線增加或 logMAR 增加、根據 SUN 分類前房及後房之發炎活性降低及/或玻璃體混濁等級降低。可使用此項技術中已知之方法藉由光學同調斷層掃描來量測眼睛之物理變化。

【0305】 可使用用於評價治療、預防或改善 NIU 之功效之任一方法來評價本文所述組合物及方法之功效。評價可在動物模型或人類個體中確定。對視覺缺陷之功效可藉由最佳矯正視力(BCVA)、例如評價字母或線數量之增加來量測，且其中功效可評價為大於或等於 2 條 ETDRS 線增加或 logMAR 增加、根據 SUN 分類前房及後房之發炎活性降低及/或玻璃體混濁等級降低。可使用此項技術中已知之方法藉由光學同調斷層掃描來量測眼睛之物理變化。功效可進一步藉由測定驟發及/或再發率、前房細胞、玻璃體細胞及玻璃體混濁等級(例如等級≤0.5+)及/或活性視網膜或脈絡膜(發炎性)病灶數來監測(例如參見 Kim J.S.等人，Int Ophthalmol Clin. 2015 年夏; 55(3): 79-110 或 Rosenbaum J.T.等人，第 49 卷，第 3 期，2019 年 12 月，第 438-445 頁，其全文皆以引用方式併入本文中)。

【0306】 終點可包括(但不限於)研究眼睛之玻璃體混濁等級自基線至 12 週、16 週、20 週、24 週或 28 週或搶救時(若更早)之平均變化；在 12 週、16 週、20

週、24 週或 28 週時研究眼睛無活性中間眼色素層炎、後眼色素層炎或全眼色素層炎復發之反應者的比例；最佳矯正視力自基線至 12 週、16 週、20 週、24 週或 28 週之平均變化；生活品質/患者報告之結果評價自基線之變化、玻璃體混濁等級及前房細胞等級自基線至 12 週、16 週、20 週、24 週或 28 週之平均變化；或免疫阻抑藥物評分自基線至 12 週、16 週、20 週、24 週或 28 週之變化。

6 實例

6.1 實例 1：基於阿達木單抗 Fab cDNA 之載體

【0307】 構築基於阿達木單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼阿達木單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 1 及 2)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列分別係 SEQ ID NO. 26 及 27 之核苷酸序列。替代地，代表性阿達木單抗 Fab 轉基因盒之核苷酸序列例示於 SEQ ID NO. 49-51 或 222-225 之核苷酸序列中。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.2. 實例 2：基於英夫利昔單抗 Fab cDNA 之載體

【0308】 構築基於英夫利昔單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼英夫利昔單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 3 及 4)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 28 及 29 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈

之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.3. 實例 3：基於戈利木單抗 Fab cDNA 之載體

【0309】 構築基於戈利木單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼戈利木單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 5 及 6)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 30 及 31 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.4. 實例 4：基於薩拉利珠單抗 Fab cDNA 之載體

【0310】 構築基於薩拉利珠單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼薩拉利珠單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 7 及 8)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 32 及 33 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、

mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.5. 實例 5：基於賽瑞蘆單抗 Fab cDNA 之載體

【0311】 構築基於賽瑞蘆單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼賽瑞蘆單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 9 及 10)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 34 及 35 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.6. 實例 6：基於司妥昔單抗 Fab cDNA 之載體

【0312】 構築基於司妥昔單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼司妥昔單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 11 及 12)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 36 及 37 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動

子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.6. 實例 6：基於克萊贊珠單抗 Fab cDNA 之載體

【0313】 構築基於克萊贊珠單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼克萊贊珠單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 13 及 14)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 38 及 39 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.7. 實例 7：基於西盧卡單抗 Fab cDNA 之載體

【0314】 構築基於西盧卡單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼西盧卡單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 15 及 16)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 40 及 41 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.8. 實例 8：基於奧洛珠單抗 Fab cDNA 之載體

【0315】 構築基於奧洛珠單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼奧洛珠單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 17 及 18)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 42 及 43 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.9. 實例 9：基於戈利珠單抗 Fab cDNA 之載體

【0316】 構築基於戈利珠單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼戈利珠單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 19 及 20)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO. 44 及 45 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.10. 實例 10：基於托珠單抗 Fab cDNA 之載體

【0317】 構築基於托珠單抗 Fab cDNA 之載體，其包含含有編碼托珠單抗之重鏈及輕鏈序列(胺基酸序列分別為 SEQ ID NO. 21 及 22)之 Fab 部分之核苷酸序列的轉基因。編碼重鏈及輕鏈之 Fab 部分之核苷酸序列可分別為 SEQ ID NO:183 及 184 之核苷酸序列。轉基因亦包含編碼信號肽(例如 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85))之核苷酸序列。編碼輕鏈及重鏈之核苷酸序列由 IRES 元件或 2A 裂解位點分開(參見**表 4**，具體而言 SEQ ID NO:142 或 144)以產生雙順反子載體。載體另外包括組成型啟動子(例如 CAG、mU1a、EF1a、CB7 或 CB 啟動子)、組織特異性啟動子(例如眼組織特異性啟動子，具體而言 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)或 BEST1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275))或誘導型啟動子(例如低氧誘導型啟動子)。

6.11 實例 11：載體化阿達木單抗 IgG 及 Fab 盒：設計及表徵

【0318】 構築 AAV 轉基因盒(SEQ ID NO: 46 及 47)，其驅動載體化阿達木單抗 IgG (NIU001, SEQ ID NO: 48)之遍在表現。蛋白質編碼序列係由弗林蛋白酶裂解位點(SEQ ID NO:146)、Gly-Ser-Gly (GSG)連接體(SEQ ID NO:148)及 T2A 自處理肽序列(SEQ ID NO:149)分開之阿達木單抗之重鏈及輕鏈構成。特定序列構形產生單獨重鏈及輕鏈肽之表現。整個閱讀框經密碼子最佳化且清除 CpG 二核苷酸。表現係由 CAG 啟動子(SEQ ID NO: 74)驅動。替代地，構築 AAV 轉基因盒(SEQ ID NO: 52 及 53)，其驅動由 GRK1 啟動子(SEQ ID NO:77)驅動之載體化阿達木單抗 IgG (SEQ ID NO: 48)之組織特異性表現。另外，提供構築物，其中 CB 啟動子(SEQ ID NO: 273)或串聯 Best1/GRK 啟動子(SEQ ID NO: 275)驅動表現，且視情況地，構築物包括 VH4 內含子(SEQ ID NO: 80)，包括構築物 pAAV.CB.VH4.阿達木單抗(SEQ ID No: 276 及 277)或 pAAV.Best1.GRK1.VH4.阿達木單抗。類似地，開發出其他盒(SEQ ID NO: 49 及 50)，其驅動含有阿達木

單抗可變區之 Fab (NIU002, SEQ ID NO: 51)之表現。構築物概述於**圖 1A 及圖 1B** 中，且序列提供於**表 8** 中。

【0319】 經由西方墨點及使用重組人類 TNFα 之 ELISA 表徵經轉染 293T 細胞之上清液中 pAAV.CAG.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 46)或 pAAV.CAG.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 49)之阿達木單抗 IgG 及 Fab 片段之質體表現。西方墨點分析確認與對照抗體相比，全長阿達木單抗之重鏈及輕鏈以及 Fab 片段之輕鏈的表現，使用山羊抗人類 Fc 結構域(1:3000)偵測全長重鏈並使用山羊抗人類 κ 輕鏈(1:3000)偵測輕鏈。在 ELISA 分析中，兩種載體皆產生結合人類 TNFα 之阿達木單抗。另外，使用 pAAV.CAG.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 46)及 pAAV.CAG.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 49)質體來產生重組 AAV8 載體。藉由西方墨點及 ELISA 以 1E4 及 1E5 感染復數(MOI)使用上文所提及之分析確認自該等重組 AAV8 產生之阿達木單抗之表現及 TNFα 結合活性。

6.12 實例 12：自互補阿達木單抗 Fab 轉基因盒：設計及表徵

【0320】 產生編碼載體化阿達木單抗 Fab 之兩種自互補 AAV (scAAV)轉基因盒(SEQ ID NO:222、223、224 及 225)。轉基因係由遍在 mU1a (SEQ ID NO: 75)或 EF-1α (SEQ ID NO: 76)核心啟動子驅動。經由轉染至 293T 細胞中比較該等質體之 Fab 表現。mU1a 驅動之載體展示較高之吸光度值，此表明細胞上清液內之 Fab 濃度較高。

6.13 實例 13：TNFα 與載體化阿達木單抗 IgG 及 Fab 之跨模型物種結合

【0321】 評價候選載體化阿達木單抗與自模型物種(包括人類、小鼠及大鼠)分離之 TNFα 之結合。使載體化抗體在順式質體轉染至 293T 細胞中後表現並分泌至細胞上清液中。在 ELISA 中測試細胞上清液，其中用衍生自人類、小鼠及大鼠之重組 TNFα 包被板。阿達木單抗 IgG 有效地結合人類及小鼠源性 TNFα。Fab 展示與 IgG 相似之人類 TNFα 結合概況。然而，與阿達木單抗 IgG 相比，Fab

展示較差的小鼠 TNFα 結合。與小鼠或人類 TNFα 結合相比，IgG 及 Fab 皆展示減少的大鼠 TNFα 結合。

6.14 實例 14：活體內研究 1

【0322】 在本研究中，評估小鼠眼組織中經由局部投與(視網膜下，SR)之全長阿達木單抗 AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG 之 AAV 介導之*活體內*抗體表現。AAV8.GFP 及媒劑用作對照。

表 9. 研究佈局

組	載體	ROA	注射體積(μL)	劑量(vg/眼睛)	N (動物)
1	AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG	SR	1	1.00E+07	3
2		SR	1	1.00E+08	3
3		SR	1	1.00E+09	3
4	AAV8.GFP	SR	1	1.00E+08	3
5	媒劑	SR	1	-	3

【0323】 將年輕成年 C57BL/6 (8-10 週齡)用於本研究。在小鼠眼睛中經由視網膜下(SR)注射 1 μl 調配物緩衝液中之不同劑量(1×10^7vg/眼睛、1×10^8 vg/眼睛及 1×10^9 vg/眼睛)來遞送 AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG 及 AAV8.CAG.GFP 載體(**表 9**)。在 SR 注射後第 6 天及第 16 天實施眼底及 OCT 成像。在投與後 21 天時收集眼樣品。藉由 ELISA 量化眼組織中抗體蛋白表現之水準(**圖 7**)。藉由使用多種視網膜細胞標記物進行免疫螢光染色來測定細胞類型特異性。在投與後 6 天及 16 天時，藉由組織學及免疫螢光染色來評估視網膜結構變化及神經元存活。

【0324】 視網膜下注射不同劑量(1×10^7 vg/眼睛、1×10^8 vg/眼睛及 1×10^9 vg/眼睛)之載體化全長阿達木單抗(AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG)產生劑量依賴性轉基因表現(**圖 7 及圖 8**)及視網膜發炎(**表 10**)。在每一劑量下，發現表現水準在視網膜中最高，其次為 RPE 及眼前節。在投與後 16 天時，在以 1×10^9 vg/眼睛之劑量注射之 6 隻小鼠中之 5 隻中偵測到視網膜發炎。在接受較低劑量之小鼠中未偵測到發炎徵象。與 1×10^8 vg/眼睛(在視網膜中 288.9 ng 阿達木單抗/g 蛋白質，此等

效於 439.3 mg/ml 之阿達木單抗濃度)相比，視網膜發炎/毒性可為在接受 1×10^9 vg/眼睛(在視網膜中 120.9 ng 阿達木單抗/g 蛋白質，或 202.7 ng/ml 之阿達木單抗濃度)之小鼠中偵測到較低表現水準之原因。阿達木單抗表現水準繪示為阿達木單抗水準(ng)/總蛋白質(g) (**圖 7**)或阿達木單抗濃度 ng/mL (**圖 8**)。

【0325】　免疫螢光雙染色確認 RPE 中阿達木單抗之表現(如藉由使用針對人類 IgG 之抗體所測定)。

表 10.

	眼/視網膜發炎			
時間點/治療	**媒劑**	**AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG**		
第 6 天	**N**	**N**	**N**	**N**
第 16 天	**N**	**N**	**N**	**是，*5/6)**

6.15　實例 15：活體內研究 2

【0326】　在本研究中，評估小鼠眼組織中經由局部投與(視網膜下(SR)，**表 11**)之腺相關病毒(AAV)載體中之全長及 Fab 阿達木單抗抗體(AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG (NIU001)及 AAV8.CAG.阿達木單抗.Fab (NIU002))以及依那西普 Fc 融合蛋白(AAV8.CAG.依那西普)的 AAV 介導之活體內抗體表現。

表 11. 研究佈局

組	**載體**	**ROA**	**注射體積(µL)**	**劑量(vg/眼睛)**	**N (動物)**	**N (眼睛)**
1	AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG	SR	1	1.00E+09	2	4
2		SR	1	1.00E+08	2	4
3	AAV8.CAG.阿達木單抗.Fab	SR	1	1.00E+09	3	6
4		SR	1	1.00E+08	3	6
5	AAV8.CAG.依那西普	SR	1	1.00E+09	3	6
6		SR	1	1.00E+08	3	6
7	媒劑	SR	1	1.00E+09	2	4

【0327】　已構築且活體外測試載體化阿達木單抗及依那西普序列。將年輕成年 B10.RIII 小鼠(6-8 週齡)用於本研究。在小鼠眼睛中經由視網膜下(SR)注射 1 µl 調配物緩衝液中之兩種不同劑量(1×10^8 vg/眼睛及 1×10^9 vg/眼睛)來遞送包括

AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 46)、AAV8.CAG.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 49)、AAV8.CAG.依那西普及媒劑之載體(**表 11**)。

【0328】 在 SR 注射後 2 週及 4 週時實施眼底及 OCT 成像。在投與後 4 週時收集眼樣品。藉由 ELISA 量化眼組織中抗體或融合蛋白表現之水準。藉由使用多種視網膜細胞標記物進行免疫螢光染色來測定細胞類型特異性。在投與後 2 週及 4 週時，藉由組織學及免疫螢光染色來評估視網膜結構變化及神經元存活。

【0329】 AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG 完全達到 1×10^9 劑量水準(數據未顯示)。

6.16 實例 16：*活體內*研究 3

【0330】 在本研究中，評估小鼠眼組織中經由局部投與之腺相關病毒(AAV)載體中之全長及 Fab 阿達木單抗抗體(AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG (NIU001)及 AAV8.GRK1. 阿達木單抗.Fab (NIU003)) 以及對照 AAV8.CAG.GFP 及 AAV9.CAG.GFP 的 AAV 介導之*活體內*抗體表現(**表 12**)。

表 12. 研究佈局

組	載體	ROA	注射體積(µL)	劑量(vg/眼睛)	N (動物)	N (眼睛)
1	AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG	SR	1	1.00E+09	2	4
2		SR	1	1.00E+08	2	4
3	AAV8.GRK1.阿達木單抗.Fab	SR	1	1.00E+09	3	6
4		SR	1	1.00E+08	3	6
5	AAV8.GFP	SR	1	1.00E+09	2	4
6		SR	1	1.00E+08	2	4
7	AAV9.GFP	SR	1	1.00E+09	2	4
8		SR	1	1.00E+08	2	4
9	媒劑	SR	1	-	2	4

【0331】 已構築且活體外測試載體化阿達木單抗序列。將年輕成年 B10.RIII 小鼠(6-8 週齡)用於本研究。在小鼠眼睛中經由視網膜下(SR)注射 1 µl 調配物緩衝液中之兩種不同劑量(1×10^8 vg/眼睛及 1×10^9 vg/眼睛)來遞送包括 AAV8.CAG.阿達木單抗.IgG (SEQ ID NO: 46)、AAV8.GRK1.阿達木單抗.Fab (SEQ ID NO: 49)、AAV8.GFP 及 AAV9.GFP 之載體(**表 12**)。

【0332】 在 SR 注射後 2 週及 4 週時實施眼底及 OCT 成像。在投與後 4 週時收集眼樣品。藉由 ELISA 量化眼組織中抗體或 GFP 表現之水準。藉由使用多種視網膜細胞標記物進行免疫螢光染色來測定細胞類型特異性。在投與後 2 週及 4 週時，藉由組織學及免疫螢光染色來評估視網膜結構變化及神經元存活。

6.17 實例 17：載體表現之阿達木單抗結合動力學之評估

【0333】 評價在小鼠眼睛中產生之來自 AAV 之載體化阿達木單抗之表現及純化。在多種配位體結合分析中比較經純化之載體化阿達木單抗與商業生產之阿達木單抗的與不同物種之 TNFα 蛋白之結合動力學。

【0334】 *使用 Biacore™ (表面電漿子共振(SPR))分析之結合親和力*：使用 BiacoreT200 實施研究以量測不同 TNF-α (TNFα)分子與經純化抗體之結合親和力。首先，TNFα 與 AAV.CAG.阿達木單抗產生之抗體之結合親和力且與 TNFα 與商業阿達木單抗抗體之結合進行比較。其次，測試不同物種之 TNFα 之結合親和力以確定不同物種之 TNFα 蛋白於後續動物模型研究之適用性。在 25°C下使用 HBS-EP+作為運行緩衝液實施 Biacore 分析。在感測器晶片上經由 Fc 捕獲方法(15-20 分鐘捕獲時間)捕獲經稀釋抗體。個別地作為分析物測試不同物種之 TNFα 蛋白(人類、獼猴、豬、小鼠、犬、兔及大鼠)，然後在解離期注射運行緩衝液。計算解離速率[$K_{解離}$= K_d= 抗體解離速率；$K_{締合}$= K_a= 抗體締合速率；K_D = $K_{解離}/K_{締合}$]，且較小(較低) KD 值指示抗體對其靶之親和力較大。

表 13.

配位體	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
阿達木單抗	人類 TNFα	4.08E+05	1.87E-04	4.58E-10
pAAV.CAG.阿達木單抗	人類 TNFα	3.98E+05	1.70E-04	4.28E-10
阿達木單抗	獼猴 TNFα	2.60E+05	2.01E-04	7.72E-10
pAAV.CAG. 阿達木單抗	獼猴 TNFα	2.46E+05	1.77E-04	7.20E-10
阿達木單抗	豬 TNFα	3.03E+05	6.59E-04	2.17E-09
pAAV.CAG. 阿達木單抗	豬 TNFα	2.69E+05	5.52E-04	2.05E-09
阿達木單抗	小鼠 TNFα	1.39E+05	3.16E-04	2.27E-09
pAAV.CAG. 阿達木單抗	小鼠 TNFα	1.51E+05	3.23E-04	2.13E-09

配位體	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
阿達木單抗	犬 TNFα	1.42E+05	2.11E-04	1.49E-09
pAAV.CAG. 阿達木單抗	犬 TNFα	1.47E+05	2.27E-04	1.54E-09
阿達木單抗	兔 TNFα	N/A	N/A	5.28E-07
pAAV.CAG. 阿達木單抗	兔 TNFα	N/A	N/A	6.14E-07
阿達木單抗	大鼠 TNFα	N/A	N/A	6.81E-07
pAAV.CAG. 阿達木單抗	大鼠 TNFα	N/A	N/A	7.26E-07

【0335】 *藉由競爭性 ELISA 之結合動力學*：在競爭性 ELISA 分析中比較自小鼠眼睛(在 SR 投與後)提取之載體表現之阿達木單抗及商業阿達木單抗與不同濃度之小鼠或人類 TNFα 之結合(分別為**圖 10A** 及**圖 10B**)。

【0336】 在 Biacore 分析中，每一物種 TNF-α 以基本上相同之水準結合至載體化阿達木單抗及商業阿達木單抗。對不同物種 TNFα 與載體化阿達木單抗/阿達木單抗之結合親和力(KD)進行如下分級：人類≥獼猴>豬=小鼠=犬>兔>大鼠。預期在大鼠眼色素層炎模型(其中引入人類 TNFα 之 IVT 注射以誘發眼色素層炎)中，大鼠 TNFα 不與人類 TNFα 競爭。

【0337】 根據競爭性 ELISA 分析數據，與小鼠 TNFα 相比，人類 TNFα 展示高>100×之阿達木單抗親和力。在 Biacore 研究中，與小鼠 TNFα 相比，人類 TNFα 展示高 5×之阿達木單抗親和力。阿達木單抗與大鼠 TNFα 之結合親和力可忽略不計，如 HUMIRA 之文獻中所報導。

6.18 實例 18：抗體效應功能之量測

【0338】 藉由*活體外*分析評估載體產生之阿達木單抗之抗體效應功能、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)，且與商業產生之阿達木單抗(HUMIRA)進行比較。

材料及方法

【0339】 使用相應完全培養基將靶細胞(CHO/DG44-tm TNFα；GenScript 目錄號 RD00746)維持在 37°C及 5% CO2 下。將效應細胞(外周血單核細胞，PBMC；

Saily Bio 目錄號 XFB-HP100B)在 37°C 下解凍且使用 1640 完全培養基將其維持在 37°C及 5% CO_2 下。

【0340】 對於 ADCC 劑量-反應分析，CHO/DG44-tm TNFα 及 PBMC 分別係靶細胞及效應細胞。使用 25:1 之 E/T (效應細胞對靶細胞)比率，使用阿達木單抗(商業)及針對 CHO/DG44-tm TNFα 之人類 IgG1 分別作為陽性對照及陰性對照。簡言之，方法步驟係：

CHO/DG44-tm TNFα (靶細胞)

+

樣品

+

PBMC (效應細胞)

↓

靶細胞溶解%

【0341】 將效應細胞(PBMC)解凍且用分析緩衝液(CellTiter-Glo®偵測套組(Promega，目錄號 G7573))重懸。亦將靶細胞解凍且用 ADCC 分析緩衝液重懸，然後遵循板圖將其以懸浮液轉移至分析板。亦將溶液中之對照及測試樣品轉移至分析板，且將分析板在 RT 下培育 30 分鐘。根據 E/T 比率調整效應細胞密度，然後將效應細胞懸浮液轉移至分析板。然後將分析板在細胞培育器(37°C/5%CO_2)中培育 6 小時，移除，然後將分析板相應孔之上清液轉移至另一 96 孔分析板。將 LDH 混合物(LDH 細胞毒性偵測套組，Roche 目錄號 11644793001)轉移至第二 96 孔分析板之相應孔且用 PHERAStar® (BMG LABTECH)讀板儀讀取發光/吸光度。

【0342】 對於 CDC 劑量-反應研究，使用 CHO/DG44-tm TNFα 作為靶細胞。在 5% NHSC (正常人類血清補體)之情況下，使用阿達木單抗及針對

CHO/DG44-tm TNFα 之人類 IgG1 分別作為陽性對照及陰性對照。簡言之，CDC 分析方法步驟係：

CHO/DG44-tm TNFα (靶細胞)

+

樣品

+

NHSC

↓

靶細胞溶解%

【0343】 藉由離心收穫靶細胞且將其用分析緩衝液(CellTiter-Glo®偵測套組(Promega，目錄號 G7573))重懸。在含有 CDC 分析緩衝液之溶液中製備樣品及對照。調整靶細胞密度且然後將細胞懸浮液轉移至分析板。亦將工作溶液中之對照及測試樣品轉移至分析板，且然後將分析板在 RT 下培育 30 分鐘，然後將正常人類血清補體(NHSC)工作溶液(Quidel，目錄號 A113)添加至分析板中。將分析板在細胞培育器(37°C/5%CO_2)中培育 4 小時，移除，且將細胞 Titer-Glo®工作溶液添加至相應孔中並將板在 RT 下培育約 10-30 分鐘。在 PHERAStar® FSX (BMG LABTECH)讀板儀上讀取發光數據以確定活細胞數。自 PHERAStar® FSX 系統輸出 ADCC 及 CDC 研究之原始數據且使用 Microsoft Office Excel 2016 及 GraphPad Prism 6 軟體分析。ADCC 靶細胞溶解%之式 = 100*(OD 樣品 - OD 腫瘤細胞加效應細胞) / (OD 最大釋放 - OD 最小釋放)。CDC 靶細胞溶解%之式 = 100*(1-(RLU 樣品 - RLUNHSC) / (RLU 細胞+NHSC - RLUNHSC))。使用四參數函數如下獲得相對 EC50 值，從而表徵 S 型曲線，其中靶細胞溶解%係針對測試樣品之濃度：Y = 底部 + (頂部-底部)/(1+10^((LogEC50-X)*希爾斜率(HillSlope))) = 靶細胞溶解百分比；且 X = 濃度。

【0344】 在 E/T 比率為 25:1 之情況下，使用 CHO/DG44-tm TNFα 細胞作為 ADCC 劑量-反應研究之靶細胞。陽性對照(阿達木單抗)、樣品及陰性對照(人類 IgG1)之劑量-反應及最佳擬合值提供於**表 14** 中且顯示於**圖 11A** 中。阿達木單抗之 EC50 值係 0.01288 μg/mL。

表 14：ADCC 分析。

log(促效劑)對反應 - 可變斜率(四參數)			
最佳擬合值			
ID	**阿達木單抗**	**人類 IgG1**	**AAV-阿達木單抗**
底部	-2.723	N/A	-3.469
頂部	46.74		30.26
LogEC50	-1.89		-1.775
希爾斜率	1.681		約 1.800
EC50	**0.01288**		**0.01678**
跨距	49.46		33.73

【0345】 在 5% NHSC 之情況下，使用 CHO/DG44-tm TNFα 細胞作為 CDC 劑量-反應研究之靶細胞。陽性對照(阿達木單抗)、樣品及陰性對照(人類 IgG1)之劑量-反應及最佳擬合值提供於**表 15** 中且顯示於**圖 11B** 中。阿達木單抗之 EC_{50} 值係 0.4402 μg/mL。

表 15. CDC 分析。

log(促效劑)對反應 - 可變斜率(四參數)			
最佳擬合值			
ID	**阿達木單抗**	**人類 IgG1**	**AAV-阿達木單抗**
底部	4.576	N/A	3.099
頂部	96.68		89.35
LogEC50	-0.1203		0.9249
希爾斜率	2.343		2.033
EC50	**0.7580**		**8.413**
跨距	92.11		86.25

結果及結論：

【0346】 ADCC 分析中陽性對照(阿達木單抗)之 EC50 值係 0.01288 μg/mL 且 CDC 分析中陽性對照之 EC50 值係 0.758 μg/mL。在實驗條件下，兩種測試樣品皆有效地調介 ADCC 及 CDC 活性，且觀察到陰性對照(人類 IgG1)不會誘導針對

CHO/DG44-tm TNFα 細胞之 ADCC 及 CDC 活性。AAV-阿達木單抗展示與阿達木單抗(HUMIRA®)相比較低之 ADCC 及 CDC 活性。在不受限於任一理論下，差異可歸因於轉譯後修飾，例如糖基化，預期其在製造細胞培養物(所培養細胞)對 *活體內*表現之 AAV-阿達木單抗中有所不同。與相同劑量之 HUMIRA®相比，AAV-阿達木單抗對非免疫細胞之細胞溶解較低，且根據 ADCC/CDC 介導之細胞溶解對活化 NK/T/單核球/巨噬細胞之效應功能不太有效，此可能有益於眼投與之 AAV-阿達木單抗。

6.19 實例 19：人類 TNF-α 靶接合 模型表徵(TNF 靶接合動物模型)

【0347】 結合親和力評估確認(實例 17，表 13)，小鼠 TNFα 之結合顯著弱於人類 TNFα，且阿達木單抗並不結合大鼠 TNFα。因此，此模型中之靶(TNFα)富集可藉由將人類 TNFα 注射至大鼠模型中來完成，其中內源 TNFα 若受刺激則將不會由外源阿達木單抗封閉(中和)或接合，從而允許正常內源受體活化。在此模型中，注射至眼睛中之過量人類 TNFα 靶模擬眼色素層炎症狀且可在與外源抗體(阿達木單抗或 AAV-阿達木單抗)接合之前及之後來量測。藉由眼科檢查及組織分析亦將觀察到阿達木單抗或 AAV-阿達木單抗對由 TNF 誘發之發炎引起之眼色素層炎的效應。

【0348】 為表徵 IVT 投與之人類 TNFα 之劑量反應及時程，將三 (3)個劑量之人類 TNFα 給予雌性路易斯大鼠之眼睛：低劑量/50 ng/眼睛、中間劑量/100 ng/眼睛及高劑量/170 ng/眼睛。在每一時間點收集眼樣品：4 小時、24 小時、72 小時(第 3 天)及 168 小時(第 7 天)，且量測每一樣品中之人類 TNFα。

表 16. hTNFα 靶接合模型表徵研究之細節

組	動物之數量	誘導劑(劑量，每隻眼睛)	途徑及體積(OU)	實驗終點 (至第 21 天)
1	8	媒劑	玻璃體內 (5 uL)	-*體重*：在劑量前及驗尸時 -*眼科檢查*：基線、4 hr、7 hr、第 3 天及第 7 天 -*眼組織(整個眼球)*：在注射後之每一時間
2	8	hTNFα (50 ng)		
3	8	hTNFα (100 ng)		
4	8	hTNFα (170 ng)		

				點(4 hr、7 hr、第 3 天及第 7 天)自兩隻動物收集。將兩隻眼睛在-80°C下冷凍儲存直至分析。
5	2	未經處理	N/A	收集眼組織(整個眼球)，且用作基線樣品。
使用雌性路易斯大鼠(6-8 週)；新鮮收集眼球，稱重並快速冷凍(-80°C)。				

【0349】 在根據 Agarwal, RJ 等人之 EAU 臨床分級指南(Clinical Grading of EAU guideline)檢查眼睛後量測人類 TNFα 誘發大鼠眼睛發炎之能力(「Rodent Models of Experimental Autoimmune Uveitis.」 *Methods in Molecular Medicine*. 2004: 第 102 卷，第 395-419 頁)，如**表 17** 中所述。

表 17

大鼠之EAU 臨床分級	
等級[a]	標準
0	無疾病；眼睛係半透明的且反射光(紅色反射)
0.5 (痕量)	虹膜中血管擴張
1	虹膜中血管充血；瞳孔異常收縮
2	前房混濁；紅色反射減少
3	前房中度不透明，但瞳孔仍可見；暗紅色反射
4	前房不透明且瞳孔模糊；紅色反射消失；眼球突出
[a]每一更高等級包括前一等級之標準	
Agarwal, RJ, 等人, Rodent Models of Experimental Autoimmune Uveitis. Methods in Molecular Medicine. 2004: 第102卷，第395-419頁。	

【0350】 研究顯示投與不同劑量之 hTNFα 之 3 個(大鼠)組隨時間之總 EAU 評分。最高 EAU 評分約為 2 (IVT 投與 170 ng hTNFα 劑量)。記分 24 小時後，等級隨時間降低，截至 168 小時 EAU 評分為 1。參見**圖 12**。

6.20. 實例 20：實驗人類 TNF-α 靶接合模型表徵

【0351】 TNFα 係在急性發炎期間由 T 細胞及巨噬細胞/單核球產生之發炎性細胞介素。認為 TNF-α 在眼色素層炎發炎中起關鍵作用，例如調介活性含氧物、促進血管生成、破壞血液-視網膜障壁-視網膜細胞死亡-T 細胞活化及遷移。hTNFα 在患有非傳染性眼色素層炎之患者之房水及血清中升高，且視為許多器官系統之發炎(免疫)反應之「主調控劑」(Tracey D.等人，*Pharmacology & Therapeutics* 2008, 117, 244-27；Forrester JV 等人，*American J Ophthalmology*, 2018,189: 77-85；Lee RW 等人，*Semin Immunopathol*, 2014 36:581-59)。

【0352】 *正常大鼠中之耐受性及劑量反應：*向路易斯大鼠之三個劑量隊列(低劑量/1.0E+7 GC/眼睛、中間劑量/3.0E+8 GC/眼睛及高劑量/1.0E+9 GC/眼睛)視網膜下投與 AAV8.CAG.阿達木單抗(2.5 μL 體積注射)。在投與後第 7 天、第 14 天及第 21 天實施眼科檢查。對於每隻大鼠，在研究結束時(21 天)解剖且評估一隻眼睛用於量測阿達木單抗(例如 ELISA)，且一隻眼睛用於組織學。

【0353】 使用包被有重組人類 TNF 之孔藉由 ELISA 來量測阿達木單抗(如先前實例中)。以 1.0E+9 GC/眼睛及 3.0E+8 GC/眼睛視網膜下注射 AAV8.CAG.阿達木單抗在投與後 21 天時分別具有 86.0 ng/眼睛及 17.1 ng/眼睛之阿達木單抗/眼睛(路易斯大鼠)。參見**圖 13**。

【0354】 在眼色素層炎模型表徵研究中在若干時間點量測發炎之總劑量依賴性峰(參見上文實例 19)。為藉由不同投與途徑(例如視網膜下或脈絡膜上注射)進一步證實 AAV 遞送之載體化阿達木單抗可減弱大鼠眼睛中玻璃體內注射之 hTNFα，實施進一步劑量表徵且測定抗體對抗原之比率。

【0355】 *峰值眼 hTNFα 水準及阿達木單抗水準之時程評估：*為進一步評估大鼠模型中在 IVT 投與後 24 小時之 hTNFα 水準(參見實例 19：人類 TNF-α 靶接合研究)，檢查最小稀釋(基質)效應。

【0356】 使用經設計以量測細胞培養物上清液中之人類 TNFα 之固相 ELISA (Quantikine 人類 TNF-α 免疫分析，R&D Systems，目錄號 DTA00D)來量測加標樣品對取自先前研究(實例 19)中之 24 小時眼睛樣品之 hTNFα (170 ng)樣品之 1:2 至 1:256 連續稀釋物中的 hTNFα。

【0357】 hTNFα誘發之眼色素層炎模型在 170 ng hTNFα/眼睛下在 IVT 注射後 24 小時快速減小至約 2.8 ng/眼睛 hTNF-α。已報導，阿達木單抗-TNF 複合物最可能以 3:1 比率形成(Bloemendaal 等人，*J. Crohns 及 Colitis*，第 12 卷，第 9 期，2018 年 9 月，第 1122-1130 頁；Hu 等人，*J. Biol. Chem.* 288, 27059-27067 (2013)；

Berkhout 等人，Sci Transl Med.11(477), 2019)。阿達木單抗之分子量(MW)為 148 KDa，且 hTNFα 之次單元分子質量為 17.3 KDa (其中同三聚體 MW = 51.9 KDa)。

【0358】 基於 21 天時 1.0E+9 GC/眼睛載體表現之阿達木單抗(SR)至 24 hr 時 170 ng hTNFα/眼睛之劑量，確定 TNFα:阿達木單抗莫耳比為 86.0 ng 阿達木單抗:2.8 ng TNFα，或 11.6:1 莫耳比。

【0359】 基於 21 天時 3.0E+8 GC/眼睛載體表現之阿達木單抗至 24 hr 時 170 ng hTNFα/眼睛之劑量，確定 TNFα:阿達木單抗莫耳比為 17.1 ng 阿達木單抗:2.8 ng TNFα，或 2.3:1 莫耳比。

【0360】 基於 21 天時 1.0E+9 GC/眼睛載體表現之阿達木單抗至 0 hr 時 50 ng hTNFα/眼睛之劑量，確定 TNFα:阿達木單抗莫耳比為 86.0 ng 阿達木單抗:50 ng TNFα，或 0.6:1 莫耳比。

【0361】 基於 21 天時 3.0E+8 GC/眼睛載體表現之阿達木單抗至 0 hr 時 50 ng hTNFα/眼睛之劑量，確定 TNFα:阿達木單抗莫耳比為 17.1 ng 阿達木單抗:50 ng TNF-α，或 0.12:1 莫耳比。

【0362】 *EAU 模型中載體化 AAV-阿達木單抗之功效：*本研究經設計以確定 AAV.阿達木單抗在 hTNFα 誘發之大鼠眼色素層炎模型中之潛在功效及分佈。基於滿足研究目標所需之最小值來選擇動物數量、數據收集時間點及量測參數。

【0363】 簡言之，為評估載體化阿達木單抗治療之功效：(i)在第-21 天(TNF-α 投與前 21 天)在兩隻眼睛(OU)中以 1.0E+9 GC/眼睛之劑量視網膜下(SR)投與載體(AAV8.CAG.阿達木單抗)，或(ii)在第-1 天(TNF-α 投與前 1 天) IVT 投與 100 ng/眼睛、150 ng/眼睛或 200 ng/眼睛商業阿達木單抗(5 μL)，然後在第 0 天藉由玻璃體內(IVT)注射向路易斯大鼠投與 50 ng hTNFα (誘導)。在劑量前及驗尸時量測體重；在基線、4 小時、24 小時以及第 3 天及第 7 天進行眼科檢查。將在第 7 天時

實施驗尸，而分析一隻眼睛/動物/組之轉基因/TNFα 水準，且分析一隻眼睛/動物/組之組織病理學。研究匯總於**表 18** 中。

表 18. 大鼠 TNF-α 靶富集實驗設計：

組	動物之數量	治療途徑(OU) 5 µL/眼睛	誘導劑途徑 (OU)	實驗終點	驗尸
1	10	調配物緩衝液，IVT (5 µL/眼睛) 第-1 天	hTNFα，IVT (50 ng, 5 µL/眼睛)	• 體重：在劑量前及驗尸時 • 眼科檢查：基線、4 小時、24 小時以及第 3 天及第 7 天	**第 7 天** • 一隻眼睛/動物/組用於轉基因/TNFα 水準 • 一隻眼睛/動物/組用於組織病理學
2	10	調配物緩衝液，SR (2.5 µL/眼睛) 第-21 天			
3	10	阿達木單抗，IVT (5 µL/眼睛) 第-1 天			
4	10	AAV.阿達木單抗，SR (2.5 µL/眼睛，1.00E09) 第-21 天			
5*	4	鹽水，IVT 第-14 天	NA	• 體重：在劑量前及驗尸時 • 眼科檢查：基線、第-13 天、第-12 天 • 眼組織(全眼)：IVT 注射後 24 小時及 48 小時(n=2 隻動物 OU/時間點) (第-13 天及第-12 天) • 血清：IVT 注射後 24 小時及 48 小時(終末期動物) (第-13 天及第-12 天)	**劑量後 24 小時及 48 小時** • n=2 隻動物/組之兩隻眼睛用於阿達木單抗組織水準 • 終末期動物 (n=2 隻動物/組/時間點)之血清用於全身性阿達木單抗水準
6*	4	阿達木單抗，IVT (100 ng/眼睛) 第-14 天			
7*	4	阿達木單抗，IVT (150 ng/眼睛) 第-14 天			
8*	4	阿達木單抗，IVT (200 ng/眼睛) 第-14 天			

** 注意，組 5-8 中之動物將在組 1 及 3 之前給藥以測定組 3 所需之劑量水準。*

【0364】 組織收集組 1-4 (一隻眼睛)、組 5-8 (所有眼睛)：在實驗設計表中所指定之時間點，將使動物安樂死(方案將經 IACUC 批准)。在安樂死後，將使用 31 號胰島素注射器自兩隻(OU)眼睛收集房水(AH)。將 AH (10-15 µL)分配至聚丙

烯管中，短暫離心以將流體收集至管底部中，且然後將 10 μL 轉移至預先標記之 2 mL 螺帽聚丙烯管。然後將管快速冷凍且儲存在-80℃下直至分析。收集 AH 後，將眼睛摘除並在個別管中快速冷凍且隨後儲存在-80℃下。

6.21 實例 21：視網膜細胞中調控元件(啟動子)之評估

【0365】 在不同啟動子及視情況地 VH4 內含子控制下使用 GFP 或阿達木單抗製備若干 AAV 構築物，如下：

- AAV8.CAG.GFP 或阿達木單抗
- AAV8.U1a.VH4.GFP 或阿達木單抗
- AAV8.CB.GFP 或阿達木單抗
- AAV8.GRK1.VH4.GFP 或阿達木單抗
- AAV8.Best1.VH4.GFP 或阿達木單抗
- AAV8.Best1.GRK1.VH4.GFP 或阿達木單抗

【0366】 每一啟動子之序列提供於**表 1** 中(*參見上文*)。CAG 視為強遍在啟動子，而 U1a 或 CB 驅動中等水準之表現且就細胞類型而言係遍在的。BEST1 視為 RPE 特異性啟動子，而 GRK1 在光受體細胞中展示轉錄控制特異性。亦製備 BEST1/GRK1 串聯啟動子。串聯啟動子含有經修飾之 GRK1 序列，使得任何起始密碼子(ATG)經修飾(移除 T)以防止不期望或異常之轉錄物。內含子視情況地置於啟動子近端，即編碼序列之上游。阿達木單抗 IgG 構築物之序列提供於**表 8** 中。

【0367】 在小鼠模型中在以兩個不同劑量(1.0E=8 或 1.0E+09)視網膜下投與載體後測試 AAV8.CAG.阿達木單抗及 AAV8.GRK1.阿達木單抗，且提取並量測總阿達木單抗。在多個時間點實施眼科測試(眼底及 OCT 成像)。在注射後第 4-5 週時使動物安樂死且驗尸，並收集眼球。將眼組織(視網膜、RPE 及脈絡膜及眼前節)收集至單獨管中且快速冷凍於液氮中。將管儲存在-80℃下直至分析。將右

眼於 4%的多聚甲醛(PFA)中固定 1-2 小時，然後轉移至 1× PBS。在當前條件下，在 1.0E+8 劑量下，在由 CAG 啟動子驅動時，阿達木單抗濃度在 RPE 中最高。

【0368】 另外，用 AAV 受體(AAVR；Pillay 等人，*Curr Opin Virol*. 2017 年 6 月; 24: 124-131. doi:10.1016/j.coviro.2017.06.003)轉染 ARPE-19 視網膜細胞。然後用在不同啟動子控制下表現 GFP 之 AAV 順式 質體轉染 ARPE-AAVR 細胞，且檢查 GFP 表現。在 ARPE 細胞中觀察到強 CB 啟動子驅動之 GFP 表現，而在測試條件下，BEST1、GRK1 及 BEST1/GRK 啟動子驅動之基因係相當的。

等效內容

【0369】 儘管參照本發明之特定實施例詳細闡述本發明，但應理解，功能等效之變化形式在本發明之範圍內。實際上，除了本文所顯示及闡述之修改外，熟習此項技術者根據前面之描述及附圖將明了本發明之各種修改。該等修改意欲落在所附申請專利範圍之範圍內。熟習此項技術者僅使用常規實驗即可意識到或能夠確定本文所述發明之特定實施例之許多等效內容。該等等效內容意欲涵蓋於所附申請專利範圍中。

【0370】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案在本文中皆以引用方式併入本說明書中，其併入程度如同將每一個別公開案、專利或專利申請案特定且個別地指示全文以引用方式併入本文中一般。

【序列表】

<110> 美商銳進科斯生物股份有限公司(REGENXBIO INC.)

<120> 用於眼適應症之載體化抗TNF-α抗體

<130> 38013.0015P1

<150> 63/106,832
<151> 2020-10-28

<160> 277

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：重鏈阿達木單抗

<220>
<221> misc
<222> (226)..(229)
<223> 胺基酸226至229可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (230)..(236)
<223> 胺基酸230至236可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (237)..(246)
<223> 胺基酸237至246可存在或不存在

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

```
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

Gly Pro Ser Val Phe Leu
245

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈阿達木單抗

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

```
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 3
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈英夫利昔單抗

<220>
<221> misc
<222> (224)..(228)
<223> 胺基酸224至228可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (229)..(234)
<223> 胺基酸229至234可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (234)..(245)
<223> 胺基酸235至245可存在或不存在

<400> 3

```
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala
65                  70                  75                  80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu
245

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈英夫利昔單抗

<400> 4

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 5
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈戈利木單抗

<220>
<221> misc
<222> (234)..(237)
<223> 胺基酸234至237可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (238)..(243)
<223> 胺基酸238至243可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (244)..(254)

<223> 胺基酸238至243可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (244)..(254)
<223> 胺基酸244至254可存在或不存在

<400> 5

```
Ser Lys Leu Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
1               5                  10                  15

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
            20                  25                  30

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
        35                  40                  45

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
    50                  55                  60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
                85                  90                  95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
            100                 105                 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145                 150                 155                 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
```

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250

<210> 6
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；輕鏈戈利木單抗

<400> 6

Ala Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
1 5 10 15

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
20 25 30

Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

65 70 75 80

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn
85 90 95

Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 7
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：重鏈薩拉利珠單抗

<220>
<221> misc

<222> (225)..(230)
<223> 胺基酸225至230可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (231)..(235)
<223> 胺基酸231至235可存在或不存在

<400> 7

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235

<210> 8
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈薩拉利珠單抗

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈賽瑞蘆單抗

<220>
<221> misc
<222> (221)..(224)
<223> 胺基酸221至224可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (225)..(230)
<223> 胺基酸225至230可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (231)..(241)
<223> 胺基酸231至241可存在或不存在

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈賽瑞蘆單抗

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈司妥昔單抗

<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 胺基酸224至227可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 胺基酸228至233可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)
<223> 胺基酸234至244可存在或不存在

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Lys Leu Leu Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Trp Gly Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu

<210> 12
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈司妥昔單抗

<400> 12

Gln Ile Val Leu Ile Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 245

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：重鏈克萊贊珠單抗

<220>
<221> misc
<222> (225)..(228)
<223> 胺基酸225至228可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (229)..(234)
<223> 胺基酸229至234可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (235)..(245)
<223> 胺基酸235至245可存在或不存在

<400> 13

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu
245

<210> 14
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；輕鏈克萊贊珠單抗

<400> 14

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

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

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：重鏈西盧卡單抗

<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 胺基酸224至227可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 胺基酸228至233可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)
<223> 胺基酸234至244可存在或不存在

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Lys Ile Ser Pro Gly Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Leu Trp Gly Tyr Tyr Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu

<210> 16
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築物；輕鏈西盧卡單抗

<400> 16

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ile Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

Asp Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
```

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 17
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈奧洛珠單抗

<220>
<221> mis
<222> (223)..(231)
<223> 胺基酸223至231可存在或不存在

<220>
<221> mis
<222> (232)..(242)
<223> 胺基酸232至242可存在或不存在

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Met Arg Asn Lys Asn Tyr Gln Tyr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Leu Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

```
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Tyr Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu
```

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；輕鏈奧洛珠單抗

<400> 18

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ile Ser
            20                  25                  30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Asn Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
```

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：重鏈戈利珠單抗

<220>
<221> misc
<222> (227)..(230)
<223> 胺基酸227至230可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (231)..(236)
<223> 胺基酸231至236可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (237)..(247)
<223> 胺基酸237至247可存在或不存在

<400> 19

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Arg
20 25 30

Tyr Tyr Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Val Ile Asp Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Ser Ile Ser Trp Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Pro Asp Val Val Thr Gly Phe His Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
245

<210> 20
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈戈利珠單抗

<400> 20

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Ala Asn Asn Asp Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Lys Val Thr Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

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

Asn Asn Ala Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
```

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 21
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；重鏈托珠單抗

<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 胺基酸224至227可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 胺基酸228至233可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)
<223> 胺基酸234至244可存在或不存在

<400> 21

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

```
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
```

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：輕鏈托珠單抗

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；阿達木單抗重鏈

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 24

<211> 730
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：阿達木單抗載體化IgG全編碼蛋白質

<400> 24

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

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

Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
485 490 495

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
500 505 510

Val Thr Asn Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
515 520 525

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
530 535 540

Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
545 550 555 560

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

565 570 575

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
580 585 590

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn
595 600 605

Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
610 615 620

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
625 630 635 640

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
645 650 655

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
660 665 670

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
675 680 685

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
690 695 700

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
705 710 715 720

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
725 730

<210> 25
<211> 507
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：阿達木單抗載體化Fab全編碼蛋白質

<400> 25

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

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

Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

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

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu
245 250 255

Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
260 265 270

Pro Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala
275 280 285

Leu Val Thr Asn Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
290 295 300

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
305 310 315 320

Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
325 330 335

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
340 345 350

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
355 360 365

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr
370 375 380

Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

385 390 395 400

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
405 410 415

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
420 425 430

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
435 440 445

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
450 455 460

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
465 470 475 480

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
485 490 495

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
500 505

<210> 26
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (676)..(687)
<223> 核苷酸676至687可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (688)..(705)
<223> 核苷酸688至705可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (706)..(738)
<223> 核苷酸706至738可存在或不存在

<400> 26

```
Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1               5                  10                  15

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr
            20                  25                  30

Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly
        35                  40                  45

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr
    50                  55                  60

Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr
65                  70                  75                  80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys
                85                  90                  95

Gly Cys Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
            100                 105                 110

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly
    130                 135                 140

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala
145                 150                 155                 160

Ala Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala
                165                 170                 175
```

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly
180 185 190

Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
195 200 205

Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
275 280 285

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys
290 295 300

Thr Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly
305 310 315 320

Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys
325 330 335

Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
340 345 350

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly
355 360 365

Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys

370 375 380

Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys
385 390 395 400

Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys
405 410 415

Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys
420 425 430

Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly
435 440 445

Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys
450 455 460

Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
465 470 475 480

Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly
485 490 495

Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr
500 505 510

Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys
515 520 525

Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly
530 535 540

Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly
545 550 555 560

Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
565 570 575

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly
580 585 590

Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr
595 600 605

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys
610 615 620

Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala
625 630 635 640

Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr
645 650 655

Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys
660 665 670

Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr
675 680 685

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys
690 695 700

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys
705 710 715 720

Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys
725 730 735

Thr Gly

<210> 27
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體

<400> 27
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gggcatcagg aactacctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcaccc tgcagagcgg cgtgccccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagagg tacaacaggg ccccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 28
<211> 734
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (673)..(684)
<223> 核苷酸673至684可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (685)..(702)
<223> 核苷酸685至702可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (703)..(734)
<223> 核苷酸703至734可存在或不存在

<400> 28
gaggtgaagc tggaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag catgaagctg 60

agctgcgtgg ccagcggctt catcttcagc aaccactgga tgaactgggt gaggcagagc 120

cccgagaagg gcctggagtg ggtggccgag atcaggagca agagcatcaa cagcgccacc 180

cactacgccg agagcgtgaa gggcaggttc accatcagca gggacgacag caagagcgcc 240

gtgtacctgc agatgaccga cctgaggacc gaggacaccg gcgtgtacta ctgcagcagg 300

aactactacg gcagcaccta cgactactgg ggccagggca ccaccctgac cgtgagcagc 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggcaccgccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagccccgt gaccgtgagc 480

tggaacagcg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccccg cccccgagct gctgggcggc 720

cccagcggtt cctg 734

<210> 29
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 29
gacatcctgc tgacccagag ccccgccatc ctgagcgtga gccccggcga gagggtgagc 60

ttcagctgca gggccagcca gttcgtgggc agcagcatcc actggtacca gcagaggacc 120

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatgagcgg catccccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga gcatcaacac cgtggagagc 240

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agccacagct ggcccttcac cttcggcagc 300

ggcaccaacc tggaggtgaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 30
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (659)..(669)
<223> 胺基酸659至669可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (670)..(687)
<223> 胺基酸670至687可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (688)..(720)
<223> 胺基酸688至720可存在或不存在

<400> 30
agcaagctgc aggtgcagct ggtggagagc ggcggcggcg tggtgcagcc cggcaggagc 60

ctgaggctga gctgcgccgc cagcggcttc atcttcagca gctacgccat gcactgggtg 120

aggcaggccc ccggcaacgg cctggagtgg gtggccttca tgagctacga cggcagcaac 180

aagaagtacg ccgacagcgt gaagggcagg ttcaccatca gcagggacaa cagcaagaac 240

accctgtacc tgcagatgaa cagcctgagg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 300

agggacaggg gcatcgccgc cggcggcaac tactactact acggcatgga cgtgtggggc 360

cagggcacca ccgtgaccgt gagcagcgcc agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg 420

gcccccagca gcaagagcac cagcggcggc accgccgccc tgggctgcct ggtgaaggac 480

tacttccccg agcccgtgac cgtgagctgg aacagcggcg ccctgaccag cggcgtgcac 540

accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg 600

cccagcagca gcctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaag 660

acccacacct gccccccctg ccccgccccc gagctgctgg gcggccccag cgtgttcctg 720

<210> 31
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 31
gccggcagcg agatcgtgct gacccagagc cccgccaccc tgagcctgag ccccggcgag 60

agggccaccc tgagctgcag ggccagccag agcgtgtaca gctacctggc ctggtaccag 120

cagaagcccg gccaggcccc caggctgctg atctacgacg ccagcaacag ggccaccggc 180

atccccgcca ggttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcaccctgac catcagcagc 240

ctggagcccg aggacttcgc cgtgtactac tgccagcaga ggagcaactg gccccccttc 300

accttcggcc ccggcaccaa ggtggacatc aagaggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct accccagggа ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 32
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (673)..(690)
<223> 胺基酸673至690可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (691)..(705)
<223> 胺基酸691至705可存在或不存在

<400> 32
caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcca cagcatcagc cacgaccacg cctggagctg ggtgaggcag 120

ccccccggcg agggcctgga gtggatcggc ttcatcagct acagcggcat caccaactac 180

aaccccagcc tgcagggcag ggtgaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggagcctg 300

gccaggacca ccgccatgga ctactggggc gagggcaccc tggtgaccgt gagcagcgcc 360

agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420

accgccgccc tgggctgcct ggtgaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgagctgg 480

aacagcggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540

ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca acttcggcac ccagacctac 600

acctgcaacg tggaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaccgt ggagaggaag 660

agctgcgtgg agtgcccccc ctgccccgcc ccccccgtgg ccggc 705

<210> 33
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 33
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagcgtgacc 60

atcacctgcc aggccagcac cgacatcagc agccacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccgagctgct gatctactac ggcagccacc tgctgagcgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatcagcag cctggaggcc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcggccag ggcaacaggc tgccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcga gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 34
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (661)..(672)
<223> 核苷酸661至672可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (673)..(690)
<223> 核苷酸673至690可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (691)..(723)
<223> 核苷酸691至723可存在或不存在

<400> 34
gaggtgcagc tggtggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcaggag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcaggtt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcggc atcagctgga acagcggcag gatcggctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccgagaa cagcctgttc 240

ctgcagatga acggcctgag ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caagggcagg 300

gacagcttcg acatctgggg ccagggcacc atggtgaccg tgagcagcgc cagcaccaag 360

ggccccagcg tgttcccccc ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg caccgccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgagctg gaacagcggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgccccgcc cccgagctgc tgggcggccc cagcgtgttc 720

ctg 723

<210> 35
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 35
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc gtgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gggcatcagc agctggctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagcagcc tggagagcgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccagctacta ctgccagcag gccaacagct tcccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 36
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可存在或不存在

<400> 36
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcaaa ctgctgaaac cgggcggcag cctgaaactg 60

agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc agctttgcga tgagctggtt tcgccagagc 120

ccggaaaaac gcctggaatg ggtggcggaa attagcagcg gcggcagcta tacctattat 180

ccggataccg tgaccggccg ctttaccatt agccgcgata acgcgaaaaa caccctgtat 240

ctggaaatga gcagcctgcg cagcgaagat accgcgatgt attattgcgc gcgcggcctg 300

tggggctatt atgcgctgga ttattggggc cagggcacca gcgtgaccgt gagcagcgcg 360

agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420

accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480

aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540

ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600

atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660

agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720

agcgtgttcc tg 732

<210> 37
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 37
cagattgtgc tgattcagag cccggcgatt atgagcgcga gcccgggcga aaaagtgacc 60

atgacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccgggc 120

agcagcccgc gcctgctgat ttatgatacc agcaacctgg cgagcggcgt gccggtgcgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccagctat agcctgacca ttagccgcat ggaagcggaa 240

gatgcggcga cctattattg ccagcagtgg agcggctatc cgtatacctt tggcggcggc 300

accaaactgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatttt tccgccgagc 360

gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420

cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgaccca tcagggcctg 600

agcagcccgg tgaccaaaag ctttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 38
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (673)..(684)

<223> 核苷酸673至684可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (685)..(702)
<223> 核苷酸685至702可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (703)..(735)
<223> 核苷酸703至735可存在或不存在

<400> 38
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcggctt tagcctgagc aactattatg tgacctgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgggcatt atttatggca gcgatgaaac cgcgtatgcg 180

accagcgcga ttggccgctt taccattagc cgcgataaca gcaaaaacac cctgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgatgatagc 300

agcgattggg atgcgaaatt taacctgtgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcgagcacca aaggcccgag cgtgtttccg ctggcgccga gcagcaaaag caccagcggc 420

ggcaccgcgg cgctgggctg cctggtgaaa gattattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480

tggaacagcg gcgcgctgac cagcggcgtg cataccttтc cggcggtgct gcagagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgccgagca gcagcctggg cacccagacc 600

tatatttgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaacg cgtggaaccg 660

aaaagctgcg ataagaccca cacctgcccc ccctgccccg cccccgagct gctgggcggc 720

cccagcgtgt tcctg 735

<210> 39
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>

<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可存在或不存在

<400> 39
gcgattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgcc aggcgagcca gagcattaac aacgaactga gctggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatcgc gcgagcaccc tggcgagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gatgattttg cgacctatta ttgccagcag ggctatagcc tgcgcaacat tgataacgcg 300

tttggcggcg gcaccaaagt ggaaattaaa cgcaccgtgg cggcgccgag cgtgtttatt 360

tttccgccga gcgatgaaca gctgaaaagc ggcaccgcga gcgtggtgtg cctgctgaac 420

aacttttatc cgcgcgaagc gaaagtgcag tggaaagtgg ataacgcgct gcagagcggc 480

aacagccagg aaagcgtgac cgaacaggat agcaaagata gcacctatag cctgagcagc 540

accctgaccc tgagcaaagc ggattatgaa aaacataaag tgtatgcgtg cgaagtgacc 600

catcagggcc tgagcagccc ggtgaccaaa agctttaacc gcggcgaatg cgaaccgaaa 660

agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720

agcgtgttcc tg 732

<210> 40
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可存在或不存在

<400> 40
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc ccgtttgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcgaaa attagcccgg gcggcagctg gacctattat 180

agcgataccg tgaccggccg ctttaccatt agccgcgata acgcgaaaaa cagcctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgccagctg 300

tggggctatt atgcgctgga tatttggggc cagggcacca ccgtgaccgt gagcagcgcg 360

agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420

accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480

aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540

ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600

atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660

agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720

agcgtgttcc tg 732

<210> 41
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 41
gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgca gcgcgagcat tagcgtgagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccgggc 120

caggcgccgc gcctgctgat ttatgatatg agcaacctgg cgagcggcat tccggcgcgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagcagcct ggaaccggaa 240

gattttgcgg tgtattattg catgcagtgg agcggctatc cgtatacctt tggcggcggc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatttt tccgccgagc 360

gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420

cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgaccca tcagggcctg 600

agcagcccgg tgaccaaaag ctttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 42
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (667)..(693)
<223> 核苷酸667至693可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (694)..(726)
<223> 核苷酸694至726可存在或不存在

<400> 42
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcggctt taactttaac gattatttta tgaactgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcgcag atgcgcaaca aaaactatca gtatggcacc 180

tattatgcgg aaagcctgga aggccgcttt accattagcc gcgatgatag caaaaacagc 240

ctgtatctgc agatgaacag cctgaaaacc gaagataccg cggtgtatta ttgcgcgcgc 300

gaaagctatt atggctttac cagctattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcgagcacca aaggcccgag cgtgtttccg ctggcgccgt gcagccgcag caccagcgaa 420

agcaccgcgg cgctgggctg cctggtgaaa gattattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480

tggaacagcg gcgcgctgac cagcggcgtg cataccttтc cggcggtgct gcagagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgccgagca gcagcctggg caccaaaacc 600

tatacctgca acgtggatca taaaccgagc aacaccaaag tggataaacg cgtggagagc 660

aagtacggcc ccccctgccc cccctgcccc gcccccgagt tcctgggcgg ccccagcgtg 720

ttcctg 726

<210> 43
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 43
gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgcc aggcgagcca ggatattggc attagcctga gctggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttataac gcgaacaacc tggcggatgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgcctgcag cataacagcg cgccgtatac ctttggccag 300

ggcaccaaac tggaaattaa acgcaccgtg gcggcgccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

agcgatgaac agctgaaaag cggcaccgcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420

ccgcgcgaag cgaaagtgca gtggaaagtg gataacgcgc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgagcagcc cggtgaccaa aagctttaac cgcggcgaat gc 642

<210> 44
<211> 741
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<220>
<221> misc
<222> (679)..(690)
<223> 核苷酸679至690可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (691)..(708)
<223> 核苷酸691至708可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (709)..(741)
<223> 核苷酸709至741可存在或不存在

<400> 44
gaagtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagccagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcgg cagcattacc agccgctatt atgcgtggag ctggattcgc 120

cagccgccgg gcaaaggcct ggaatggatt ggcgtgattg attatgatgg cgatacctat 180

tatagcccga gcctgaaaag ccgcgtgagc attagctggg ataccagcaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gaccccggcg ataccgcgg tgtattattg cgcgcgcgat 300

ccggatgtgg tgaccggctt tcattatgat tattggggcc agggcaccat ggtgaccgtg 360

agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgagcag caaaagcacc 420

agcggcggca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480

gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata cctttccggc ggtgctgcag 540

agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600

cagacctata tttgcaacgt gaaccataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaaaaagtg 660

gaaccgaaaa gctgcgataa gacccacacc tgcccccccct gccccgcccc cgagctgctg 720

ggcggcccca gcgtgttcct g 741

<210> 45
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 45
cagagcgcgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggcaccc cgggccagag cgtgaccatt 60

agctgcgcgg gcgcgaacaa cgatattggc acctatgcgt atgtgagctg gtatcagcag 120

ctgccgggca ccgcgccgaa actgatgatt tataaagtga ccacccgcgc gagcggcatt 180

ccggatcgct ttagcggcag caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caggcggaag atgaagcgga ttattattgc gcgagctatc gcaactttaa caacgcggtg 300

tttggcaccg gcaccaaact gaccgtgctg ggccagccga aagcggcgcc gagcgtgacc 360

ctgtttccgc cgagcagcga agaactgcag gcgaacaaag cgaccctggt gtgcctgatt 420

agcgattttt atccgggcgc ggtgaccgtg gcgtggaaag cggatagcag cccggtgaaa 480

gcgggcgtgg aaaccaccac cccgagcaaa cagagcaaca acaaatatgc ggcgagcagc 540

tatctgagcc tgaccccgga acagtggaaa agccatcgca gctatagctg ccaggtgacc 600

catgaaggca gcaccgtgga aaaaaccgtg gcgccgaccg aatgcagc 648

<210> 46
<211> 4513
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 46
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180

atcctctaga actatagcta gtcgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 240

tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 300

tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt 360

tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 420

aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt 480

caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc 540

tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac 600

gttctgcttc actctcccca tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat 660

tttttaatta ttttgtgcag cgatgggggc ggggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg 720

ggcggggcgg ggcgaggggc ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca 780

gagcggcgcg ctccgaaagt ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa 840

aaagcgaagc gcgcggcggg cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc 900

cgccgccgcc tcgcgccgcc cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag 960

cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt 1020

ttcttttctg tggctgcgtg aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg 1080

gagcggctcg gggggtgcgt gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc 1140

gctgcccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt 1200

gcgcgagggg agcgcggccg ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgaggggaa 1260

caaaggctgc gtgcgggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt 1320

cgggctgcaa cccccccctgc acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg 1380

tgcggggctc cgtacggggc gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca 1440

ggtgggggtg ccgggcgggg cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg 1500

cggcggcccc cggagcgccg gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt 1560

atggtaatcg tgcgagaggg cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa 1620

atctgggagg cgccgccgca ccccctctag cggggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg 1680

caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc 1740

tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc 1800

ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc 1860

cttcttcttt ttcctacagc tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt 1920

tggcaaagaa ttcgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct 1980

ggccctggtc accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc 2040

tggcagaagc ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat 2100

gcactgggtc agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa 2160

ctctggccac attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa 2220

tgccaagaac agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta 2280

ctactgtgcc aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg 2340

cacactggtt acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc 2400

cagcagcaag agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt 2460

ccctgagcct gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt 2520

tccagctgtg ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag 2580

ctctagcctg ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa 2640

ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacacctgtc ctccatgtcc 2700

tgctccagaa ctgcttggag gcccttctgt gttcctgttt cctccaaagc ctaaggacac 2760

cctgatgatc agcagaaccc ctgaagtgac ctgtgtggtg gttgatgtgt cccatgagga 2820

cccagaagtg aagttcaatt ggtatgtgga tggggttgaa gtgcacaatg ctaagaccaa 2880

gcctagagag gaacagtaca acagcaccta cagagtggtg tctgtgctga cagtgctgca 2940

tcaggactgg ctgaatggca aagagtacaa gtgcaaagtg tccaacaagg ccctgcctgc 3000

tcctattgag aaaaccatct ccaaggccaa gggccagcca agagaacccc aggtttacac 3060

actgccacct agcagagatg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gcctggttaa 3120

gggcttctac ccctctgaca ttgctgtgga atgggagagc aatggccagc ctgagaacaa 3180

ctacaagaca acccctcctg tgctggactc tgatggctca ttcttcctgt acagcaagct 3240

gactgtggac aagtccagat ggcagcaggg gaatgtgttc agctgctctg tgatgcatga 3300

ggccctgcac aaccactaca cccagaaaag tctgagtctg agccctggca agagaaagag 3360

aagaggctct ggagaaggca gaggctccct gctgacatgt ggggatgttg aagagaatcc 3420

tgggcctatg tataggatgc aactgctcct cctgattgct ctgagcctgg ctcttgtgac 3480

caactctgac atccagatga cacagagccc tagcagcctg tctgcttctg tgggagacag 3540

agtgaccatc acatgcagag ccagccaggg aatcagaaac tacctggcct ggtatcagca 3600

aaagcctggc aaggccccta agctgctgat ctatgcagcc agcacactgc agtcaggggt 3660

gccaagcaga ttttcaggct ctggctctgg cacagacttc accctgacca tttctagcct 3720

gcagcctgag gatgtggcca cctactactg ccagagatac aacagagccc catacacctt 3780

tggacagggc acaaaggtgg aaatcaagag aacagtggct gccccatctg tgttcatctt 3840

cccaccatct gatgaacagc tgaagtctgg cactgcctct gttgtgtgcc tgctgaacaa 3900

cttctaccct agagaagcca aggtgcagtg gaaggttgac aatgccctgc agtctggcaa 3960

tagccaagaa tctgtgacag agcaggactc caaggattcc acctacagcc tgagcagcac 4020

cctgacactg agcaaggctg actatgagaa gcacaaagtg tatgcctgtg aagtgacaca 4080

ccagggactg agcagcccag tgaccaagag cttcaacagg ggagagtgct gataactcga 4140

ggacggggtg aactacgcct gaggatccga tctttttccc tctgccaaaa attatgggga 4200

catcatgaag ccccttgagc atctgacttc tggctaataa aggaaattta ttttcattgc 4260

aatagtgtgt tggaatttttt tgtgtctctc actcggaagc aattcgttga tctgaatttc 4320

gaccacccat aatacccatt accctggtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact 4380

acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg 4440

aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg 4500

agcgagcgcg cag 4513

<210> 47
<211> 4092
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 47
gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgaccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420

ccccccctc cccacccca attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480

tgggggcggg gggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540

gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600

cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660

gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720

cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780

cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840

gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900

tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960

gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020

gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080

gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140

cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acgggggcgtg 1200

gcgcggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcggggcgg 1260

ggccgcctcg ggccgggggag ggctcggggg aggggcgcgg cggcccccgg agcgccggcg 1320

gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380

agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440

cctctagcgg gcgcgggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500

gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560

gggggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620

ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttctttttc ctacagctcc 1680

tgggcaacgt gctggttatt gtgctgtctc atcattttgg caaagaattc gccaccatgt 1740

acagaatgca gctgctgctg ctcattgccc tgtctctggc cctggtcacc aattctgaag 1800

tgcagctggt ggaaagtggt ggtggactgg tgcagcctgg cagaagcctg agactgtctt 1860

gtgctgcctc tggcttcacc tttgatgact atgccatgca ctgggtcaga caggcccctg 1920

gcaaaggact ggaatgggtg tcagccatca cctggaactc tggccacatt gactatgctg 1980

actctgtgga aggcagattc accatcagca gagacaatgc caagaacagc ctgtacctgc 2040

agatgaactc cctgagagct gaggacacag cagtgtacta ctgtgccaag gtgtcctacc 2100

tgagcacagc cagcagcctg gattattggg gccagggcac actggttaca gtgtcctctg 2160

ccagcacaaa gggcccctct gtttttccac tggctcccag cagcaagagc accagtggtg 2220

gaacagctgc cctgggctgt ctggtcaagg attacttccc tgagcctgtg acagtgtctt 2280

ggaactcagg ggctctgacc tctggggtgc acacatttcc agctgtgctg cagtcctctg 2340

gcctgtactc tctgtcctct gtggtcacag tgcctagctc tagcctgggc acccagacct 2400

acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag gtggaaccca 2460

agagctgtga caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaactg cttggaggcc 2520

cttctgtgtt cctgtttcct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc agaacccctg 2580

aagtgacctg tgtggtggtt gatgtgtccc atgaggaccc agaagtgaag ttcaattggt 2640

atgtggatgg ggttgaagtg cacaatgcta agaccaagcc tagagaggaa cagtacaaca 2700

gcacctacag agtggtgtct gtgctgacag tgctgcatca ggactggctg aatggcaaag 2760

agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tattgagaaa accatctcca 2820

aggccaaggg ccagccaaga gaaccccagg tttacacact gccacctagc agagatgagc 2880

tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgcc tggttaaggg cttctacccc tctgacattg 2940

ctgtggaatg ggagagcaat ggccagcctg agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc 3000

tggactctga tggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac tgtggacaag tccagatggc 3060

agcaggggaa tgtgttcagc tgctctgtga tgcatgaggc cctgcacaac cactacaccc 3120

agaaaagtct gagtctgagc cctggcaaga gaaagagaag aggctctgga gaaggcagag 3180

gctccctgct gacatgtggg gatgttgaag agaatcctgg gcctatgtat aggatgcaac 3240

tgctcctcct gattgctctg agcctggctc ttgtgaccaa ctctgacatc cagatgacac 3300

agagccctag cagcctgtct gcttctgtgg gagacagagt gaccatcaca tgcagagcca 3360

gccagggaat cagaaactac ctggcctggt atcagcaaaa gcctggcaag gcccctaagc 3420

tgctgatcta tgcagccagc acactgcagt caggggtgcc aagcagattt tcaggctctg 3480

gctctggcac agacttcacc ctgaccattt ctagcctgca gcctgaggat gtggccacct 3540

actactgcca gagatacaac agagccccat acacctttgg acagggcaca aaggtggaaa 3600

tcaagagaac agtggctgcc ccatctgtgt tcatcttccc accatctgat gaacagctga 3660

agtctggcac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccctaga gaagccaagg 3720

tgcagtggaa ggttgacaat gccctgcagt ctggcaatag ccaagaatct gtgacagagc 3780

aggactccaa ggattccacc tacagcctga gcagcaccct gacactgagc aaggctgact 3840

atgagaagca caaagtgtat gcctgtgaag tgacacacca gggactgagc agcccagtga 3900

ccaagagctt caacaggggga gagtgctgat aactcgagga cggggtgaac tacgcctgag 3960

gatccgatct ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcatc 4020

tgacttctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 4080

gtctctcact cg 4092

<210> 48

<211> 2193
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 48
atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60

gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 120

tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 180

cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 240

gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 360

tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 420

tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 480

ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 540

tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 600

tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 660

acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 720

cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc ctgctccaga actgcttgga 780

ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 840

cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg acccagaagt gaagttcaat 900

tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagtac 960

aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc atcaggactg gctgaatggc 1020

aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg ctcctattga gaaaaccatc 1080

tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca cactgccacc tagcagagat 1140

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta agggcttcta ccctctgac 1200

attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca actacaagac aacccctcct 1260

gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc tgactgtgga caagtccaga 1320

tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg aggccctgca caaccactac 1380

acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aagagaaaga gaagaggctc tggagaaggc 1440

agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat gtataggatg 1500

caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga catccagatg 1560

acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat cacatgcaga 1620

gccagccagg gaatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc aaaagcctgg caaggccccc 1680

aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagtcagggg tgccaagcag attttcaggc 1740

tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga ggatgtggcc 1800

acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg cacaaaggtg 1860

gaaatcaaga gaacagtggc tgccccatct gtgttcatct tcccaccatc tgatgaacag 1920

ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc tagagaagcc 1980

aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtctggca atagccaaga atctgtgaca 2040

gagcaggact ccaaggattc cacctacagc ctgagcagca ccctgacact gagcaaggct 2100

gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgacac accagggact gagcagccca 2160

gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tga 2193

<210> 49
<211> 3844
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 49
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180

atcctctaga actatagcta gtcgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 240

tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 300

tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt 360

tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 420

aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt 480

caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc 540

tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac 600

gttctgcttc actctcccca tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat 660

tttttaatta ttttgtgcag cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgc cgccaggcgg 720

ggcggggcgg ggcgaggggc ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca 780

gagcggcgcg ctccgaaagt ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa 840

aaagcgaagc gcgcggcggg cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc 900

cgccgccgcc tcgcgccgcc cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag 960

cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt 1020

ttcttttctg tggctgcgtg aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg 1080

gagcggctcg gggggtgcgt gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc 1140

gctgcccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt 1200

gcgcgagggg agcgcggccg ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgaggggaa 1260

caaaggctgc gtgcgggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt 1320

cgggctgcaa cccccccctgc acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg 1380

tgcggggctc cgtacggggc gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca 1440

ggtgggggtg ccgggcgggg cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg 1500

cggcggcccc cggagcgccg gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt 1560

atggtaatcg tgcgagaggg cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa 1620

atctgggagg cgccgccgca cccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg 1680

caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc 1740

tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc 1800

ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc 1860

cttcttcttt ttcctacagc tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt 1920

tggcaaagaa ttcgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct 1980

ggccctggtc accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc 2040

tggcagaagc ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat 2100

gcactgggtc agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa 2160

ctctggccac attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa 2220

tgccaagaac agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta 2280

ctactgtgcc aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg 2340

cacactggtt acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc 2400

cagcagcaag agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt 2460

ccctgagcct gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt 2520

tccagctgtg ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag 2580

ctctagcctg ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa 2640

ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacagaaaga gaagaggctc 2700

tggagaaggc agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat 2760

gtataggatg caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga 2820

catccagatg acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat 2880

cacatgcaga gccagccagg gcatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc agaagccagg 2940

caaggccccc aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagagtgggg tgccaagcag 3000

attttcaggc tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga 3060

ggatgtggcc acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg 3120

cacaaaggtg gaaatcaaga gaacagttgc agcaccctca gttttcatct tccccccctc 3180

agatgaacag ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc 3240

cagagaagcc aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtcaggca acagccaaga 3300

atctgtgact gaacaggatt ccaaggatag cacctacagc ctgagcagca ccctgacact 3360

gagcaaggct gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgaccc accagggact 3420

gagcagccca gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataactcg aggacggggt 3480

gaactacgcc tgaggatccg atctttttcc ctctgccaaa aattatgggg acatcatgaa 3540

gccccttgag catctgactt ctggctaata aaggaaattt attttcattg caatagtgtg 3600

ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag caattcgttg atctgaattt cgaccaccca 3660

taatacccat taccctggta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac tacaaggaac 3720

ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc 3780

gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc 3840

gcag 3844

<210> 50
<211> 3423
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 50
gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagggа 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgccccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420

ccccccccctc cccacccccа attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480

tgggggcggg ggggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540

gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600

cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660

gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720

cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780

cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840

gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900

tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960

gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020

gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080

gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140

cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acggggcgtg 1200

gcgcgggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcgggggcgg 1260

ggccgcctcg ggccgggggag ggctcgggggg aggggcgcgg cggccccccgg agcgccggcg 1320

gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380

agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440

cctctagcgg gcgcgggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500

gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560

gggggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620

ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttcttttttc ctacagctcc 1680

tgggcaacgt gctggttatt gtgctgtctc atcattttgg caaagaattc gccaccatgt 1740

acagaatgca gctgctgctg ctcattgccc tgtctctggc cctggtcacc aattctgaag 1800

tgcagctggt ggaaagtggt ggtggactgg tgcagcctgg cagaagcctg agactgtctt 1860

gtgctgcctc tggcttcacc tttgatgact atgccatgca ctgggtcaga caggcccctg 1920

gcaaaggact ggaatgggtg tcagccatca cctggaactc tggccacatt gactatgctg 1980

actctgtgga aggcagattc accatcagca gagacaatgc caagaacagc ctgtacctgc 2040

agatgaactc cctgagagct gaggacacag cagtgtacta ctgtgccaag gtgtcctacc 2100

tgagcacagc cagcagcctg gattattggg gccagggcac actggttaca gtgtcctctg 2160

ccagcacaaa gggcccctct gtttttccac tggctcccag cagcaagagc accagtggtg 2220

gaacagctgc cctgggctgt ctggtcaagg attacttccc tgagcctgtg acagtgtctt 2280

ggaactcagg ggctctgacc tctggggtgc acacatttcc agctgtgctg cagtcctctg 2340

gcctgtactc tctgtcctct gtggtcacag tgcctagctc tagcctgggc acccagacct 2400

acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag gtggaaccca 2460

agagctgtga caagacccac agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga ggctccctgc 2520

tgacatgtgg ggatgttgaa gagaatcctg ggcctatgta taggatgcaa ctgctcctcc 2580

tgattgctct gagcctggct cttgtgacca actctgacat ccagatgaca cagagcccta 2640

gcagcctgtc tgcttctgtg ggagacagag tgaccatcac atgcagagcc agccagggca 2700

tcagaaacta cctggcctgg tatcagcaga agccaggcaa ggcccctaag ctgctgatct 2760

atgcagccag cacactgcag agtggggtgc caagcagatt ttcaggctct ggctctggca 2820

cagacttcac cctgaccatt tctagcctgc agcctgagga tgtggccacc tactactgcc 2880

agagatacaa cagagcccca tacacctttg gacagggcac aaaggtggaa atcaagagaa 2940

cagttgcagc accctcagtt ttcatcttcc ccccctcaga tgaacagctg aagtctggca 3000

ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaacaact tctaccccag agaagccaag gtgcagtgga 3060

aggttgacaa tgccctgcag tcaggcaaca gccaagaatc tgtgactgaa caggattcca 3120

aggatagcac ctacagcctg agcagcaccc tgacactgag caaggctgac tatgagaagc 3180

acaaagtgta tgcctgtgaa gtgacccacc agggactgag cagcccagtg accaagagct 3240

tcaacagggg agagtgctga taactcgagg acggggtgaa ctacgcctga ggatccgatc 3300

tttttccctc tgccaaaaat tatggggaca tcatgaagcc ccttgagcat ctgacttctg 3360

gctaataaag gaaatttatt ttcattgcaa tagtgtgttg gaatttttttg tgtctctcac 3420

tcg 3423

<210> 51

<211> 1524
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 51
atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60

gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 120

tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 180

cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 240

gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 360

tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 420

tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 480

ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 540

tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 600

tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 660

acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 720

cccaagagct gtgacaagac ccacagaaag agaagaggct ctggagaagg cagaggctcc 780

ctgctgacat gtggggatgt tgaagagaat cctgggccta tgtataggat gcaactgctc 840

ctcctgattg ctctgagcct ggctcttgtg accaactctg acatccagat gacacagagc 900

cctagcagcc tgtctgcttc tgtgggagac agagtgacca tcacatgcag agccagccag 960

ggcatcagaa actacctggc ctggtatcag cagaagccag gcaaggcccc taagctgctg 1020

atctatgcag ccagcacact gcagagtggg gtgccaagca gattttcagg ctctggctct 1080

ggcacagact tcaccctgac catttctagc ctgcagcctg aggatgtggc cacctactac 1140

tgccagagat acaacagagc cccatacacc tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaag 1200

agaacagttg cagcaccctc agttttcatc ttcccccccct cagatgaaca gctgaagtct 1260

ggcactgcct ctgttgtgtg cctgctgaac aacttctacc ccagagaagc caaggtgcag 1320

tggaaggttg acaatgccct gcagtcaggc aacagccaag aatctgtgac tgaacaggat 1380

tccaaggata gcacctacag cctgagcagc accctgacac tgagcaaggc tgactatgag 1440

aagcacaaag tgtatgcctg tgaagtgacc caccagggac tgagcagccc agtgaccaag 1500

agcttcaaca ggggagagtg ctga 1524

<210> 52
<211> 3159
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 52
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180

atcctctaga gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg 240

cggccccttg gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg 300

gattgtcttt ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg 360

atttagcctg gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa 420

ccctcgacag ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca 480

agggccaggt gagtatctca gggatccaga catggggata tgggaggtgc ctctgatccc 540

agggctcact gtgggtctct ctgttcacag gttgaattcg ccaccatgta cagaatgcag 600

ctgctgctgc tcattgccct gtctctggcc ctggtcacca attctgaagt gcagctggtg 660

gaaagtggtg gtggactggt gcagcctggc agaagcctga gactgtcttg tgctgcctct 720

ggcttcacct ttgatgacta tgccatgcac tgggtcagac aggccccctgg caaaggactg 780

gaatgggtgt cagccatcac ctggaactct ggccacattg actatgctga ctctgtggaa 840

ggcagattca ccatcagcag agacaatgcc aagaacagcc tgtacctgca gatgaactcc 900

ctgagagctg aggacacagc agtgtactac tgtgccaagg tgtcctacct gagcacagcc 960

agcagcctgg attattgggg ccagggcaca ctggttacag tgtcctctgc cagcacaaag 1020

ggcccctctg tttttccact ggctcccagc agcaagagca ccagtggtgg aacagctgcc 1080

ctgggctgtc tggtcaagga ttacttccct gagcctgtga cagtgtcttg gaactcaggg 1140

gctctgacct ctggggtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctctgg cctgtactct 1200

ctgtcctctg tggtcacagt gcctagctct agcctgggca cccagaccta catctgcaat 1260

gtgaaccaca agcctagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgtgac 1320

aagacccaca cctgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc ttggaggccc ttctgtgttc 1380

ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 1440

gtggtggttg atgtgtccca tgaggaccca gaagtgaagt tcaattggta tgtggatggg 1500

gttgaagtgc acaatgctaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 1560

gtggtgtctg tgctgacagt gctgcatcag gactggctga atggcaaaga gtacaagtgc 1620

aaagtgtcca acaaggccct gcctgctcct attgagaaaa ccatctccaa ggccaagggc 1680

cagccaagag aaccccaggt ttacacactg ccacctagca gagatgagct gaccaagaac 1740

caggtgtccc tgacctgcct ggttaagggc ttctaccccc ctgacattgc tgtggaatgg 1800

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagacaaccc ctcctgtgct ggactctgat 1860

ggctcattct tcctgtacag caagctgact gtggacaagt ccagatggca gcaggggaat 1920

gtgttcagct gctctgtgat gcatgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaaaagtctg 1980

agtctgagcc ctggcaagag aaagagaaga ggctctggag aaggcagagg ctccctgctg 2040

acatgtgggg atgttgaaga gaatcctggg cctatgtata ggatgcaact gctcctcctg 2100

attgctctga gcctggctct tgtgaccaac tctgacatcc agatgacaca gagccctagc 2160

agcctgtctg cttctgtggg agacagagtg accatcacat gcagagccag ccagggaatc 2220

agaaactacc tggcctggta tcagcaaaag cctggcaagg cccctaagct gctgatctat 2280

gcagccagca cactgcagtc aggggtgcca agcagatttt caggctctgg ctctggcaca 2340

gacttcaccc tgaccatttc tagcctgcag cctgaggatg tggccaccta ctactgccag 2400

agatacaaca gagccccata cacctttgga cagggcacaa aggtggaaat caagagaaca 2460

gtggctgccc catctgtgtt catcttccca ccatctgatg aacagctgaa gtctggcact 2520

gcctctgttg tgtgcctgct gaacaacttc taccctagag aagccaaggt gcagtggaag 2580

gttgacaatg ccctgcagtc tggcaatagc caagaatctg tgacagagca ggactccaag 2640

gattccacct acagcctgag cagcaccctg acactgagca aggctgacta tgagaagcac 2700

aaagtgtatg cctgtgaagt gacacaccag ggactgagca gcccagtgac caagagcttc 2760

aacaggggag agtgctgata actcgaggac ggggtgaact acgcctgagg atccgatctt 2820

tttccctctg ccaaaaatta tggggacatc atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc 2880

taataaagga aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga atttttttgtg tctctcactc 2940

ggaagcaatt cgttgatctg aatttcgacc acccataata cccattaccc tggtagataa 3000

gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc 3060

ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg 3120

ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcag 3159

<210> 53
<211> 2751
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 53
gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60

gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120

ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180

gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa ccctcgacag 240

ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca agggccaggt 300

gagtatctca gggatccaga catggggata tgggaggtgc ctctgatccc agggctcact 360

gtgggtctct ctgttcacag gttgaattcg ccaccatgta cagaatgcag ctgctgctgc 420

tcattgccct gtctctggcc ctggtcacca attctgaagt gcagctggtg gaaagtggtg 480

gtggactggt gcagcctggc agaagcctga gactgtcttg tgctgcctct ggcttcacct 540

ttgatgacta tgccatgcac tgggtcagac aggcccctgg caaaggactg gaatgggtgt 600

cagccatcac ctggaactct ggccacattg actatgctga ctctgtggaa ggcagattca 660

ccatcagcag agacaatgcc aagaacagcc tgtacctgca gatgaactcc ctgagagctg 720

aggacacagc agtgtactac tgtgccaagg tgtcctacct gagcacagcc agcagcctgg 780

attattgggg ccagggcaca ctggttacag tgtcctctgc cagcacaaag ggcccctctg 840

tttttccact ggctcccagc agcaagagca ccagtggtgg aacagctgcc ctgggctgtc 900

tggtcaagga ttacttcccc gagcctgtga cagtgtcttg gaactcaggg gctctgacct 960

ctggggtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctctgg cctgtactct ctgtcctctg 1020

tggtcacagt gcctagctct agcctgggca cccagaccta catctgcaat gtgaaccaca 1080

agcctagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgtgac aagacccaca 1140

cctgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc ttggaggccc ttctgtgttc ctgtttcctc 1200

caaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt gtggtggttg 1260

atgtgtccca tgaggaccca gaagtgaagt tcaattggta tgtggatggg gttgaagtgc 1320

acaatgctaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga gtggtgtctg 1380

tgctgacagt gctgcatcag gactggctga atggcaaaga gtacaagtgc aaagtgtcca 1440

acaaggccct gcctgctcct attgagaaaa ccatctccaa ggccaagggc cagccaagag 1500

aaccccaggt ttacacactg ccacctagca gagatgagct gaccaagaac caggtgtccc 1560

tgacctgcct ggttaagggc ttctaccccc ctgacattgc tgtggaatgg gagagcaatg 1620

gccagcctga gaacaactac aagacaaccc ctcctgtgct ggactctgat ggctcattct 1680

tcctgtacag caagctgact gtggacaagt ccagatggca gcaggggaat gtgttcagct 1740

gctctgtgat gcatgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaaaagtctg agtctgagcc 1800

ctggcaagag aaagagaaga ggctctggag aaggcagagg ctccctgctg acatgtgggg 1860

atgttgaaga gaatcctggg cctatgtata ggatgcaact gctcctcctg attgctctga 1920

gcctggctct tgtgaccaac tctgacatcc agatgacaca gagccctagc agcctgtctg 1980

cttctgtggg agacagagtg accatcacat gcagagccag ccagggaatc agaaactacc 2040

tggcctggta tcagcaaaag cctggcaagg cccctaagct gctgatctat gcagccagca 2100

cactgcagtc aggggtgcca agcagatttt caggctctgg ctctggcaca gacttcaccc 2160

tgaccatttc tagcctgcag cctgaggatg tggccaccta ctactgccag agatacaaca 2220

gagccccata cacctttgga cagggcacaa aggtggaaat caagagaaca gtggctgccc 2280

catctgtgtt catcttccca ccatctgatg aacagctgaa gtctggcact gcctctgttg 2340

tgtgcctgct gaacaacttc taccctagag aagccaaggt gcagtggaag gttgacaatg 2400

ccctgcagtc tggcaatagc caagaatctg tgacagagca ggactccaag gattccacct 2460

acagcctgag cagcaccctg acactgagca aggctgacta tgagaagcac aaagtgtatg 2520

cctgtgaagt gacacaccag ggactgagca gcccagtgac caagagcttc aacaggggag 2580

agtgctgata actcgaggac ggggtgaact acgcctgagg atccgatctt tttccctctg 2640

ccaaaaatta tggggacatc atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc taataaagga 2700

aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga atttttttgtg tctctcactc g 2751

<210> 54
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 54
gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 60

tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 180

gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 300

tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 360

tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 420

ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 480

tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 540

tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 600

acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660

cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc ctgctccaga actgcttgga 720

ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780

cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg acccagaagt gaagttcaat 840

tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagtac 900

aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc atcaggactg gctgaatggc 960

aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg ctcctattga gaaaaccatc 1020

tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca cactgccacc tagcagagat 1080

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta agggcttcta ccccctctgac 1140

attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca actacaagac aacccctcct 1200

gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc tgactgtgga caagtccaga 1260

tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aag 1353

<210> 55
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 55
gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 60

tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 180

gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 300

tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 360

tct 363

<210> 56
<211> 294
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 56
gccagcacaa agggcccctc tgtttttcca ctggctccca gcagcaagag caccagtggt 60

ggaacagctg ccctgggctg tctggtcaag gattacttcc ctgagcctgt gacagtgtct 120

tggaactcag gggctctgac ctctggggtg cacacatttc cagctgtgct gcagtcctct 180

ggcctgtact ctctgtcctc tgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 240

tacatctgca atgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagaa ggtg 294

<210> 57
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 57
gctccagaac tgcttggagg cccttctgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 60

ctgatgatca gcagaacccc tgaagtgacc tgtgtggtgg ttgatgtgtc ccatgaggac 120

ccagaagtga agttcaattg gtatgtggat ggggttgaag tgcacaatgc taagaccaag 180

cctagagagg aacagtacaa cagcacctac agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcat 240

caggactggc tgaatggcaa agagtacaag tgcaaagtgt ccaacaaggc cctgcctgct 300

cctattgaga aaaccatctc caaggccaag ggccagccaa gagaacccca ggtttacaca 360

ctgccaccta gcagagatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggttaag 420

ggcttctacc cctctgacat tgctgtggaa tgggagagca atggccagcc tgagaacaac 480

tacaagacaa cccctcctgt gctggactct gatggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

actgtggaca agtccagatg gcagcagggg aatgtgttca gctgctctgt gatgcatgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaaaagt ctgagtctga gccctggcaa g 651

<210> 58
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 58
gctccagaac tgcttggagg cccttctgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 60

ctgatgatca gcagaacccc tgaagtgacc tgtgtggtgg ttgatgtgtc ccatgaggac 120

ccagaagtga agttcaattg gtatgtggat ggggttgaag tgcacaatgc taagaccaag 180

cctagagagg aacagtacaa cagcacctac agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcat 240

caggactggc tgaatggcaa agagtacaag tgcaaagtgt ccaacaaggc cctgcctgct 300

cctattgaga aaaccatctc caaggccaag ggccagccaa gagaacccca ggtttacaca 360

ctgccaccta gcagagatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggttaag 420

ggcttctacc cctctgacat tgctgtggaa tgggagagca atggccagcc tgagaacaac 480

tacaagacaa cccctcctgt gctggactct gatggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

actgtggaca agtccagatg gcagcagggg aatgtgttca gctgctctgt gatgcatgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaaaagt ctgagtctga gccctggcaa g 651

<210> 59
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 59
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgctt ctgtgggaga cagagtgacc 60

atcacatgca gagccagcca gggaatcaga aactacctgg cctggtatca gcaaaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgca gccagcacac tgcagtcagg ggtgccaagc 180

agattttcag gctctggctc tggcacagac ttcaccctga ccatttctag cctgcagcct 240

gaggatgtgg ccacctacta ctgccagaga tacaacagag ccccatacac ctttggacag 300

ggcacaaagg tggaaatcaa g 321

<210> 60
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 60
agaacagttg cagcaccctc agttttcatc ttcccccccc cagatgaaca gctgaagtct 60

ggcactgcct ctgttgtgtg cctgctgaac aacttctacc ccagagaagc caaggtgcag 120

tggaaggttg acaatgccct gcagtcaggc aacagccaag aatctgtgac tgaacaggat 180

tccaaggata gcacctacag cctgagcagc accctgacac tgagcaaggc tgactatgag 240

aagcacaaag tgtatgcctg tgaagtgacc caccagggac tgagcagccc agtgaccaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ctga 324

<210> 61
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 61

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 62

<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 62

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1               5                  10                  15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            20                  25                  30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        35                  40                  45

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    50                  55                  60

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65                  70                  75                  80

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                85                  90                  95

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            100                 105                 110

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        115                 120                 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
145                 150                 155                 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
```

165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 63
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 63

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
195 200 205

<210> 64
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 64

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 65
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 65

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 66
<211> 205
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 66

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1               5                  10                  15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            20                  25                  30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        35                  40                  45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    50                  55                  60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65                  70                  75                  80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                85                  90                  95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            100                 105                 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        115                 120                 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145                 150                 155                 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                165                 170                 175
```

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 67
<211> 203
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 67

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200

<210> 68
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 68

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 69
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 69

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        35                  40                  45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    50                  55                  60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65                  70                  75                  80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                85                  90                  95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            100                 105                 110

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        115                 120                 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145                 150                 155                 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                165                 170                 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            180                 185                 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        195                 200                 205
```

<210> 70
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 70

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 71
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體片段

<400> 71

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
195 200 205

<210> 72
<211> 204
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：抗體片段

<400> 72

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
195 200

<210> 73
<211> 1725
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 73

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Ala Cys
1 5 10 15

Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Thr

35 40 45

Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Ala
50 55 60

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Gly Cys Gly Thr Thr
65 70 75 80

Ala Cys Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala
85 90 95

Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
100 105 110

Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys
115 120 125

Cys Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala
130 135 140

Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Cys
145 150 155 160

Cys Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala
165 170 175

Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys
180 185 190

Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Ala
195 200 205

Thr Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys
210 215 220

Cys Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Thr Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys
245 250 255

Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Thr Thr
260 265 270

Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Ala
275 280 285

Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala
290 295 300

Thr Thr Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Gly
305 310 315 320

Ala Cys Cys Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Cys
325 330 335

Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr
340 345 350

Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Cys
355 360 365

Gly Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala Thr Gly Gly Thr Cys Gly
370 375 380

Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Thr
385 390 395 400

Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys
405 410 415

Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys
420 425 430

Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Ala

435 440 445

Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala Ala
450 455 460

Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala
465 470 475 480

Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Ala
500 505 510

Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly
530 535 540

Gly Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr
545 550 555 560

Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Thr Cys
565 570 575

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly
580 585 590

Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly
595 600 605

Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys
610 615 620

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala
625 630 635 640

Gly Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly
645 650 655

Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys
660 665 670

Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Thr
675 680 685

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys
690 695 700

Gly Cys Cys Thr Cys Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys
705 710 715 720

Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Cys
725 730 735

Cys Gly Cys Gly Thr Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly
740 745 750

Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly
755 760 765

Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly
770 775 780

Cys Thr Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Gly Cys Gly Cys Thr Thr Gly
785 790 795 800

Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly
805 810 815

Thr Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr
820 825 830

Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Gly

835 840 845

Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys
850 855 860

Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly
865 870 875 880

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly
885 890 895

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly
900 905 910

Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Gly Thr Gly
915 920 925

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys
930 935 940

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys Thr
945 950 955 960

Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly
965 970 975

Gly Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys
980 985 990

Ala Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
995 1000 1005

Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly
1010 1015 1020

Gly Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys Gly Gly Thr Gly Cys Gly
1025 1030 1035

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Gly Ala Gly Gly
1040 1045 1050

Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Gly
1055 1060 1065

Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly
1070 1075 1080

Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly
1085 1090 1095

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Thr
1100 1105 1110

Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys
1115 1120 1125

Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys
1130 1135 1140

Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Thr Thr Gly Cys Thr Gly
1145 1150 1155

Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr
1160 1165 1170

Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
1175 1180 1185

Gly Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys Gly
1190 1195 1200

Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys
1205 1210 1215

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys

1220 1225 1230

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Cys
1235 1240 1245

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys
1250 1255 1260

Cys Gly Cys Cys Thr Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly
1265 1270 1275

Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
1280 1285 1290

Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys
1295 1300 1305

Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr
1310 1315 1320

Gly Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala
1325 1330 1335

Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys
1340 1345 1350

Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Cys Gly Thr
1355 1360 1365

Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Cys Ala Gly Gly
1370 1375 1380

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Cys Cys
1385 1390 1395

Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys
1400 1405 1410

Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys
1415 1420 1425

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr
1430 1435 1440

Cys Thr Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly
1445 1450 1455

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Cys Gly
1460 1465 1470

Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala
1475 1480 1485

Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys
1490 1495 1500

Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys
1505 1510 1515

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys
1520 1525 1530

Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys
1535 1540 1545

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly
1550 1555 1560

Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys
1565 1570 1575

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly Gly Gly Cys Ala
1580 1585 1590

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Thr

1595 1600 1605

Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly
1610 1615 1620

Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr
1625 1630 1635

Cys Thr Gly Cys Thr Ala Ala Cys Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys
1640 1645 1650

Ala Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr
1655 1660 1665

Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly
1670 1675 1680

Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Thr Ala
1685 1690 1695

Thr Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys
1700 1705 1710

Ala Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly
1715 1720 1725

<210> 74
<211> 1676
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 74
gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420

ccccccccctc cccaccccca attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480

tgggggcggg gggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540

gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600

cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660

gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720

cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780

cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840

gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900

tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960

gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020

gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080

gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140

cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acggggcgtg 1200

gcgcggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcgggggcgg 1260

ggccgcctcg ggccgggggag ggctcgggggg agggggcgcgg cggccccccgg agcgccggcg 1320

gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380

agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440

cctctagcgg gcgcgggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500

gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560

gggggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620

ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttctttttc ctacag 1676

<210> 75
<211> 251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 75
atggaggcgg tactatgtag atgagaattc aggagcaaac tgggaaaagc aactgcttcc 60

aaatatttgt gatttttaca gtgtagtttt ggaaaaactc ttagcctacc aattcttcta 120

agtgttttaa aatgtgggag ccagtacaca tgaagttata gagtgtttta atgaggctta 180

aatatttacc gtaactatga aatgctacgc atatcatgct gttcaggctc cgtggccacg 240

caactcatac t 251

<210> 76
<211> 212
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 76
gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa 60

cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc 120

gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc 180

tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac ag 212

<210> 77
<211> 295
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 77
gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60

gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120

ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180

gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa ccctcgacag 240

ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca agggc 295

<210> 78
<211> 127
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；聚A

<400> 78
gatctttttc cctctgccaa aaattatggg gacatcatga agcccccttga gcatctgact 60

tctggctaat aaaggaaatt tattttcatt gcaatagtgt gttggaattt tttgtgtctc 120

tcactcg 127

<210> 79
<211> 133
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；嵌合內含子

<400> 79
gtaagtatca aggttacaag acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60

cagagaagac tcttgcgttt ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc 120

tttctctcca cag 133

<210> 80
<211> 82
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；內含子

<400> 80

gtgagtatct cagggatcca gacatgggga tatgggaggt gcctctgatc ccagggctca 60

ctgtgggtct ctctgttcac ag 82

<210> 81
<211> 130
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；ITR

<400> 81
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttcct 130

<210> 82
<211> 106
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；ITR

<400> 82
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtgg 106

<210> 83
<211> 143
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；ITR

<400> 83
gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc 60

gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga 120

gcgcgcagag agggagtggc caa 143

<210> 84
<211> 110
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；ITR

<400> 84
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag 110

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 85

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser
20

<210> 86
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號序列

<400> 86
atgtatagga tgcaactgct cctcctgatt gctctgagcc tggctcttgt gaccaactct 60

<210> 87
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 87

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala
20 25

<210> 88
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 88

Met Glu Arg Ala Ala Pro Ser Arg Arg Val Pro Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Gly Gly Leu Ala Leu Leu Ala Ala Gly Val Asp Ala
20 25

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 89

Met Ala Pro Leu Arg Pro Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala Trp Val
1 5 10 15

Ala Leu Ala

<210> 90

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 90

Met Arg Leu Leu Ala Lys Ile Ile Cys Leu Met Leu Trp Ala Ile Cys
1 5 10 15

Val Ala

<210> 91
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 91

Met Arg Leu Leu Ala Phe Leu Ser Leu Leu Ala Leu Val Leu Gln Glu
1 5 10 15

Thr Gly Thr

<210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 92

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 93
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 93

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

Phe Gly

<210> 94
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 94

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser
20

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 95

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10 15

<210> 96
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 96

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 97
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 97

Met Pro Ser Ser Val Ser Trp Gly Ile Leu Leu Leu Ala Gly Leu Cys
1 5 10 15

Cys Leu Val Pro Val Ser Leu Ala
20

<210> 98
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 98

Met Lys Ala Ala Val Leu Thr Leu Ala Val Leu Phe Leu Thr Gly Ser

1 5 10 15

Gln Ala

<210> 99
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 99

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

Glu Gly

<210> 100
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 100

Met Asp Pro Pro Arg Pro Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Gly Ala Arg Ala
20 25

<210> 101
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 101

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys
20 25

<210> 102
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 102

Met Gly Pro Leu Met Val Leu Phe Cys Leu Leu Phe Leu Tyr Pro Gly
1 5 10 15

Leu Ala Asp Ser
20

<210> 103
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 103

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

Gly Gly

<210> 104
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 104

Met Leu Leu Leu Phe Ser Val Ile Leu Ile Ser Trp Val Ser Thr Val
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 105
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 105

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

Ala Trp Thr

<210> 106
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 106

Met Lys Arg Met Val Ser Trp Ser Phe His Lys Leu Lys Thr Met Lys
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Val Phe Leu Val Lys Ser
20 25 30

<210> 107
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 107

Met Ser Trp Ser Leu His Pro Arg Asn Leu Ile Leu Tyr Phe Tyr Ala
1 5 10 15

Leu Leu Phe Leu Ser Ser Thr Cys Val Ala
20 25

<210> 108
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 108

Met Lys Ser Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Ala Gln Leu Trp Gly Cys
1 5 10 15

His Ser

<210> 109
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 109

Met Ala Arg Val Leu Gly Ala Pro Val Ala Leu Gly Leu Trp Ser Leu
1 5 10 15

Cys Trp Ser Leu Ala Ile Ala
20

<210> 110
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 110

Met Lys Leu Ile Thr Ile Leu Phe Leu Cys Ser Arg Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Leu Thr

<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 111

Met Ser Leu Phe Pro Ser Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ser Met Val Ala
1 5 10 15

Ala Ser Tyr Ser
20

<210> 112
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 112

Met Glu His Lys Glu Val Val Leu Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ser
1 5 10 15

Gly Gln Gly

<210> 113
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 113

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

Ala Leu Cys Ser Leu Val His Ser
20

<210> 114
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 114

Met Ile Ser Arg Met Glu Lys Met Thr Met Met Met Lys Ile Leu Ile
1 5 10 15

Met Phe Ala Leu Gly Met Asn Tyr Trp Ser Cys Ser Gly
20 25

<210> 115
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 115

Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val
1 5 10 15

Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys
20 25 30

<210> 116
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 116

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

Cys Leu Ala

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 117

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

Ala

<210> 118

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 118

Met Phe Ser Phe Val Asp Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Thr His Gly
20

<210> 119
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 119

Met Lys Leu Val Phe Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu Gly Leu
1 5 10 15

Cys Leu Ala

<210> 120
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 120

Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly

20

<210> 121
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 121

Met Ser Leu Ser Ala Phe Thr Leu Phe Leu Ala Leu Ile Gly Gly Thr
1 5 10 15

Ser Gly

<210> 122
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 122

Met Ala Pro His Arg Pro Ala Pro Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu
1 5 10 15

Ala Leu Cys Ala Leu Ser Leu Pro Val Arg Ala
20 25

<210> 123
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 123

Met Trp Ala Thr Leu Pro Leu Leu Cys Ala Gly Ala Trp Leu Leu Gly

1 5 10 15

Val Pro Val Cys Gly Ala
20

<210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 124

Met Gln Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ile Gly Ala Leu Leu Gly His
1 5 10 15

Ser Ser Cys

<210> 125
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 125

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

Val Phe Gly Glu Gly Ser Ala
20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 126

Met Gln Pro Ser Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ala
20

<210> 127
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 127

Met Ala Pro Phe Glu Pro Leu Ala Ser Gly Ile Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Ile Ala Pro Ser Arg Ala
20

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 128

Gly Ser Gly
1

<210> 129
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 129

Arg Lys Arg Arg
1

<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 130

Arg Arg Arg Arg
1

<210> 131
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 131

Arg Arg Lys Arg
1

<210> 132
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 132

Arg Lys Lys Arg
1

<210> 133

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 133

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 134
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 134

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 135

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 136
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 136

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

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 137
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 137

Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
20

<210> 138
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 138

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 139
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 139

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

Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 140
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 140

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

Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 141
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 141

Arg Lys Arg Arg Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 142
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 142

Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 143
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 143

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

Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 144
<211> 31
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 144

Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe
1 5 10 15

Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25 30

<210> 145
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 145
agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga ggctccctgc tgacatgtgg ggatgttgaa 60

gagaatcctg ggcct 75

<210> 146
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 146
agaaagagaa ga 12

<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 147

agaaagagaa gaggctctgg a 21

<210> 148
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 148
ggctctgga 9

<210> 149
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；連接體

<400> 149
gaaggcagag gctccctgct gacatgtggg gatgttgaag agaatcctgg gcct 54

<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 150

Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 151

Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 152

Cys Pro Pro Cys Ala
1 5

<210> 153
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 153

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly
20

<210> 154
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 154

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly
20

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 155

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 156

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 157
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 157

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 158
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 158

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 159
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 159

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 160
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 160

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 161
<211> 22
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 161

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly
20

<210> 162
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 162

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 163
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 163

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly

<210> 164
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 164

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 165
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 165

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 166
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 166

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 167
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 167

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 168
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 168

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20

<210> 169
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 169

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20

<210> 170
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 170

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly

<210> 171
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 171

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 172
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 172

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Ala Gly Ala
20

<210> 173
<211> 27
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 173

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 174
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 174

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 175
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：鉸鏈區

<400> 175

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Phe Glu Gly Gly
20

<210> 176
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 176

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 177
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈區

<400> 177

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 178

Met Trp Cys Ile Val Leu Phe Ser Leu Leu Ala Trp Val Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 179

Met Asn Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 180

Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
1 5 10 15

Ala

<210> 181
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 181

Met Leu Leu Ile Leu Leu Ser Val Ala Leu Leu Ala Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

<210> 182
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 182

Met Trp Lys Arg Trp Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Val Ala Val Ala
1 5 10 15

Trp Val Arg Ala
20

<210> 183
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體重鏈

<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670-681可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682-699可存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700-732可存在或不存在

<400> 183
caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgcgcc cgagccagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcta tagcattacc agcgatcatg cgtggagctg ggtgcgccag 120

ccgccgggcc gcggcctgga atggattggc tatattagct atagcggcat taccacctat 180

aacccgagcc tgaaaagccg cgtgaccatg ctgcgcgata ccagcaaaaa ccagtttagc 240

ctgcgcctga gcagcgtgac cgcggcggat accgcggtgt attattgcgc gcgcagcctg 300

gcgcgcacca ccgcgatgga ttattggggc cagggcagcc tggtgaccgt gagcagcgcg 360

agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420

accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480

aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540

ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600

atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660

agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720

agcgtgttcc tg 732

<210> 184
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體輕鏈

<400> 184
gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgcc gcgcgagcca ggatattagc agctatctga actggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattat accagccgcc tgcatagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccttta ccattagcag cctgcagccg 240

gaagatattg cgacctatta ttgccagcag ggcaacaccc tgccgtatac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa acgcaccgtg gcggcgccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

agcgatgaac agctgaaaag cggcaccgcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420

ccgcgcgaag cgaaagtgca gtggaaagtg gataacgcgc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgagcagcc cggtgaccaa aagctttaac cgcggcgaat gc 642

<210> 185
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：Fc結構域

<400> 185

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 186
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 186

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly

100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
290 295 300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 187
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 187

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu

325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

725 730 735

<210> 188
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 188

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Gly
130 135 140

Ala Val Asp Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly

145 150 155 160

Lys Ser Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Arg Gly Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590

Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 189
<211> 736
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 189

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
            20                  25                  30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35                  40                  45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                  55                  60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
                85                  90                  95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
            100                 105                 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Gly
    130                 135                 140

Ala Val Asp Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly
145                 150                 155                 160

Lys Ser Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
                165                 170                 175
```

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Arg Gly Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser

370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

```
Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
            580                 585                 590

Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
        595                 600                 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
    610                 615                 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625                 630                 635                 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
                645                 650                 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
            660                 665                 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
        675                 680                 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
    690                 695                 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705                 710                 715                 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
                725                 730                 735
```

<210> 190
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 190

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
            20                  25                  30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35                  40                  45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                  55                  60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
                85                  90                  95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
            100                 105                 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
    130                 135                 140

Pro Val Asp Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly
145                 150                 155                 160

Lys Ser Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
                165                 170                 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
            180                 185                 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
```

195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590

Thr Arg Thr Val Asn Asp Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 191
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 191

Met Thr Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser Glu
1 5 10 15

Gly Val Arg Glu Trp Trp Ala Leu Gln Pro Gly Ala Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro Gly
35 40 45

Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro Val
50 55 60

Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp Gln
65 70 75 80

Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala Asp
85 90 95

Ala Glu Phe Gln Gln Arg Leu Gln Gly Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn
100 105 110

Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Leu
115 120 125

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

Leu Ile Glu Ser Pro Gln Gln Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Val Phe Glu Asp Glu Thr
165 170 175

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ala Met Ser
180 185 190

Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
195 200 205

Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220

```
Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225                 230                 235                 240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu
                245                 250                 255

Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
            260                 265                 270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
        275                 280                 285

Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
    290                 295                 300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305                 310                 315                 320

Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
                325                 330                 335

Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn
    370                 375                 380

Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly
385                 390                 395                 400

Asn Asn Phe Glu Ile Thr Tyr Ser Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser
                405                 410                 415

Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile
```

420 425 430

Asp Gln Tyr Leu Trp Gly Leu Gln Ser Thr Thr Thr Gly Thr Thr Leu
435 440 445

Asn Ala Gly Thr Ala Thr Thr Asn Phe Thr Lys Leu Arg Pro Thr Asn
450 455 460

Phe Ser Asn Phe Lys Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Ser Ile Lys Gln
465 470 475 480

Gln Gly Phe Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr
485 490 495

Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly
500 505 510

Arg Trp Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro
515 520 525

Ala Asp Ser Lys Phe Ser Asn Ser Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Lys
530 535 540

Gln Asn Gly Asn Thr Ala Thr Val Pro Gly Thr Leu Ile Phe Thr Ser
545 550 555 560

Glu Glu Glu Leu Ala Ala Thr Asn Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly
565 570 575

Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp
580 585 590

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg
595 600 605

Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620

Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640

Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655

Ala Thr Thr Phe Ser Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670

Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu
675 680 685

Arg Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly
690 695 700

Gln Gln Asn Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
705 710 715 720

Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
725 730

<210> 192
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 192

Met Thr Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser Glu
1 5 10 15

Gly Val Arg Glu Trp Trp Ala Leu Gln Pro Gly Ala Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro Gly
35 40 45

Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro Val
50 55 60

Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp Gln
65 70 75 80

Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala Asp
85 90 95

Ala Glu Phe Gln Gln Arg Leu Gln Gly Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn
100 105 110

Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Leu
115 120 125

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

Leu Ile Glu Ser Pro Gln Gln Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Val Phe Glu Asp Glu Thr
165 170 175

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ala Met Ser
180 185 190

Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
195 200 205

Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu

245 250 255

Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285

Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
290 295 300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305 310 315 320

Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
325 330 335

Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
340 345 350

Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
355 360 365

Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn
370 375 380

Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly
385 390 395 400

Asn Asn Phe Glu Ile Thr Tyr Ser Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser
405 410 415

Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile
420 425 430

Asp Gln Tyr Leu Trp Gly Leu Gln Ser Thr Thr Thr Gly Thr Thr Leu
435 440 445

Asn Ala Gly Thr Ala Thr Thr Asn Phe Thr Lys Leu Arg Pro Thr Asn
450 455 460

Phe Ser Asn Phe Lys Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Ser Ile Lys Gln
465 470 475 480

Gln Gly Phe Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr
485 490 495

Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly
500 505 510

Arg Trp Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro
515 520 525

Ala Asp Ser Lys Phe Ser Asn Ser Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Lys
530 535 540

Gln Asn Gly Asn Thr Ala Thr Val Pro Gly Thr Leu Ile Phe Thr Ser
545 550 555 560

Glu Glu Glu Leu Ala Ala Thr Asn Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly
565 570 575

Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp
580 585 590

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg
595 600 605

Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620

Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640

Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro

645 650 655

Ala Thr Thr Phe Ser Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670

Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu
675 680 685

Arg Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly
690 695 700

Gln Gln Asn Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
705 710 715 720

Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
725 730

<210> 193
<211> 724
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 193

Met Ser Phe Val Asp His Pro Pro Asp Trp Leu Glu Glu Val Gly Glu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Glu Phe Leu Gly Leu Glu Ala Gly Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Pro Asn Gln Gln His Gln Asp Gln Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro Gly
35 40 45

Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Arg Gly Glu Pro Val
50 55 60

Asn Arg Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Ile Ser Tyr Asn Glu

65 70 75 80

Gln Leu Glu Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala Asp
85 90 95

Ala Glu Phe Gln Glu Lys Leu Ala Asp Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn
100 105 110

Leu Gly Lys Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Phe
115 120 125

Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Thr Gly Lys Arg Ile
130 135 140

Asp Asp His Phe Pro Lys Arg Lys Lys Ala Arg Thr Glu Glu Asp Ser
145 150 155 160

Lys Pro Ser Thr Ser Ser Asp Ala Glu Ala Gly Pro Ser Gly Ser Gln
165 170 175

Gln Leu Gln Ile Pro Ala Gln Pro Ala Ser Ser Leu Gly Ala Asp Thr
180 185 190

Met Ser Ala Gly Gly Gly Gly Pro Leu Gly Asp Asn Asn Gln Gly Ala
195 200 205

Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys Asp Ser Thr Trp
210 215 220

Met Gly Asp Arg Val Val Thr Lys Ser Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro
225 230 235 240

Ser Tyr Asn Asn His Gln Tyr Arg Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp
245 250 255

Gly Ser Asn Ala Asn Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Ser His Trp Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285

Arg Leu Ile Asn Asn Tyr Trp Gly Phe Arg Pro Arg Ser Leu Arg Val
290 295 300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Val Gln Asp Ser Thr
305 310 315 320

Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp
325 330 335

Asp Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Val Gly Asn Gly Thr Glu Gly Cys
340 345 350

Leu Pro Ala Phe Pro Pro Gln Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr
355 360 365

Ala Thr Leu Asn Arg Asp Asn Thr Glu Asn Pro Thr Glu Arg Ser Ser
370 375 380

Phe Phe Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Lys Met Leu Arg Thr Gly Asn
385 390 395 400

Asn Phe Glu Phe Thr Tyr Asn Phe Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser
405 410 415

Phe Ala Pro Ser Gln Asn Leu Phe Lys Leu Ala Asn Pro Leu Val Asp
420 425 430

Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
435 440 445

Phe Asn Lys Asn Leu Ala Gly Arg Tyr Ala Asn Thr Tyr Lys Asn Trp
450 455 460

Phe Pro Gly Pro Met Gly Arg Thr Gln Gly Trp Asn Leu Gly Ser Gly

465 470 475 480

Val Asn Arg Ala Ser Val Ser Ala Phe Ala Thr Thr Asn Arg Met Glu
485 490 495

Leu Glu Gly Ala Ser Tyr Gln Val Pro Pro Gln Pro Asn Gly Met Thr
500 505 510

Asn Asn Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Leu Glu Asn Thr Met Ile
515 520 525

Phe Asn Ser Gln Pro Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr Tyr Leu Glu
530 535 540

Gly Asn Met Leu Ile Thr Ser Glu Ser Glu Thr Gln Pro Val Asn Arg
545 550 555 560

Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser Ser
565 570 575

Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu Ile Val Pro
580 585 590

Gly Ser Val Trp Met Glu Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp
595 600 605

Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser Pro Ala Met
610 615 620

Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Met Met Leu Ile Lys Asn
625 630 635 640

Thr Pro Val Pro Gly Asn Ile Thr Ser Phe Ser Asp Val Pro Val Ser
645 650 655

Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Thr Val Glu Met Glu
660 665 670

Trp Glu Leu Lys Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln
675 680 685

Tyr Thr Asn Asn Tyr Asn Asp Pro Gln Phe Val Asp Phe Ala Pro Asp
690 695 700

Ser Thr Gly Glu Tyr Arg Thr Thr Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu
705 710 715 720

Thr Arg Pro Leu

<210> 194
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 194

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

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

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn

290 295 300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

```
Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
            500                 505                 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
        515                 520                 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
    530                 535                 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545                 550                 555                 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
                565                 570                 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
        595                 600                 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
    610                 615                 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625                 630                 635                 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
                645                 650                 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
            660                 665                 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
        675                 680                 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
```

690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 195
<211> 737
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 195

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro

115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Ala Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Val Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
210 215 220

Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn
260 265 270

Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Arg Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
370 375 380

Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Ser
405 410 415

Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala
435 440 445

Arg Thr Gln Ser Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln
450 455 460

Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr

515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
530 535 540

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560

Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Glu Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 196
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 196

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Pro Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala

325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Thr Tyr
405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly
450 455 460

Phe Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Asp Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
580 585 590

Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Ser Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg

725 730 735

Asn Leu

<210> 197
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 197

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg

130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

```
Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
            340                 345                 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
        355                 360                 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
    370                 375                 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385                 390                 395                 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
                405                 410                 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
            420                 425                 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
        435                 440                 445

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
    450                 455                 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465                 470                 475                 480

Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn
                485                 490                 495

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
            500                 505                 510

Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
        515                 520                 525

Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly
```

530 535 540

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser
565 570 575

Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln
580 585 590

Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 198
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 198

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro

355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser
565 570 575

Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Asp Gly Ala Gln Ala Gln
580 585 590

Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 199
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 199

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro

180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

```
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385                 390                 395                 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
                405                 410                 415

Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
            420                 425                 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
        435                 440                 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
    450                 455                 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465                 470                 475                 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
                485                 490                 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
            500                 505                 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
        515                 520                 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
    530                 535                 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545                 550                 555                 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
                565                 570                 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
```

580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 200
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 200

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 201
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 201

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35                  40                  45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                  55                  60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
                85                  90                  95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
            100                 105                 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
    130                 135                 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145                 150                 155                 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
                165                 170                 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
            180                 185                 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
```

195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
580 585 590

Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val

595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 202
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 202

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser

1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Ser Phe Ser Tyr

405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Ser Ala Gln Ala Arg Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Arg Gln Asn Thr Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 203
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 203

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Ser Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser

210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Asn Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile

610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Thr Lys Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 204
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 204

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Ser Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Asn Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser

420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 205
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 205

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

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

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly His Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Thr Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile

225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Pro Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Ser Asn Ser Gly Thr Leu Gln Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Thr Asn Ala Asn Asp Ala Asp Leu Glu His Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Asn Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Gly Pro Thr Thr
580 585 590

Glu Asn Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys

625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Pro Thr Asn Phe Ser Ser Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 206
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 206

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro

50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Arg Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

```
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
            260                 265                 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
        275                 280                 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
    290                 295                 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305                 310                 315                 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
                325                 330                 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
            340                 345                 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
        355                 360                 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
    370                 375                 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385                 390                 395                 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
                405                 410                 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
            420                 425                 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
        435                 440                 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
```

450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ser Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 207
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 207

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His

275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ser Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys

675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 208
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV載體

<400> 208

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly

100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His

500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
580 585 590

Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 209
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 209

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Gly Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val

305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Gly Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Thr Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asn Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val

705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 210
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV載體

<400> 210

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg

130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Thr Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Thr Ala Ser Gly Thr Gln Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln Ala
450 455 460

Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro
465 470 475 480

Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn Asn
485 490 495

Ser Asn Phe Pro Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg
500 505 510

Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp
515 520 525

Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys Glu

530 535 540

Gly Thr Asn Ala Thr Asn Ala Glu Leu Glu Asn Val Met Ile Thr Asp
545 550 555 560

Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly
565 570 575

Tyr Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Ala Ala Ser Thr Glu
580 585 590

Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg
595 600 605

Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620

Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640

Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655

Pro Thr Asn Phe Ser Ser Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670

Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu
675 680 685

Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn
690 695 700

Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
705 710 715 720

Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730

<210> 211
<211> 1212
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 211
gtctaacaaa aaagccaaaa acggccagaa tttagcggac aatttactag tctaacactg 60

aaaattacat attgacccaa atgattacat ttcaaaaggt gcctaaaaaa cttcacaaaa 120

cacactcgcc aacccccgagc gcatagttca aaaccggagc ttcagctact taagaagata 180

ggtacataaa accgaccaaa gaaactgacg cctcacttat ccctcccctc accagaggtc 240

cggcgcctgt cgattcagga gagcctaccc taggcccgaa ccctgcgtcc tgcgacggag 300

aaaagcctac cgcacaccta ccggcaggtg gccccaccct gcattataag ccaacagaac 360

gggtgacgtc acgacacgac gagggcgcgc gctcccaaag gtacgggtgc actgcccaac 420

ggcaccgcca taactgccgc ccccgcaaca gacgacaaac cgagttctcc agtcagtgac 480

aaacttcacg tcagggtccc cagatggtgc cccagcccat ctcacccgaa taagagcttt 540

cccgcattag cgaaggcctc aagaccttgg gttcttgccg cccaccatgc cccccacctt 600

gtttcaacga cctcacagcc cgcctcacaa gcgtcttcca ttcaagactc gggaacagcc 660

gccattttgc tgcgctcccc ccaaccccca gttcagggca accttgctcg cggacccaga 720

ctacagccct tggcggtctc tccacacgct tccgtcccac cgagcggccc ggcggccacg 780

aaagccccgg ccagcccagc agcccgctac tcaccaagtg acgatcacag cgatccacaa 840

acaagaaccg cgacccaaat cccggctgcg acggaactag ctgtgccaca cccggcgcgt 900

ccttatataa tcatcggcgt tcaccgcccc acggagatcc ctccgcagaa tcgccgagaa 960

gggactactt ttcctcgcct gttccgctct ctggaaagaa aaccagtgcc ctagagtcac 1020

ccaagtcccg tcctaaaatg tccttctgct gatactgggg ttctaaggcc gagtcttatg 1080

agcagcgggc cgctgtcctg agcgtccggg cggaaggatc aggacgctcg ctgcgccctt 1140

cgtctgacgt ggcagcgctc gccgtgagga gggggggcgcc cgcgggaggc gccaaaaccc 1200

ggcgcggagg cc 1212

<210> 212
<211> 1724
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 212
ggaggctgag gggtggggaa agggcatggg tgtttcatga ggacagagct tccgtttcat 60

gcaatgaaaa gagtttggag acggatggtg gtgactggac tatacactta cacacggtag 120

cgatggtaca ctttgtatta tgtatatttt accacgatct ttttaaagtg tcaaaggcaa 180

atggccaaat ggttccttgt cctatagctg tagcagccat cggctgttag tgacaaagcc 240

cctgagtcaa gatgacagca gcccccataa ctcctaatcg gctctcccgc gtggagtcat 300

ttaggagtag tcgcattaga gacaagtcca acatctaatc ttccaccctg gccagggccc 360

cagctggcag cgagggtggg agactccggg cagagcagag ggcgctgaca ttggggcccg 420

gcctggcttg ggtccctctg gcctttcccc aggggccctc tttccttggg gctttcttgg 480

gccgccactg ctcccgctcc tctcccccca tcccaccccc tcacccccctc gttcttcata 540

tccttctcta gtgctccctc cactttcatc cacccttctg caagagtgtg ggaccacaaa 600

tgagttttca cctggcctgg ggacacacgt gcccccacag gtgctgagtg actttctagg 660

acagtaatct gctttaggct aaaatgggac ttgatcttct gttagcccta atcatcaatt 720

agcagagccg gtgaaggtgc agaacctacc gcctttccag gcctcctccc acctctgcca 780

cctccactct ccttcctggg atgtgggggc tggcacacgt gtggcccagg gcattggtgg 840

gattgcactg agctgggtca ttagcgtaat cctggacaag ggcagacagg gcgagcggag 900

ggccagctcc ggggctcagg caaggctggg ggcttccccc agacacccca ctcctcctct 960

gctggacccc cacttcatag ggcacttcgt gttctcaaag ggcttccaaa tagcatggtg 1020

gccttggatg cccagggaag cctcagagtt gcttatctcc ctctagacag aaggggaatc 1080

tcggtcaaga gggagaggtc gccctgttca aggccaccca gccagctcat ggcggtaatg 1140

ggacaaggct ggccagccat cccaccctca gaagggaccc ggtggggcag gtgatctcag 1200

aggaggctca cttctgggtc tcacattctt ggatccggtt ccaggcctcg gccctaaata 1260

gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt 1320

caccacccac cccccagtct gcaaatcctg acccgtgggt ccacctgccc caaaggcgga 1380

cgcaggacag tagaagggaa cagagaacac ataaacacag agagggccac agcggctccc 1440

acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg ggtggggcgt ctgagtttgg ttcccagcaa 1500

atccctctga gccgcccttg cgggctcgcc tcaggagcag gggagcaaga ggtgggagga 1560

ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag atcaggtagt gtagggtttg ggagctttta 1620

aggtgaagag gcccgggctg atcccacagg ccagtataaa gcgccgtgac cctcaggtga 1680

tgcgccaggg ccggctgccg tcggggacag ggctttccat agcc 1724

<210> 213
<211> 806
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 213
agatcttccc cacctagcca cctggcaaac tgctccttct ctcaaaggcc caaacatggc 60

ctcccagact gcaacccccа ggcagtcagg ccctgtctcc acaacctcac agccaccctg 120

gacggaatct gcttcttccc acatttgagt cctcctcagc ccctgagctc ctctgggcag 180

ggctgtttct ttccatcttt gtattcccag gggcctgcaa ataaatgttt aatgaacgaa 240

caagagagtg aattccaatt ccatgcaaca aggattgggc tcctgggccc taggctatgt 300

gtctggcacc agaaacggaa gctgcaggtt gcagcccctg ccctcatgga gctcctcctg 360

tcagaggagt gtggggactg gatgactcca gaggtaactt gtgggggaac gaacaggtaa 420

ggggctgtgt gacgagatga gagactggga gaataaacca gaaagtctct agctgtccag 480

aggacatagc acagaggccc atggtcccta tttcaaaccc aggccaccag actgagctgg 540

gaccttggga cagacaagtc atgcagaagt taggggacct tctcctccct tttcctggat 600

ggatcctgag taccttctcc tccctgacct caggcttcct cctagtgtca ccttggcccc 660

tcttagaagc caattaggcc ctcagtttct gcagcgggga ttaatatgat tatgaacacc 720

cccaatctcc cagatgctga ttcagccagg agcttaggag ggggaggtca ctttataagg 780

gtctgggggg gtcagaaccc agagtc 806

<210> 214
<211> 1003
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 214
tggccctggc attcccctat actgggacat agaaccttca caggaccaag ggcctctcct 60

cccattgatg actgactagg ccatcctcta gctacatagg tggtggagcc tagagtccct 120

ccttgtgtac tctttggtgg tggttactct gggggtacta ggttagttcg tattgttgtt 180

cctcctaggg gactgcaaac cccttcagct ccttgggtcc tttctctagt tccttctttg 240

gggaccctgt gctcagttca atggatggcc aatttccttc ttaaatgccc ctagcagtaa 300

ctgttaggtc tcaatcccaa gacaaatgtc tgaggtgcct atttaacaga tcaaagcgga 360

cctgtcctca ggttaaccca gtcactccct gtacctcagt ccctacccat cacaattctc 420

cagcccatga gcttcgggct gtacttcccc aacgggttct cccattttgg gtacatggcc 480

ttttttttct acctttttgg ttcctttggc cttttggctt ttggcttcca gggcttctgg 540

atccccccca acccctccca tacacataca catgtgcact cgtgcactca acccagcaca 600

ggataatgtt cattcttgac ctttccacat acatctggct atgttctctc tcttatctac 660

aataaatctc ctccactata cttaggagca gttatgttct tcttctttct ttctttttct 720

ttttttttc attcagtaac atcatcagaa tcccctagct ctggcctacc tcctcagtaa 780

caatcagctg atccctggcc actaatctgt actcactaat ctgttttcca aactcttggc 840

ccctgagcta attatagcag tgcttcatgc cacccacccc aaccctatcc ttgttctctg 900

actcccacta atctacacat tcagaggatt gtggatataa gaggctggga ggccagctta 960

gcaaccagag ctcgaggctg atgcgagctt catctcttcc ctc 1003

<210> 215
<211> 523
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 215
ttttttttttt acctttttgg ttcctttggc cttttggctt ttggcttcca gggcttctgg 60

atccccccca acccctccca tacacataca catgtgcact cgtgcactca acccagcaca 120

ggataatgtt cattcttgac ctttccacat acatctggct atgttctctc tcttatctac 180

aataaatctc ctccactata cttaggagca gttatgttct tcttctttct ttctttttt 240

tttttttttc attcagtaac atcatcagaa tcccctagct ctggcctacc tcctcagtaa 300

caatcagctg atccctggcc actaatctgt actcactaat ctgttttcca aactcttggc 360

ccctgagcta attatagcag tgcttcatgc cacccacccc aaccctatcc ttgttctctg 420

actcccacta atctacacat tcagaggatt gtggatataa gaggctggga ggccagctta 480

gcaaccagag ctcgaggctg atgcgagctt catctcttcc ctc 523

<210> 216
<211> 215
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 216
tgatccctgg ccactaatct gtactcacta atctgttttc caaactcttg gcccctgagc 60

taattatagc agtgcttcat gccacccacc ccaaccctat ccttgttctc tgactcccac 120

taatctacac attcagagga ttgtggatat aagaggctgg gaggccagct tagcaaccag 180

agctcgaggc tgatgcgagc ttcatctctt ccctc 215

<210> 217

<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 217
gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60

gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120

ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180

gtgctgtgtc agcccccgg 198

<210> 218
<211> 142
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 218
aaggactcct ttgtggaggt cctggcttag ggagtcaagt gacggcggct cagcactcac 60

gtgggcagtg ccagcctcta agagtgggca ggggcactgg ccacagagtc ccagggagtc 120

ccaccagcct agtcgccaga cc 142

<210> 219
<211> 109
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 219
gtcaagtgac ggcggctcag cactcacgtg ggcagtgcca gcctctaaga gtgggcaggg 60

gcactggcca cagagtccca gggagtccca ccagcctagt cgccagacc 109

<210> 220
<211> 93
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：啓動子

<400> 220
ctcagcactc acgtgggcag tgccagcctc taagagtggg caggggcact ggccacagag 60

tcccagggag tcccaccagc ctagtcgcca gac 93

<210> 221
<211> 1080
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：啓動子

<400> 221
ttaataaaca tttgggcgat tcttacggcc tctaaagacc aagaaccact gctgcctaga 60

gctctgctct cttcattgaa caatacaaga ggagtgtgta ggtagacacc caccacttcc 120

aacagcttag gagagcccct gagtatggat tgatgtatta aaatttattg aatcacatgc 180

tgagattttc accagctgcc cgtggggatc tgggcattta ttcccatatt gcactggctg 240

gctggaagcc agcagcataa actccagggc tgttctgtca acccccacca gactcacccc 300

gctccaccag ccccggcagg cttctccttc catctctctg aagcaactta ctgatgggcc 360

ctgccagcca atcacagcca gaataacgta tgatgtcacc agcagccaat cagagctcct 420

cgtcagcata tgcagaattc tgtcatttta ctagggtgat gaaattccca agcaacacca 480

tccttttcag ataagggcac tgaggctgag agaggagctg aaacctaccc ggcgtcacca 540

cacacaggtg gcaaggctgg gaccagaaac caggactgtt gactgcagcc cggtattcat 600

tctttccata gcccacaggg ctgtcaaaga ccccagggcc tagtcagagg ctcctccttc 660

ctggagagtt cctggcacag aagttgaagc tcagcacagc cccctaaccc ccaactctct 720

ctgcaaggcc tcaggggtca gaacactggt ggagcagatc ctttagcctc tggattttag 780

ggccatggta gagggggtgt tgccctaaat tccagccctg gtctcagccc aacaccctcc 840

aagaagaaat tagaggggcc atggccaggc tgtgctagcc gttgcttctg agcagattac 900

aagaagggac caagacaagg actcctttgt ggaggtcctg gcttagggag tcaagtgacg 960

gcggctcagc actcacgtgg gcagtgccag cctctaagag tgggcagggg cactggccac 1020

agagtcccag ggagtcccac cagcctagtc gccagacctt ctgtgggatc atcggaccca 1080

<210> 222
<211> 2280
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV-抗體構築物

<400> 222
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggaatt cacgcgtggg 120

cagagcgcac atcgcccaca gtccccgaga agttgggggg aggggtcggc aattgaacgg 180

gtgcctagag aaggtggcgc ggggtaaact gggaaagtga tgtcgtgtac tggctccgcc 240

tttttcccga gggtgggggga gaaccgtata taagtgcagt agtcgccgtg aacgttcttt 300

ttcgcaacgg gtttgccgcc agaacacagc aggtgagtat ctcagggatc cagacatggg 360

gatatgggag gtgcctctga tcccagggct cactgtgggt ctctctgttc acaggttacc 420

ggtgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct ggccctggtc 480

accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc tggcagaagc 540

ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat gcactgggtc 600

agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa ctctggccac 660

attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa tgccaagaac 720

agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta ctactgtgcc 780

aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg cacactggtt 840

acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc cagcagcaag 900

agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt ccctgagcct 960

gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt tccagctgtg 1020

ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag ctctagcctg 1080

ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag 1140

aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacagaaaga gaagaggctc tggagaaggc 1200

agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat gtataggatg 1260

caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga catccagatg 1320

acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat cacatgcaga 1380

gccagccagg gcatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc agaagccagg caaggccccc 1440

aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagagtgggg tgccaagcag attttcaggc 1500

tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga ggatgtggcc 1560

acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg cacaaaggtg 1620

gaaatcaaga gaacagttgc agcaccctca gttttcatct tccccccctc agatgaacag 1680

ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc cagagaagcc 1740

aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtcaggca acagccaaga atctgtgact 1800

gaacaggatt ccaaggatag cacctacagc ctgagcagca ccctgacact gagcaaggct 1860

gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgaccc accagggact gagcagccca 1920

gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataaaagc ttgatctttt tccctctgcc 1980

aaaaattatg gggacatcat gaagcccctt gagcatctga cttctggcta ataaaggaaa 2040

tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc tctcactcgg ctagcgaagc 2100

aattctagca ggcatgctgg ggagagatcg atctgaggaa cccctagtga tggagttggc 2160

cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg 2220

ggcgaccttt ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa 2280

<210> 223
<211> 1972
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV-抗體構築物

<400> 223

gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa 60

cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc 120

gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc 180

tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac agcaggtgag tatctcaggg atccagacat 240

ggggatatgg gaggtgcctc tgatcccagg gctcactgtg ggtctctctg ttcacaggtt 300

accggtgcca ccatgtacag aatgcagctg ctgctgctca ttgccctgtc tctggccctg 360

gtcaccaatt ctgaagtgca gctggtggaa agtggtggtg gactggtgca gcctggcaga 420

agcctgagac tgtcttgtgc tgcctctggc ttcacctttg atgactatgc catgcactgg 480

gtcagacagg cccctggcaa aggactggaa tgggtgtcag ccatcacctg gaactctggc 540

cacattgact atgctgactc tgtggaaggc agattcacca tcagcagaga caatgccaag 600

aacagcctgt acctgcagat gaactccctg agagctgagg acacagcagt gtactactgt 660

gccaaggtgt cctacctgag cacagccagc agcctggatt attggggcca gggcacactg 720

gttacagtgt cctctgccag cacaaagggc ccctctgttt ttccactggc tcccagcagc 780

aagagcacca gtggtggaac agctgccctg ggctgtctgg tcaaggatta cttccctgag 840

cctgtgacag tgtcttggaa ctcaggggct ctgacctctg gggtgcacac atttccagct 900

gtgctgcagt cctctggcct gtactctctg tcctctgtgg tcacagtgcc tagctctagc 960

ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg aaccacaagc ctagcaacac caaggtggac 1020

aagaaggtgg aacccaagag ctgtgacaag acccacagaa agagaagagg ctctggagaa 1080

ggcagaggct ccctgctgac atgtggggat gttgaagaga atcctgggcc tatgtatagg 1140

atgcaactgc tcctcctgat tgctctgagc ctggctcttg tgaccaactc tgacatccag 1200

atgacacaga gccctagcag cctgtctgct tctgtgggag acagagtgac catcacatgc 1260

agagccagcc agggcatcag aaactacctg gcctggtatc agcagaagcc aggcaaggcc 1320

cctaagctgc tgatctatgc agccagcaca ctgcagagtg gggtgccaag cagattttca 1380

ggctctggct ctggcacaga cttcaccctg accatttcta gcctgcagcc tgaggatgtg 1440

gccacctact actgccagag atacaacaga gccccataca cctttggaca gggcacaaag 1500

gtggaaatca agagaacagt tgcagcaccc tcagttttca tcttcccccc ctcagatgaa 1560

cagctgaagt ctggcactgc ctctgttgtg tgcctgctga acaacttcta ccccagagaa 1620

gccaaggtgc agtggaaggt tgacaatgcc ctgcagtcag gcaacagcca agaatctgtg 1680

actgaacagg attccaagga tagcacctac agcctgagca gcaccctgac actgagcaag 1740

gctgactatg agaagcacaa agtgtatgcc tgtgaagtga cccaccaggg actgagcagc 1800

ccagtgacca agagcttcaa caggggagag tgctgataaa agcttgatct ttttccctct 1860

gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcatc tgacttctgg ctaataaagg 1920

aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt gtctctcact cg 1972

<210> 224
<211> 2319
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：AAV-抗體構築物

<400> 224
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggaatt cacgcgtatg 120

gaggcggtac tatgtagatg agaattcagg agcaaactgg gaaaagcaac tgcttccaaa 180

tatttgtgat ttttacagtg tagttttgga aaaactctta gcctaccaat tcttctaagt 240

gttttaaaat gtgggagcca gtacacatga agttatagag tgttttaatg aggcttaaat 300

atttaccgta actatgaaat gctacgcata tcatgctgtt caggctccgt ggccacgcaa 360

ctcatactca ggtgagtatc tcagggatcc agacatgggg atatgggagg tgcctctgat 420

cccagggctc actgtgggtc tctctgttca caggttaccg gtgccaccat gtacagaatg 480

cagctgctgc tgctcattgc cctgtctctg gccctggtca ccaattctga agtgcagctg 540

gtggaaagtg gtggtggact ggtgcagcct ggcagaagcc tgagactgtc ttgtgctgcc 600

tctggcttca cctttgatga ctatgccatg cactgggtca gacaggcccc tggcaaagga 660

ctggaatggg tgtcagccat cacctggaac tctggccaca ttgactatgc tgactctgtg 720

gaaggcagat tcaccatcag cagagacaat gccaagaaca gcctgtacct gcagatgaac 780

tccctgagag ctgaggacac agcagtgtac tactgtgcca aggtgtccta cctgagcaca 840

gccagcagcc tggattattg gggccagggc acactggtta cagtgtcctc tgccagcaca 900

aagggccccc ctgtttttcc actggctccc agcagcaaga gcaccagtgg tggaacagct 960

gccctgggct gtctggtcaa ggattacttc cctgagcctg tgacagtgtc ttggaactca 1020

ggggctctga cctctggggt gcacacattt ccagctgtgc tgcagtcctc tggcctgtac 1080

tctctgtcct ctgtggtcac agtgcctagc tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc 1140

aatgtgaacc acaagcctag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgt 1200

gacaagaccc acagaaagag aagaggctct ggagaaggca gaggctccct gctgacatgt 1260

ggggatgttg aagagaatcc tgggcctatg tataggatgc aactgctcct cctgattgct 1320

ctgagcctgg ctcttgtgac caactctgac atccagatga cacagagccc tagcagcctg 1380

tctgcttctg tgggagacag agtgaccatc acatgcagag ccagccaggg catcagaaac 1440

tacctggcct ggtatcagca gaagccaggc aaggccccta agctgctgat ctatgcagcc 1500

agcacactgc agagtggggt gccaagcaga ttttcaggct ctggctctgg cacagacttc 1560

accctgacca tttctagcct gcagcctgag gatgtggcca cctactactg ccagagatac 1620

aacagagccc catacacctt tggacagggc acaaaggtgg aaatcaagag aacagttgca 1680

gcaccctcag ttttcatctt cccccctca gatgaacagc tgaagtctgg cactgcctct 1740

gttgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg gaaggttgac 1800

aatgccctgc agtcaggcaa cagccaagaa tctgtgactg aacaggattc caaggatagc 1860

acctacagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggctg actatgagaa gcacaaagtg 1920

tatgcctgtg aagtgaccca ccagggactg agcagcccag tgaccaagag cttcaacagg 1980

ggagagtgct gataaaagct tgatcttttt ccctctgcca aaaattatgg ggacatcatg 2040

aagccccttg agcatctgac ttctggctaa taaaggaaat ttattttcat tgcaatagtg 2100

tgttggaatt ttttgtgtct ctcactcggc tagcgaagca attctagcag gcatgctggg 2160

gagagatcga tctgaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg 2220

ctcgctcact gaggccgccc gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 2280

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 2319

<210> 225
<211> 2011
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；AAV-抗體構築物

<400> 225
atggaggcgg tactatgtag atgagaattc aggagcaaac tgggaaaagc aactgcttcc 60

aaatatttgt gatttttaca gtgtagtttt ggaaaaactc ttagcctacc aattcttcta 120

agtgttttaa aatgtgggag ccagtacaca tgaagttata gagtgtttta atgaggctta 180

aatatttacc gtaactatga aatgctacgc atatcatgct gttcaggctc cgtggccacg 240

caactcatac tcaggtgagt atctcaggga tccagacatg gggatatggg aggtgcctct 300

gatcccaggg ctcactgtgg gtctctctgt tcacaggtta ccggtgccac catgtacaga 360

atgcagctgc tgctgctcat tgccctgtct ctggccctgg tcaccaattc tgaagtgcag 420

ctggtggaaa gtggtggtgg actggtgcag cctggcagaa gcctgagact gtcttgtgct 480

gcctctggct tcacctttga tgactatgcc atgcactggg tcagacaggc ccctggcaaa 540

ggactggaat gggtgtcagc catcacctgg aactctggcc acattgacta tgctgactct 600

gtggaaggca gattcaccat cagcagagac aatgccaaga acagcctgta cctgcagatg 660

aactccctga gagctgagga cacagcagtg tactactgtg ccaaggtgtc ctacctgagc 720

acagccagca gcctggatta ttggggccag ggcacactgg ttacagtgtc ctctgccagc 780

acaaagggcc cctctgtttt tccactggct cccagcagca agagcaccag tggtggaaca 840

gctgccctgg gctgtctggt caaggattac ttccctgagc ctgtgacagt gtcttggaac 900

tcaggggctc tgacctctgg ggtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctctggcctg 960

tactctctgt cctctgtggt cacagtgcct agctctagcc tgggcaccca gacctacatc 1020

tgcaatgtga accacaagcc tagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 1080

tgtgacaaga cccacagaaa gagaagaggc tctggagaag gcagaggctc cctgctgaca 1140

tgtggggatg ttgaagagaa tcctgggcct atgtatagga tgcaactgct cctcctgatt 1200

gctctgagcc tggctcttgt gaccaactct gacatccaga tgacacagag ccctagcagc 1260

ctgtctgctt ctgtgggaga cagagtgacc atcacatgca gagccagcca gggcatcaga 1320

aactacctgg cctggtatca gcagaagcca ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgca 1380

gccagcacac tgcagagtgg ggtgccaagc agattttcag gctctggctc tggcacagac 1440

ttcaccctga ccatttctag cctgcagcct gaggatgtgg ccacctacta ctgccagaga 1500

tacaacagag ccccatacac ctttggacag ggcacaaagg tggaaatcaa gagaacagtt 1560

gcagcaccct cagttttcat cttcccccccc tcagatgaac agctgaagtc tggcactgcc 1620

tctgttgtgt gcctgctgaa caacttctac cccagagaag ccaaggtgca gtggaaggtt 1680

gacaatgccc tgcagtcagg caacagccaa gaatctgtga ctgaacagga ttccaaggat 1740

agcacctaca gcctgagcag caccctgaca ctgagcaagg ctgactatga gaagcacaaa 1800

gtgtatgcct gtgaagtgac ccaccaggga ctgagcagcc cagtgaccaa gagcttcaac 1860

aggggagagt gctgataaaa gcttgatctt tttccctctg ccaaaaatta tggggacatc 1920

atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc taataaagga aatttatttt cattgcaata 1980

gtgtgttgga atttttttgtg tctctcactc g 2011

<210> 226
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；信號肽

<400> 226

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

Leu Gly Thr Ala Val Pro Ser Thr Gly Ala Ser Lys Ser Lys Arg

20 25 30

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；HIF1α位點

<400> 227

Arg Cys Gly Thr Gly
1 5

<210> 228
<211> 969
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 228
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60

tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120

aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180

aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240

tctagaaggc tcagaggcac acaggagttt ctgggctcac cctgcccccc tccaacccct 300

cagttcccat cctccagcag ctgtttgtgt gctgcctctg aagtccacac tgaacaaact 360

tcagcctact catgtcccta aaatgggcaa acattgcaag cagcaaacag caaacacaca 420

gccctccctg cctgctgacc ttggagctgg ggcagaggtc agagacctct ctgggcccat 480

gccacctcca acatccactc gacccccttgg aatttcggtg gagaggagca gaggttgtcc 540

tggcgtggtt taggtagtgt gagaggggta cccggggatc ttgctaccag tggaacagcc 600

actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 660

tgactcacgc cacccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 720

atgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 780

gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 840

actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgccccc ctggatccac 900

tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 960

tgggacagt 969

<210> 229
<211> 1050
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 229
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gtctagaagg ctcagaggca cacaggagtt tctgggctca 360

ccctgccccc ttccaacccc tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct 420

gaagtccaca ctgaacaaac ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa 480

gcagcaaaca gcaaacacac agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggt 540

cagagacctc tctgggccca tgccacctcc aacatccact cgacccccttg gaatttcggt 600

ggagaggagc agaggttgtc ctggcgtggt ttaggtagtg tgagaggggt acccggggat 660

cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga gagcagaggg ccagctaagt 720

ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc caccttggac acaggacgct 780

gtggtttctg agccaggtac aatgactcct ttcggtaagt gcagtggaag ctgtacactg 840

cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag atcccagcca gtggacttag 900

ccccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta atattcacca gcagcctccc 960

ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg acagggccct gtctcctcag 1020

cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1050

<210> 230
<211> 1089
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 230
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60

tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120

aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180

aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240

acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa tttctacaga acctattaga aaggatcacc 300

cagcctctgc ttttgtacaa ctttcccttа aaaaactgcc aattccactg ctgtttggcc 360

caatagtgag aacttttтcc tgctgcctct tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc 420

ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact taaacccctc cagctctgac aatcctcttt 480

ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta 540

tcatttttg ctttgttcct cttggccttg gttttgtaca tcagctttga aaataccatc 600

ccagggttaa tgctggggtt aatttataac taagagtgct ctagttttgc aatacaggac 660

atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc tgagaggatc ttgctaccag tggaacagcc 720

actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 780

tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 840

gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 900

gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 960

actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgcccct ctggatccac 1020

tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 1080

tgggacagt 1089

<210> 231
<211> 1430
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 231
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gtctagagcc cttaagctag caggttaatt tttaaaaagc 360

agtcaaaagt ccaagtggcc cttggcagca tttactctct ctgtttgctc tggttaataa 420

tctcaggagc acaaacattc cagatccagg ttaattttta aaaagcagtc aaaagtccaa 480

gtggcccttg gcagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc aggagcacaa 540

acattccaga tccggcgcgc cagggctgga agctaccttt gacatcattt cctctgcgaa 600

tgcatgtata atttctacag aacctattag aaaggatcac ccagcctctg cttttgtaca 660

actttccctt aaaaaactgc caattccact gctgtttggc ccaatagtga gaacttttc 720

ctgctgcctc ttggtgcttt tgcctatggc ccctattctg cctgctgaag acactcttgc 780

cagcatggac ttaaacccct ccagctctga caatcctctt tctcttttgt tttacatgaa 840

gggtctggca gccaaagcaa tcactcaaag ttcaaacctt atcatttttt gctttgttcc 900

tcttggcctt ggttttgtac atcagctttg aaaataccat cccagggtta atgctggggt 960

taatttataa ctaagagtgc tctagttttg caatacagga catgctataa aaatggaaag 1020

atgttgcttt ctgagaggat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga 1080

gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc 1140

caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct ttcggtaagt 1200

gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag 1260

atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta 1320

atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg 1380

acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1430

<210> 232
<211> 1318
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 232
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60

tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120

aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180

aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240

acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa tttctacaga acctattaga aaggatcacc 300

cagcctctgc ttttgtacaa ctttcccttа aaaaactgcc aattccactg ctgtttggcc 360

caatagtgag aacttttttcc tgctgcctct tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc 420

ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact taaacccctc cagctctgac aatcctcttt 480

ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta 540

tcatttttg ctttgttcct cttggccttg gttttgtaca tcagctttga aaataccatc 600

ccagggttaa tgctggggtt aatttataac taagagtgct ctagttttgc aatacaggac 660

atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc tgagaggatc ttgctaccag tggaacagcc 720

actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 780

tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 840

gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 900

gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 960

actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgccccct ctggatccac 1020

tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 1080

tgggacagta aaacaggtaa gtccgctgtt tgtgtgctgc ctctgaagtc cacactgaac 1140

aaacttcagc ctactcatgt ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac 1200

acacagccct ccctgcctgc tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggc 1260

ctctactaac catgttcatg ttttcttttt ttttctacag gtcctgggtg acgaacag 1318

<210> 233
<211> 1579
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 233
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gccactacgg gtttaggctg cccatgtaag gaggcaaggc 360

ctggggacac ccgagatgcc tggttataat taacccagac atgtggctgc cccccccccc 420

cccaacacct gctgcctcta aaaataaccc tgtccctggt ggatcccact acgggtttag 480

gctgcccatg taaggaggca aggcctgggg acacccgaga tgcctggtta taattaaccc 540

agacatgtgg ctgccccccc cccccccaac acctgctgcc tctaaaaata accctgtccc 600

tggtggatcc cactacgggt ttaggctgcc catgtaagga ggcaaggcct ggggacaccc 660

gagatgcctg gttataatta acccagacat gtggctgccc cccccccccc caacacctgc 720

tgcctctaaa aataaccctg tccctggtgg atcccctgca tgcgaagatc ttcgaacaag 780

gctgtggggg actgagggca ggctgtaaca ggcttggggg ccagggctta tacgtgcctg 840

ggactcccaa agtattactg ttccatgttc ccggcgaagg gccagctgtc ccccgccagc 900

tagactcagc acttagttta ggaaccagtg agcaagtcag cccttggggc agcccataca 960

aggccatggg gctgggcaag ctgcacgcct gggtccgggg tgggcacggt gcccgggcaa 1020

cgagctgaaa gctcatctgc tctcaggggc ccctccctgg ggacagcccc tcctggctag 1080

tcacaccctg taggctcctc tatataaccc aggggcacag gggctgccct cattctacca 1140

ccacctccac agcacagaca gacactcagg agccagccag cgtcgagatc ttgctaccag 1200

tggaacagcc actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc 1260

agagactgtc tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga 1320

gccaggtaca gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag 1380

cgtccgggca gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc 1440

tcctccgata actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgccccct 1500

ctggatccac tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc 1560

accactgacc tgggacagt 1579

<210> 234
<211> 1080
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 234
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg ggtacccggg gatcttgcta ccagtctaga ggccgtccgc 360

cctcggcacc atcctcacga cacccaaata tggcgacggg tgaggaatgg tggggagtta 420

tttttagagc ggtgaggaag gtgggcaggc agcaggtgtt ggcgctctaa aaataactcc 480

cgggagttat ttttagagcg gaggaatggt ggacacccaa atatggcgac ggttcctcac 540

ccgtcgccat atttgggtgt ccgccctcgg ccgggggccgc attcctgggg gccgggcggt 600

gctcccgccc gcctcgataa aaggctccgg ggccggcggc ggcccacgag ctacccggag 660

gagcgggagg cgccaagcgt gagtatcgat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat 720

tctgcagtga gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg 780

ccacccccctc caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct 840

ttcggtaagt gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg 900

ggcgactcag atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg 960

accttggtta atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat 1020

acggacgagg acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1080

<210> 235
<211> 568
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 235
gaatggtgga cacccaaata tggcgacggt tcctcacccg tcgccatatt tgggtgtccg 60

ccctcggccg gggccgcatt cctgggggcc gggcggtgct cccgcccgcc tcgataaaag 120

gctccggggc cggcggcggc ccacgagcta cccggaggag cgggaggcgc caagcgatct 180

tgctaccagt ggaacagcca ctaaggattc tgcagtgaga gcagagggcc agctaagtgg 240

tactctccca gagactgtct gactcacgcc acccccctcca ccttggacac aggacgctgt 300

ggtttctgag ccaggtacag tgactccttt cggtaagtgc agtggaagct gtacactgcc 360

caggcaaagc gtccgggcag cgtaggcggg cgactcagat cccagccagt ggacttagcc 420

cctgtttgct cctccgataa ctggggtgac cttggttaat attcaccagc agcctccccc 480

gttgcccctc tggatccact gcttaaatac ggacgaggac agggccctgt ctcctcagct 540

tcaggcacca ccactgacct gggacagt 568

<210> 236
<211> 895
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 236
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gtctagagaa tggtggacac ccaaatatgg cgacggttcc 360

tcacccgtcg ccatatttgg gtgtccgccc tcggccgggg ccgcattcct gggggccggg 420

cggtgctccc gcccgcctcg ataaaaggct ccgggggccgg cggcggccca cgagctaccc 480

ggaggagcgg gaggcgccaa gcgatcttgc taccagtgga acagccacta aggattctgc 540

agtgagagca gagggccagc taagtggtac tctcccagag actgtctgac tcacgccacc 600

ccctccacct tggacacagg acgctgtggt ttctgagcca ggtacagtga ctcctttcgg 660

taagtgcagt ggaagctgta cactgcccag gcaaagcgtc cgggcagcgt aggcgggcga 720

ctcagatccc agccagtgga cttagccccc gtttgctcct ccgataactg gggtgacctt 780

ggttaatatt caccagcagc ctcccccgtt gcccctctgg atccactgct taaatacgga 840

cgaggacagg gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagt 895

<210> 237
<211> 1291
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 237
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gccactacgg gtttaggctg cccatgtaag gaggcaaggc 360

ctggggacac ccgagatgcc tggttataat taacccagac atgtggctgc cccccccccc 420

cccaacacct gctgcctcta aaaataaccc tgtccctggt ggatcccctg catgcgaaga 480

tcttcgaaca aggctgtggg ggactgaggg caggctgtaa caggcttggg ggccagggct 540

tatacgtgcc tgggactccc aaagtattac tgttccatgt tcccggcgaa gggccagctg 600

tcccccgcca gctagactca gcacttagtt taggaaccag tgagcaagtc agcccttggg 660

gcagcccata caaggccatg gggctgggca agctgcacgc ctgggtccgg ggtgggcacg 720

gtgcccgggc aacgagctga aagctcatct gctctcaggg gcccctccct ggggacagcc 780

cctcctggct agtcacaccc tgtaggctcc tctatataac ccaggggcac aggggctgcc 840

ctcattctac caccacctcc acagcacaga cagacactca ggagccagcc agcgtcgaga 900

tcttgctacc agtggaacag ccactaagga ttctgcagtg agagcagagg gccagctaag 960

tggtactctc ccagagactg tctgactcac gccacccccc ccaccttgga cacaggacgc 1020

tgtggtttct gagccaggta cagtgactcc tttcggtaag tgcagtggaa gctgtacact 1080

gcccaggcaa agcgtccggg cagcgtaggc gggcgactca gatcccagcc agtggactta 1140

gcccctgttt gctcctccga taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc 1200

cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca 1260

gcttcaggca ccaccactga cctgggacag t 1291

<210> 238
<211> 1147
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 238
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gccctgcatg cgaagatctt cgaacaaggc tgtgggggac 360

tgagggcagg ctgtaacagg cttgggggcc agggcttata cgtgcctggg actcccaaag 420

tattactgtt ccatgttccc ggcgaagggc cagctgtccc ccgccagcta gactcagcac 480

ttagtttagg aaccagtgag caagtcagcc cttggggcag cccatacaag gccatggggc 540

tgggcaagct gcacgcctgg gtccggggtg ggcacggtgc ccgggcaacg agctgaaagc 600

tcatctgctc tcaggggccc ctccctgggg acagcccctc ctggctagtc acaccctgta 660

ggctcctcta tataacccag gggcacaggg gctgccctca ttctaccacc acctccacag 720

cacagacaga cactcaggag ccagccagcg tcgagatctt gctaccagtg gaacagccac 780

taaggattct gcagtgagag cagagggcca gctaagtggt actctcccag agactgtctg 840

actcacgcca ccccctccac cttggacaca ggacgctgtg gtttctgagc caggtacagt 900

gactcctttc ggtaagtgca gtggaagctg tacactgccc aggcaaagcg tccgggcagc 960

gtaggcgggc gactcagatc ccagccagtg gacttagccc ctgtttgctc ctccgataac 1020

tggggtgacc ttggttaata ttcaccagca gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg 1080

cttaaatacg gacgaggaca gggccctgtc tcctcagctt caggcaccac cactgacctg 1140

ggacagt 1147

<210> 239
<211> 1490
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 239
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gcccttcaga ttaaaaataa ctgaggtaag ggcctgggta 360

ggggaggtgg tgtgagacgc tcctgtctct cctctatctg cccatcggcc ctttggggag 420

gaggaatgtg cccaaggact aaaaaaaggc catggagcca gaggggcgag ggcaacagac 480

ctttcatggg caaaccttgg ggccctgctg aagctttggc ccactacggg tttaggctgc 540

ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct ggttataatt aacccagaca 600

tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa aaataaccct gtccctggtg 660

gatcccctgc atgcgaagat cttcgaacaa ggctgtgggg gactgagggc aggctgtaac 720

aggcttgggg gccagggctt atacgtgcct gggactccca aagtattact gttccatgtt 780

cccggcgaag ggccagctgt cccccgccag ctagactcag cacttagttt aggaaccagt 840

gagcaagtca gcccttgggg cagcccatac aaggccatgg ggctgggcaa gctgcacgcc 900

tgggtccggg gtgggcacgg tgcccgggca acgagctgaa agctcatctg ctctcagggg 960

cccctccctg gggacagccc ctcctggcta gtcacaccct gtaggctcct ctatataacc 1020

caggggcaca ggggctgccc tcattctacc accacctcca cagcacagac agacactcag 1080

gagccagcca gcgtcgagat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga 1140

gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc 1200

caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct ttcggtaagt 1260

gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag 1320

atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta 1380

atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg 1440

acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1490

<210> 240
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：調控元件

<400> 240
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg ggtacccggg gatcttgcta ccagtggaac agccactaag 360

gattctgcag tgagagcaga gggccagcta agtggtactc tcccagagac tgtctgactc 420

acgccacccc ctccaccttg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact 480

cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag 540

gcgggcgact cagatcccag ccagtggact tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg 600

gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct cccccgttgc ccctctggat ccactgctta 660

aatacggacg aggacagggc cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac 720

agt 723

<210> 241
<211> 100
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 241
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60

tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc 100

<210> 242
<211> 200
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 242
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60

tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc aggttaattt ttaaaaagca 120

gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc tgtttgctct ggttaataat 180

ctcaggagca caaacattcc 200

<210> 243
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 243
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg g 321

<210> 244
<211> 554
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 244
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg gtctagaagg ctcagaggca cacaggagtt tctgggctca 360

ccctgccccc ttccaacccc tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct 420

gaagtccaca ctgaacaaac ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa 480

gcagcaaaca gcaaacacac agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggt 540

cagagacctc tctg 554

<210> 245
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 245
gatcttgcta ccagtggaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga gggccagcta 60

agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccaccttg gacacaggac 120

gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca 180

ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatcccag ccagtggact 240

tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct 300

ccccgttgc ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc cctgtctcct 360

cagcttcagg caccaccact gacctgggac agt 393

<210> 246
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 246
gatcttgcta ccagtggaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga gggccagcta 60

agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccaccttg gacacaggac 120

gctgtggttt ctgagccagg tacagtgact cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca 180

ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcggggcgact cagatcccag ccagtggact 240

tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct 300

ccccgttgc ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc cctgtctcct 360

cagcttcagg caccaccact gacctgggac agt 393

<210> 247
<211> 144
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 247
ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60

ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120

aaataaccct gtccctggtg gatc 144

<210> 248
<211> 288
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 248
ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60

ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120

aaataaccct gtccctggtg gatcccacta cgggtttagg ctgcccatgt aaggaggcaa 180

ggcctgggga cacccgagat gcctggttat aattaaccca gacatgtggc tgccccccccc 240

ccccccaaca cctgctgcct ctaaaaataa ccctgtccct ggtggatc 288

<210> 249
<211> 432
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 249
ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60

ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120

aaataaccct gtccctggtg gatcccacta cgggtttagg ctgcccatgt aaggaggcaa 180

ggcctgggga cacccgagat gcctggttat aattaaccca gacatgtggc tgccccccccc 240

ccccccaaca cctgctgcct ctaaaaataa ccctgtccct ggtggatccc actacgggtt 300

taggctgccc atgtaaggag gcaaggcctg gggacacccg agatgcctgg ttataattaa 360

cccagacatg tggctgcccc ccccccccccc aacacctgct gcctctaaaa ataaccctgt 420

ccctggtgga tc 432

<210> 250
<211> 199
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；調控元件

<400> 250

cccttcagat taaaaataac tgaggtaagg gcctgggtag gggaggtggt gtgagacgct 60

cctgtctctc ctctatctgc ccatcggccc tttggggagg aggaatgtgc ccaaggacta 120

aaaaaaggcc atggagccag aggggcgagg gcaacagacc tttcatgggc aaaccttggg 180

gccctgctga agctttggc 199

<210> 251
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；裂解位點

<220>
<221> misc
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可爲任一胺基酸

<400> 251

Arg Xaa Lys Arg
1

<210> 252
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；裂解位點

<220>
<221> misc
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可爲任一胺基酸

<400> 252

Arg Xaa Arg Arg
1

<210> 253

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 253

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
1 5

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 254

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 255

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 256

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
1 5

<210> 257
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；鉸鏈

<400> 257

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 258

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 259

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 260

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 261

Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
1 5

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 262

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 263

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 264
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 264

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
1 5

<210> 265
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 265

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 266

Tyr Thr Cys Asn Val Asp
1 5

<210> 267

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 267

Glu Leu Leu Ile Tyr Tyr
1 5

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 268

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 269

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
1 5

<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：硫酸化位點

<400> 270

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；硫酸化位點

<400> 271

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 272
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；內含子

<400> 272

Gly Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Ala Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr
1 5 10 15

Thr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly
20 25 30

Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr
35 40 45

Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala
50 55 60

Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr
65 70 75 80

Gly Thr Thr Gly Cys Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala

85 90 95

Gly

<210> 273
<211> 663
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 273
gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240

atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360

tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420

tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480

cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540

ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600

ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660

cgg 663

<210> 274
<211> 762
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；啓動子

<400> 274

gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240

atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360

tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420

tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480

cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540

ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600

ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660

cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc cgccgccgcc tcgcgccgcc 720

cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag cg 762

<210> 275
<211> 935
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物：啓動子

<400> 275
gtcgacaaat tctgtcattt tactagggtg atgaaattcc caagcaacac catcctttc 60

agataagggc actgaggctg agagaggagc tgaaacctac ccggggtcac cacacacagg 120

tggcaaggct gggaccagaa accaggactg ttgactgcag cccggtattc attctttcca 180

tagcccacag ggctgtcaaa gaccccaggg cctagtcaga ggctcctcct tcctggagag 240

ttcctggcac agaagttgaa gctcagcaca gccccctaac ccccaactct ctctgcaagg 300

cctcaggggt cagaacactg gtggagcaga tcctttagcc tctggatttt agggccatgg 360

tagagggggt gttgccctaa attccagccc tggtctcagc ccaacaccct ccaagaagaa 420

attagagggg ccatggccag gctgtgctag ccgttgcttc tgagcagatt acaagaaggg 480

actaagacaa ggactccttt gtggaggtcc tggcttaggg agtcaagtga cggcggctca 540

gcactcacgt gggcagtgcc agcctctaag agtgggcagg ggcactggcc acagagtccc 600

agggagtccc accagcctag tcgccagatc tagagggccc cagaagcctg gtggttgttt 660

gtccttctca ggggaaaagt gaggcggccc cttggaggaa ggggccgggc agaagatcta 720

atcggattcc aagcagctca ggggattgtc tttttctagc accttcttgc cactcctaag 780

cgtcctccgt gaccccggct gggatttagc ctggtgctgt gtcagccccg ggctcccagg 840

ggcttcccag tggtccccag gaaccctcga cagggccagg gcgtctctct cgtccagcaa 900

gggcagggac gggccacagg ccaagggcct taagc 935

<210> 276
<211> 3133
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體構築物

<400> 276
gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240

atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360

tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420

tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480

cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540

ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600

ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660

cggacgcgtc aggtgagtat ctcagggatc cagacatggg gatatgggag gtgcctctga 720

tcccagggct cactgtgggt ctctctgttc acaggttgac cgagtgaatt cgccaccatg 780

tacagaatgc agctgctgct gctcattgcc ctgtctctgg ccctggtcac caattctgaa 840

gtgcagctgg tggaaagtgg tggtggactg gtgcagcctg gcagaagcct gagactgtct 900

tgtgctgcct ctggcttcac ctttgatgac tatgccatgc actgggtcag acaggccccc 960

ggcaaaggac tggaatgggt gtcagccatc acctggaact ctggccacat tgactatgct 1020

gactctgtgg aaggcagatt caccatcagc agagacaatg ccaagaacag cctgtacctg 1080

cagatgaact ccctgagagc tgaggacaca gcagtgtact actgtgccaa ggtgtcctac 1140

ctgagcacag ccagcagcct ggattattgg ggccagggca cactggttac agtgtcctct 1200

gccagcacaa agggcccctc tgtttttcca ctggctccca gcagcaagag caccagtggt 1260

ggaacagctg ccctgggctg tctggtcaag gattacttcc ctgagcctgt gacagtgtct 1320

tggaactcag gggctctgac ctctggggtg cacacatttc cagctgtgct gcagtcctct 1380

ggcctgtact ctctgtcctc tgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 1440

tacatctgca atgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 1500

aagagctgtg acaagaccca cacctgtcct ccatgtcctg ctccagaact gcttggaggc 1560

ccttctgtgt tcctgtttcc tccaaagcct aaggacaccc tgatgatcag cagaacccct 1620

gaagtgacct gtgtggtggt tgatgtgtcc catgaggacc cagaagtgaa gttcaattgg 1680

tatgtggatg gggttgaagt gcacaatgct aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 1740

agcacctaca gagtggtgtc tgtgctgaca gtgctgcatc aggactggct gaatggcaaa 1800

gagtacaagt gcaaagtgtc caacaaggcc ctgcctgctc ctattgagaa aaccatctcc 1860

aaggccaagg gccagccaag agaaccccag gtttacacac tgccacctag cagagatgag 1920

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggttaagg gcttctaccc ctctgacatt 1980

gctgtggaat gggagagcaa tggccagcct gagaacaact acaagacaac ccctcctgtg 2040

ctggactctg atggctcatt cttcctgtac agcaagctga ctgtggacaa gtccagatgg 2100

cagcagggga atgtgttcag ctgctctgtg atgcatgagg ccctgcacaa ccactacacc 2160

cagaaaagtc tgagtctgag ccctggcaag agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga 2220

ggctccctgc tgacatgtgg ggatgttgaa gagaatcctg ggcctatgta taggatgcaa 2280

ctgctcctcc tgattgctct gagcctggct cttgtgacca actctgacat ccagatgaca 2340

cagagcccta gcagcctgtc tgcttctgtg ggagacagag tgaccatcac atgcagagcc 2400

agccagggaa tcagaaacta cctggcctgg tatcagcaaa agcctggcaa ggcccctaag 2460

ctgctgatct atgcagccag cacactgcag tcaggggtgc caagcagatt ttcaggctct 2520

ggctctggca cagacttcac cctgaccatt tctagcctgc agcctgagga tgtggccacc 2580

tactactgcc agagatacaa cagagcccca tacacctttg gacagggcac aaaggtggaa 2640

atcaagagaa cagtggctgc cccatctgtg ttcatcttcc caccatctga tgaacagctg 2700

aagtctggca ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaacaact tctaccctag agaagccaag 2760

gtgcagtgga aggttgacaa tgccctgcag tctggcaata gccaagaatc tgtgacagag 2820

caggactcca aggattccac ctacagcctg agcagcaccc tgacactgag caaggctgac 2880

tatgagaagc acaaagtgta tgcctgtgaa gtgacacacc agggactgag cagcccagtg 2940

accaagagct tcaacagggg agagtgctga taactcgagg acggggtgaa ctacgcctga 3000

ggatccgatc tttttccctc tgccaaaaat tatggggaca tcatgaagcc ccttgagcat 3060

ctgacttctg gctaataaag gaaatttatt ttcattgcaa tagtgtgttg gaatttttg 3120

tgtctctcac tcg 3133

<210> 277
<211> 3554
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築物；抗體構築物

<400> 277
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180

atcctctaga actatagcta gtcgacgaca ttgattattg actagttatt aatagtaatc 240

aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat aacttacggt 300

aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa taatgacgta 360

tgttcccata gtaacgccaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg 420

gtaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc cccctattga 480

cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct tatgggactt 540

tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatggtcg aggtgagccc 600

cacgttctgc ttcactctcc ccatctcccc cccctcccca cccccaattt tgtatttatt 660

tatttttaa ttattttgtg cagcgatggg ggcgggggggg ggggggggggc gcgcgccagg 720

cggggcgggg cggggcgagg ggcggggcgg ggcgaggcgg agaggtgcgg cggcagccaa 780

tcagagcggc gcgctccgaa agtttccttt tatggcgagg cggcggcggc ggcggcccta 840

taaaaagcga agcgcgcggc gggcggacgc gtcaggtgag tatctcaggg atccagacat 900

ggggatatgg gaggtgcctc tgatcccagg gctcactgtg ggtctctctg ttcacaggtt 960

gaccgagtga attcgccacc atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc 1020

tggccctggt caccaattct gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc 1080

ctggcagaag cctgagactg tcttgtgctg cctctggctt caccttttgat gactatgcca 1140

tgcactgggt cagacaggcc cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga 1200

actctggcca cattgactat gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca 1260

atgccaagaa cagcctgtac ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt 1320

actactgtgc caaggtgtcc tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg 1380

gcacactggt tacagtgtcc tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc 1440

ccagcagcaa gagcaccagt ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact 1500

tccctgagcc tgtgacagtg tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat 1560

ttccagctgt gctgcagtcc tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta 1620

gctctagcct gggcacccag acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca 1680

aggtggacaa gaaggtggaa cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc 1740

ctgctccaga actgcttgga ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca 1800

ccctgatgat cagcagaacc cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg 1860

acccagaagt gaagttcaat tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca 1920

agcctagaga ggaacagtac aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc 1980

atcaggactg gctgaatggc aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg 2040

ctcctattga gaaaaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca 2100

cactgccacc tagcagagat gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta 2160

agggcttcta cccctctgac attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca 2220

actacaagac aacccctcct gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc 2280

tgactgtgga caagtccaga tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg 2340

aggccctgca caaccactac acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aagagaaaga 2400

gaagaggctc tggagaaggc agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc 2460

ctgggcctat gtataggatg caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga 2520

ccaactctga catccagatg acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca 2580

gagtgaccat cacatgcaga gccagccagg gaatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc 2640

aaaagcctgg caaggcccct aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagtcagggg 2700

tgccaagcag attttcaggc tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc 2760

tgcagcctga ggatgtggcc acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct 2820

ttggacaggg cacaaaggtg gaaatcaaga gaacagtggc tgccccatct gtgttcatct 2880

tcccaccatc tgatgaacag ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca 2940

acttctaccc tagagaagcc aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtctggca 3000

atagccaaga atctgtgaca gagcaggact ccaaggattc cacctacagc ctgagcagca 3060

ccctgacact gagcaaggct gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgacac 3120

accagggact gagcagccca gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataactcg 3180

aggacggggt gaactacgcc tgaggatccg atctttttcc ctctgccaaa aattatgggg 3240

acatcatgaa gcccccttgag catctgactt ctggctaata aaggaaattt attttcattg 3300

caatagtgtg ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag caattcgttg atctgaattt 3360

cgaccaccca taatacccat taccctggta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac 3420

tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact 3480

gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc 3540

gagcgagcgc gcag 3554

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種用於治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之醫藥組合物，其包含腺相關病毒(AAV)載體，該腺相關病毒載體具有：

(c) 病毒衣殼，其對眼組織細胞具有向性；及

(d) 人工基因體，其包含側接有 AAV 反向末端重複(ITR)之表現盒，其中該表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈之轉基因，該轉基因可操作連接至促進該轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

其中該 AAV 載體經調配用於視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與該人類個體。

【請求項 2】　如請求項 1 之醫藥組合物，其中該病毒衣殼與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 AAV2.7m8 (AAV2.7m8)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型 rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列至少 95%一致。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，其中該 AAV 衣殼係 AAV8、AAV3B、AAV2.7m8 或 AAVrh73。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 之醫藥組合物，其中該眼組織細胞係角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞(schlemm's canal cell)、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【請求項5】　如請求項1至4之醫藥組合物，其中該調控序列包括表1之調控序列。

【請求項6】　如請求項5之醫藥組合物，其中該調控序列係CAG啟動子(SEQ ID NO: 74)、CB啟動子(SEQ ID NO: 273或274)、人類視紫質激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)、人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)或Best1/GRK1串聯啟動子(SEQ ID NO: 275)。

【請求項7】　如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該轉基因包含編碼該 mAb 之該重鏈及該輕鏈之核苷酸序列之間的弗林蛋白酶(Furin)/2A 連接體。

【請求項8】　如請求項7之醫藥組合物，其中該弗林蛋白酶2A連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143或144)之弗林蛋白酶/T2A連接體。

【請求項9】　如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該轉基因編碼該抗原結合片段之該重鏈及該輕鏈之N末端的信號序列，該信號序列引導該等人類眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【請求項10】如請求項9之醫藥組合物，其中該信號序列係MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表2之信號序列。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中轉基因具有以下結構：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中該抗 TNFα 抗體係阿達木單抗(adalimumab)、英夫利昔單抗(infliximab)或戈利木單抗(golimumab)或其抗原結合片段。

【請求項 13】 如請求項 1 至 12 中任一項之醫藥組合物，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 14】 如請求項 1 至 13 中任一項之醫藥組合物，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【請求項 15】 如請求項 1 至 11 中任一項之醫藥組合物，其中該抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗(satralizumab)、賽瑞蘆單抗(sarilumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、克萊贊珠單抗(clazakizumab)、西盧卡單抗(sirukumab)、奧洛珠單抗(olokizumab)、戈利珠單抗(gerilizumab)或托珠單抗(tocilizumab)或其抗原結合片段。

【請求項 16】 如請求項 1 至 11 或 15 中任一項之醫藥組合物，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；

包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 17】 如請求項 1、11 或 15 至 16 中任一項之醫藥組合物，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO:183 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO:184 之核苷酸序列。

【請求項 18】 如請求項 1 至 17 之醫藥組合物，其中該抗原結合片段係 Fab、$F(ab')_2$ 或 scFv。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之醫藥組合物，其中該 mAb 或其該抗原結合片段係高糖基化突變體或其中該 mAb 之該 Fc 多肽係糖基化或無糖基化的。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之醫藥組合物，其中該人工基因體係自互補的。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之醫藥組合物，其中該人工基因體係構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1/GRK1.VH4i.阿達木單抗.IgG。

【請求項 22】 一種組合物，其包含腺相關病毒(AAV)載體，該腺相關病毒載體具有：

a. 病毒 AAV 衣殼，其視情況地與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型 rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列 至少 95%一致；及

b. 人工基因體，其包含側接有 AAV 反向末端重複(ITR)之表現盒，其中該表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb 抗 IL6 抗體或抗 IL6R 抗體或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈之轉基因，該轉基因可操作連接至促進該轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

c. 其中該轉基因編碼該 mAb 之該重鏈及該輕鏈之 N 末端之信號序列，該信號序列引導該 mAb 在眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【請求項 23】 如請求項 22 之組合物，其中該眼組織細胞係角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【請求項 24】 如請求項 22 或 23 之組合物，其中該 AAV 衣殼係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73。

【請求項 25】 如請求項 22 至 24 之組合物，其中該抗 TNFα 抗體係阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗或其抗原結合片段。

【請求項 26】 如請求項 22 至 25 中任一項之醫藥組合物，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 27】 如請求項 22 至 26 之醫藥組合物，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【請求項 28】 如請求項 22 至 27 中任一項之醫藥組合物，其中該抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗或其抗原結合片段。

【請求項 29】 如請求項 22 至 24 或 27 中任一項之醫藥組合物，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 30】 如請求項 22 至 24 或 28 至 29 中任一項之醫藥組合物，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序

列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO:183 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO:184 之核苷酸序列。

【請求項 31】 如請求項 22 至 30 中任一項之組合物，其中該轉基因包含編碼該 mAb 之該重鏈及該輕鏈之該等核苷酸序列之間的弗林蛋白酶/2A 連接體。

【請求項 32】 如請求項 22 至 31 中任一項之組合物，其中將編碼弗林蛋白酶 2A 連接體之核酸納入該表現盒中編碼重鏈及輕鏈序列之該等核苷酸序列之間，從而產生具有以下結構之構築物：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【請求項 33】 如請求項 22 至 32 之組合物，其中該弗林蛋白酶 2A 連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144)之弗林蛋白酶/T2A 連接體。

【請求項 34】 如請求項 22 至 33 中任一項之組合物，其中該信號序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表 2 之信號序列。

【請求項 35】 如請求項 22 至 34 中任一項之組合物，其中該人工基因體係自互補的。

【請求項 36】 如請求項 22 至 27 或 31 至 35 中任一項之組合物，其中該人工基因體係構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1/GRK1.VH4i.阿達木單抗.IgG。

【請求項 37】 一種治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之方法，其包括向該個體視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與治

療有效量之包含重組 AAV 之組合物，該重組 AAV 包含編碼抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至控制該轉基因在眼組織細胞中表現之一或多條調控序列。

【請求項 38】 一種治療有需要之人類個體之非傳染性眼色素層炎之方法，其包括：向該個體視網膜下、玻璃體內、鼻內、前房內、脈絡膜上或全身性投與治療有效量之重組核苷酸表現載體，該重組核苷酸表現載體包含編碼抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至控制該轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列，以使得形成釋放抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之人類轉譯後修飾(HuPTM)形式之貯庫。

【請求項 39】 如請求項 37 或 38 之方法，其中該抗 TNFα mAb 係阿達木單抗、英夫利昔單抗或戈利木單抗。

【請求項 40】 如請求項 37 至 39 之方法，其中該全長抗 TNFα mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 41】 如請求項 37 至 40 之方法，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 27 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 28 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 30 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 31 之核苷酸序列。

【請求項 42】 如請求項 37 至 38 中任一項之方法，其中該抗 IL6 或抗 IL6R 抗體係薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗或其抗原結合片段。

【請求項 43】 如請求項 37 至 38 或 42 中任一項之方法，其中該全長 mAb 或該抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO:185 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈；包含具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈；具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈以及具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；或具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈及視情況地具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列之 Fc 多肽以及具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 44】 如請求項 37 至 38 或 42 至 43 中任一項之方法，其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 32 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 33 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 34 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 35 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 36 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 37 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該

重鏈之 SEQ ID NO: 38 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 39 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 40 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 41 之核苷酸序列；編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 42 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 43 之核苷酸序列；其中該轉基因包含編碼該重鏈之 SEQ ID NO: 44 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO: 45 之核苷酸序列；或編碼該重鏈之 SEQ ID NO:183 之核苷酸序列及編碼該輕鏈之 SEQ ID NO:184 之核苷酸序列。

【請求項 45】 如請求項 37 至 44 之方法，其中該眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【請求項 46】 如請求項 37 至 44 中任一項之方法，其中該病毒衣殼與 AAV 血清型 1 (AAV1)、血清型 2 (AAV2)、血清型 AAV2.7m8 (AAV2.7m8)、血清型 3 (AAV3)、血清型 3B (AAV3B)、血清型 4 (AAV4)、血清型 5 (AAV5)、血清型 6 (AAV6)、血清型 7 (AAV7)、血清型 8 (AAV8)、血清型 rh8 (AAVrh8)、血清型 9 (AAV9)、血清型 9e (AAV9e)、血清型 rh10 (AAVrh10)、血清型 rh20 (AAVrh20)、血清型 rh39 (AAVrh39)、血清型 hu.37 (AAVhu.37)、血清型 rh73 (AAVrh73)或血清型 rh74 (AAVrh74)、血清型 hu51 (AAV.hu51)、血清型 hu21 (AAV.hu21)、血清型 hu12 (AAV.hu12)或血清型 hu26 (AAV.hu26)之胺基酸序列至少 95%一致。

【請求項 47】 如請求項 37 至 46 中任一項之方法，其中該 AAV 衣殼係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73。

【請求項 48】 如請求項 37 至 46 中任一項之方法，其中該調控序列包括表 1 或表 1a 之調控序列。

【請求項 49】 如請求項 48 之方法，其中該調控序列係 CAG 啟動子(SEQ ID NO: 74)、CB 啟動子(SEQ ID NO: 273 或 274)、人類視紫質激酶(GRK1)啟動子(SEQ ID NO:77 或 217)、小鼠視錐抑制(CAR)啟動子(SEQ ID NO: 214-216)、人類紅色視蛋白(RedO)啟動子(SEQ ID NO: 212)或 Best1/GRK1 串聯啟動子(SEQ ID NO: 275)。

【請求項 50】 如請求項 37 至 49 中任一項之方法，其中該轉基因包含編碼該 mAb 之該重鏈及該輕鏈之該等核苷酸序列之間的弗林蛋白酶/2A 連接體。

【請求項 51】 如請求項 50 之方法，其中該弗林蛋白酶 2A 連接體係具有胺基酸序列 RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO:143 或 144)之弗林蛋白酶/T2A 連接體。

【請求項 52】 如請求項 37 至 51 中任一項之方法，其中該轉基因編碼該抗原結合片段之該重鏈及該輕鏈之 N 末端的信號序列，該信號序列引導該等人類眼組織細胞中之分泌及轉譯後修飾。

【請求項 53】 如請求項 52 之方法，其中該信號序列係 MYRMQLLLLIALSLALVTNS (SEQ ID NO:85)或表 2 之信號序列。

【請求項 54】 如請求項 37 至 53 中任一項之方法，其中轉基因具有以下結構：信號序列 - 重鏈 - 弗林蛋白酶位點 - 2A 位點 - 信號序列 - 輕鏈 - 聚 A。

【請求項 55】 如請求項 37 至 54 中任一項之方法，其中該 mAb 係高糖基化突變體或其中該 mAb 之該 Fc 多肽係糖基化或無糖基化的。

【請求項 56】 如請求項 37 至 55 中任一項之方法，其中該 mAb 含有 α 2,6-唾液酸化聚糖。

【請求項 57】 如請求項 37 至 56 中任一項之方法，其中該 mAb 經糖基化但不含可偵測到之 NeuGc 及/或 α-Gal。

【請求項 58】 如請求項 37 至 57 中任一項之方法，其中該 mAb 含有酪胺酸硫酸化。

【請求項 59】 如請求項 37 至 58 中任一項之方法，其中該 mAb 或其抗原結合片段之該 HuPTM 形式之產生係藉由用該重組核苷酸表現載體轉導培養物中之人類眼組織細胞並表現該 mAb 或其抗原結合片段來確認。

【請求項 60】 如請求項 37 或 59 之方法，其中該治療有效量經確定足以維持房水、玻璃體液、RPE、視網膜及/或眼前節/房中至少 10 ng/ml 之濃度。

【請求項 61】 如請求項 37 或 60 之方法，其中該治療有效量經確定足以藉由>= 2 條 ETDRS 線或 logMAR 增加、根據 SUN 分類前房及後房之發炎活性降低及/或玻璃體混濁等級降低來改良最佳矯正視力(BCVA)。

【請求項 62】 如請求項 37 至 61 中任一項之方法，其中該 rAAV 係自互補的。

【請求項 63】 如請求項 37 至 62 中任一項之方法，其中該轉基因在該構築物 EF1ac.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿達木單抗.Fab scAAV、CAG.阿達木單抗.IgG、CAG.阿達木單抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿達木單抗.IgG、CB.VH4i.阿達木單抗.IgG 或 Best1/GRK1.VH4i.阿達木單抗.IgG 內。

【請求項 64】 一種產生重組 AAV 之方法，其包括：

(c) 培養宿主細胞，該宿主細胞含有：

(i) 人工基因體，其包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中該 順式表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 或抗 IL6R 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至促進該轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

(ii) 缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中該反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動該 AAV rep

及該 AAV 衣殼蛋白在培養物中之該宿主細胞中之表現且 反式 供應該 AAV rep 及該 AAV 衣殼蛋白，其中該衣殼具有眼組織細胞向性；

(iii) 足以容許該 AAV 衣殼蛋白複製及包裝該人工基因體之腺病毒輔助功能；及

(d) 自細胞培養物回收使該人工基因體殼體化之重組 AAV。

【請求項 65】 如請求項 64 之方法，其中該轉基因編碼實質上全長或全長 mAb 或抗原結合片段，該抗原結合片段包含阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域，其中該 AAV 衣殼蛋白係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼蛋白。

【請求項 66】 如請求項 64 或 65 之方法，其中該眼組織細胞係 角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【請求項 67】 一種宿主細胞，其含有：

d. 人工基因體，其包含側接有 AAV ITR 之順式表現盒，其中該 順式表現盒包含編碼實質上全長或全長抗 TNFα mAb、抗 IL6 mAb 或抗 IL6R mAb 或其抗原結合片段之轉基因，該轉基因可操作連接至促進該轉基因在人類眼組織細胞中表現之一或多條調控序列；

e. 缺少 AAV ITR 之反式表現盒，其中該反式表現盒編碼可操作連接至表現控制元件之 AAV rep 及 AAV 衣殼蛋白，該等表現控制元件驅動該 AAV rep 及該 AAV 衣殼蛋白在培養物中之該宿主細胞中之表現且 反式 供應該 AAV rep 及該 AAV 衣殼蛋白，其中該衣殼具有眼組織細胞向性；

f. 足以容許該 AAV 衣殼蛋白複製及包裝該人工基因體之腺病毒輔助功能。

【請求項 68】 如請求項 67 之宿主細胞，其中該轉基因編碼實質上全長或全長 mAb 或抗原結合片段，該抗原結合片段包含阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、薩拉利珠單抗、賽瑞蘆單抗、司妥昔單抗、克萊贊珠單抗、西盧卡單抗、奧洛珠單抗、戈利珠單抗或托珠單抗之重鏈及輕鏈可變結構域。

【請求項 69】 如請求項 67 或 68 之宿主細胞，其中該 AAV 衣殼蛋白係 AAV2.7m8、AAV8、AAV3B 或 AAVrh73 衣殼蛋白。

【請求項 70】 如請求項 67 至 69 之宿主細胞，其中該眼組織細胞係角膜細胞、虹膜細胞、睫狀體細胞、舒萊姆氏管細胞、小梁網細胞、視網膜細胞、RPE-脈絡膜組織細胞或視神經細胞。

【發明圖式】

【圖 1A】

【圖 1B】

[illegible]

[illegible]

[illegible]

光束掃描裝置(SQ1 00)

前段序列(SQ 00 00： 05)：

光束掃描裝置(SQ 00 00： 3)：

[illegible]

前段序列(SQ 00 00： 05)：

光束掃描裝置(SQ 00 00： 4)

[illegible]

下降時間：

[illegible]

[illegible]

上升時間：

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[発明の名称]ｐｐｄ．ｓｏｃ制御装置：

[特許請求の範囲](ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　８５)
[発明の詳細な説明](ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　９)
[redacted]
[redacted]
[redacted]

\依序判斷pgc 200個體物：

前處理序列(SEQ ID NO: 85)
[illegible]
\依序判斷訂購(SEQ ID NO: 11)
[illegible]
[illegible]
[illegible]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[0013] 以下將參照 [illegible] 說明實施例：

[illegible]
[illegible]
[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

二次側出力端のgnd（2nd-接地端）：

放電経路(SKQ ID NO：05)
[illegible]
二次側静電容量(SKQ ID NO：15)
[illegible]
[illegible]
[illegible]

根據權利要求 [illegible] 所述的[illegible]，

其特徵在於，[illegible]

[illegible]

[illegible]

|(圖 4)|

圖 4(續)

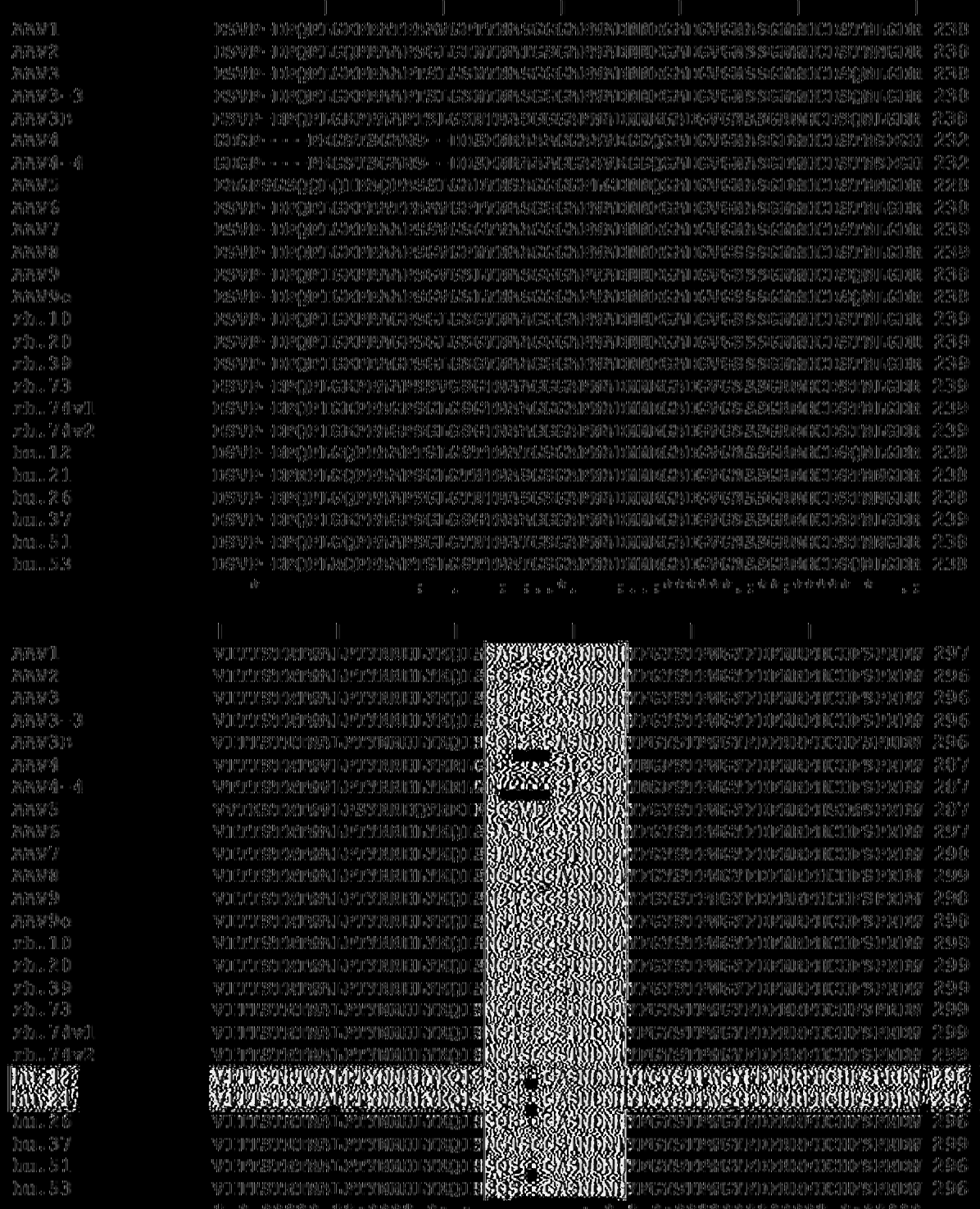
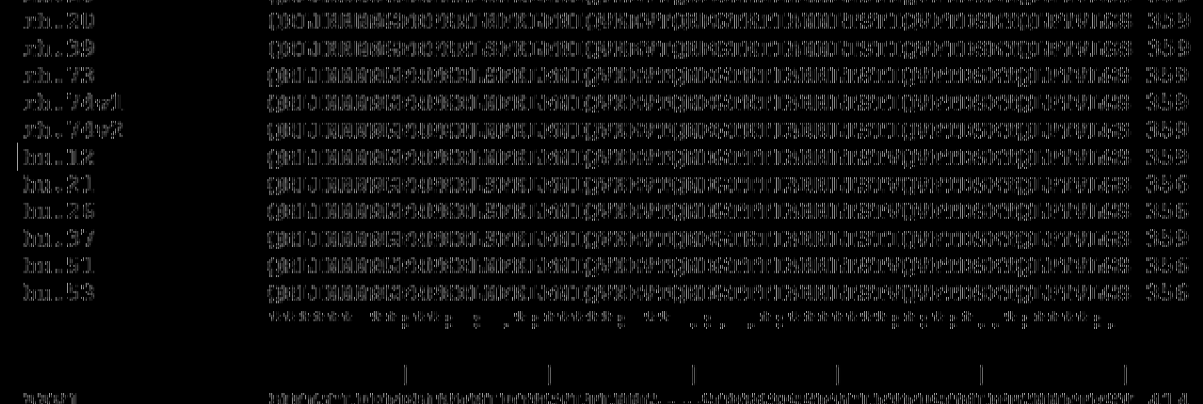
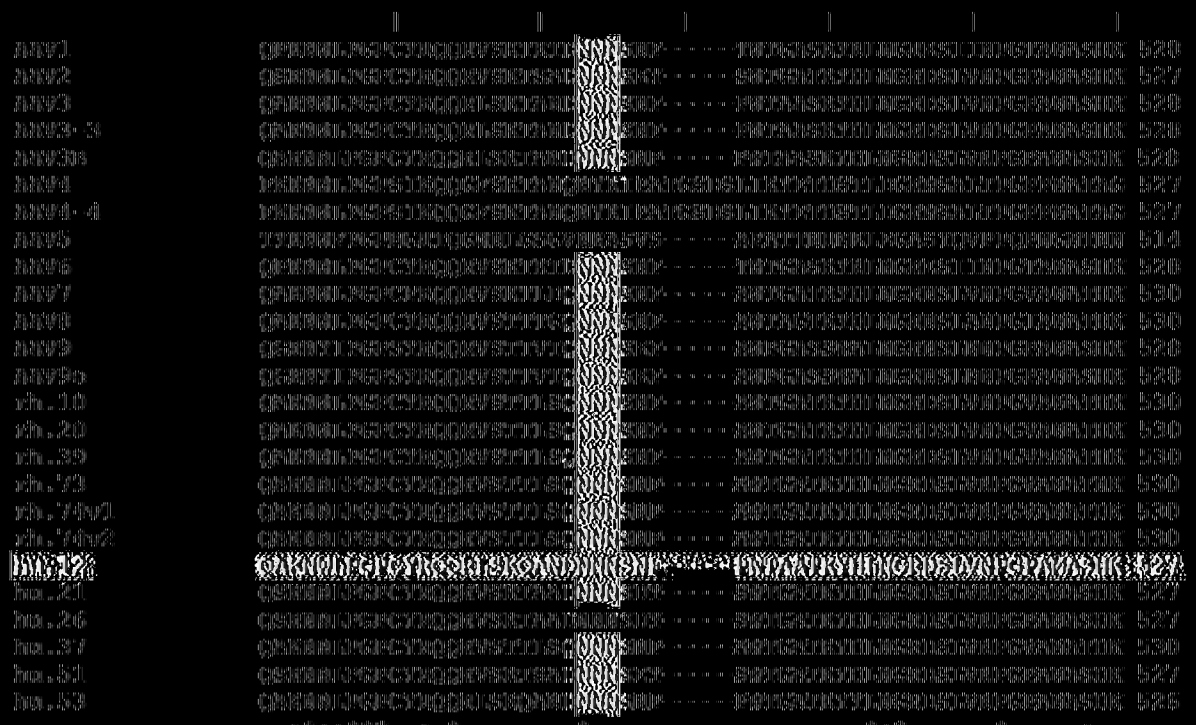


圖 4(續)



|(圖 4(續))|



|(圖 4(續))|

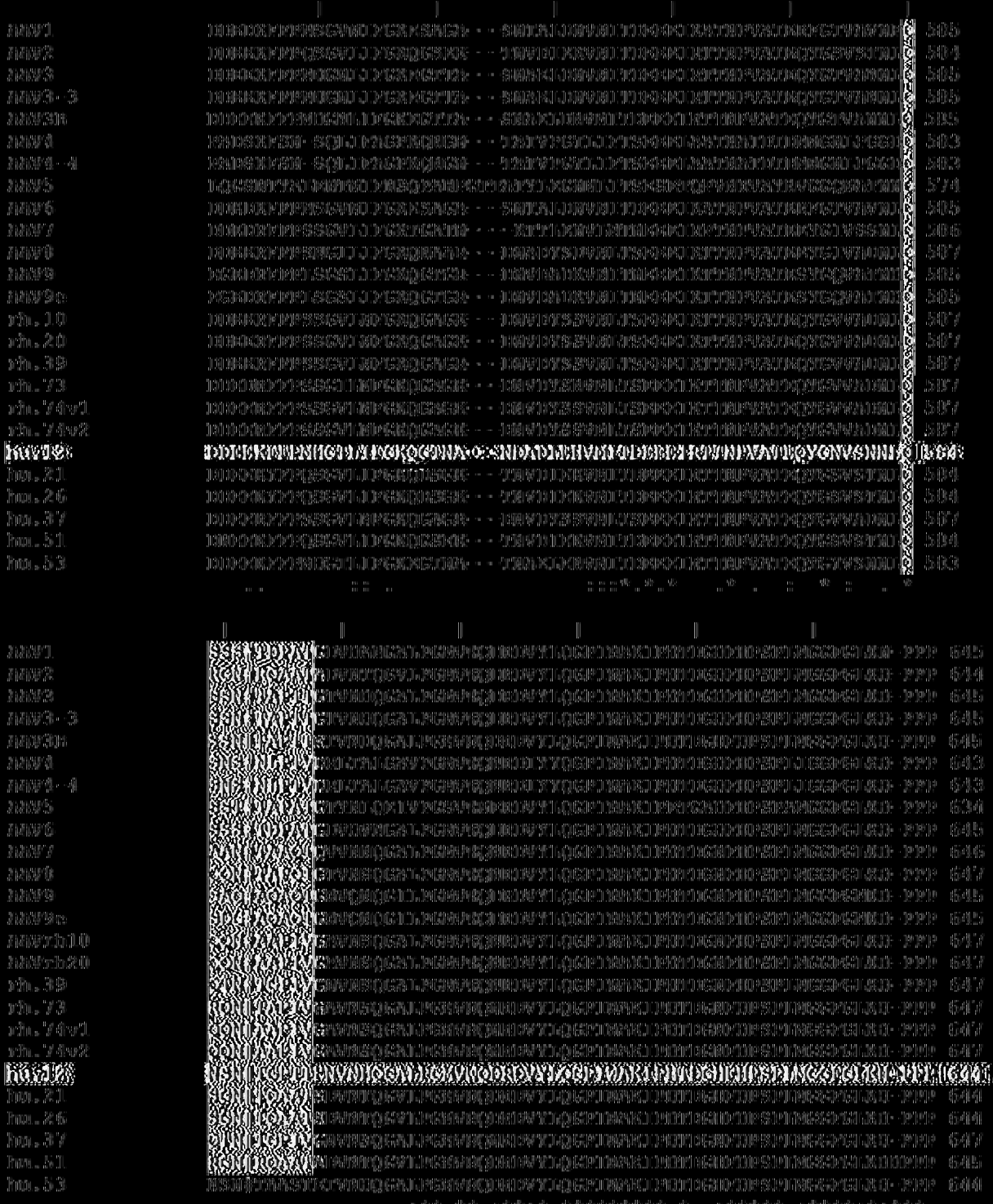
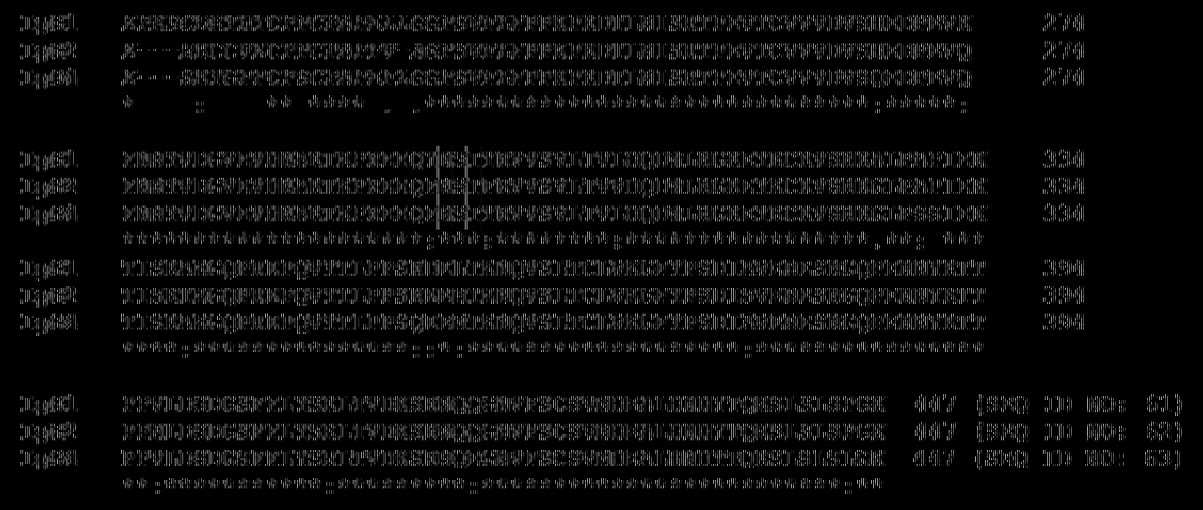


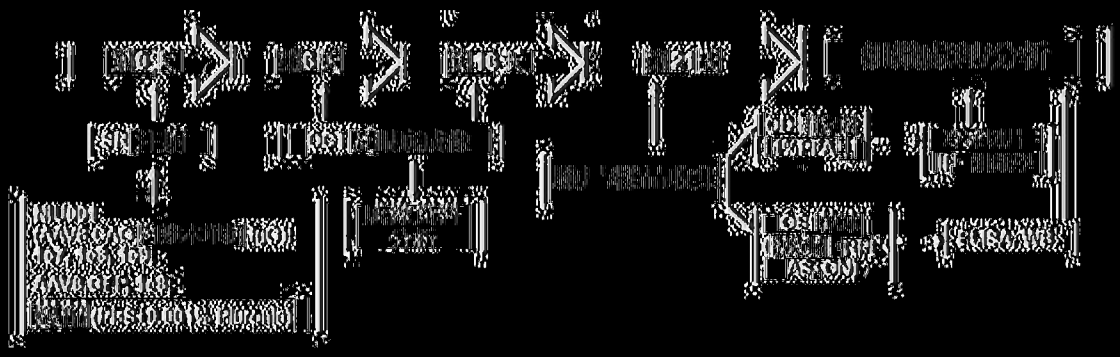
圖 4(續)

|(圖 4(續))|

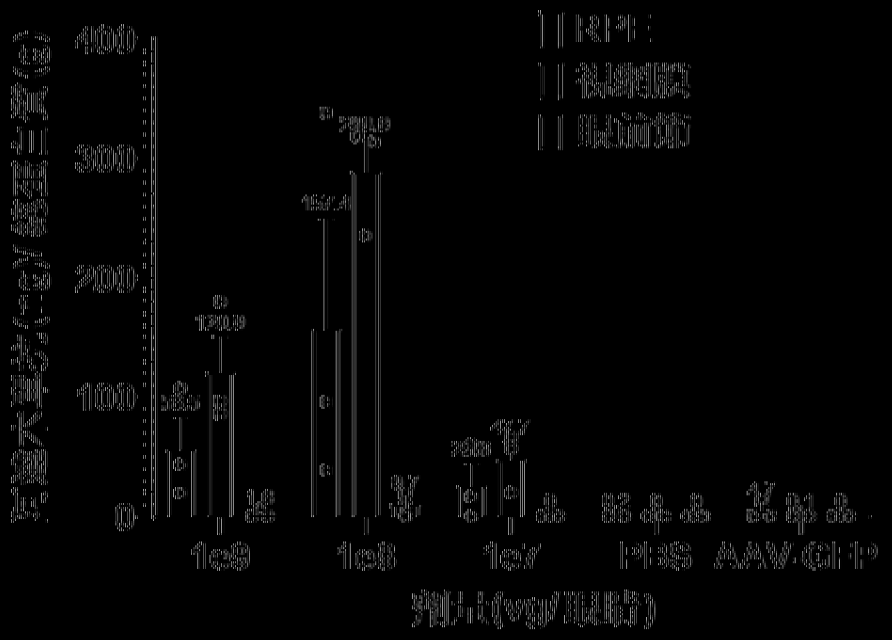
[圖 5]



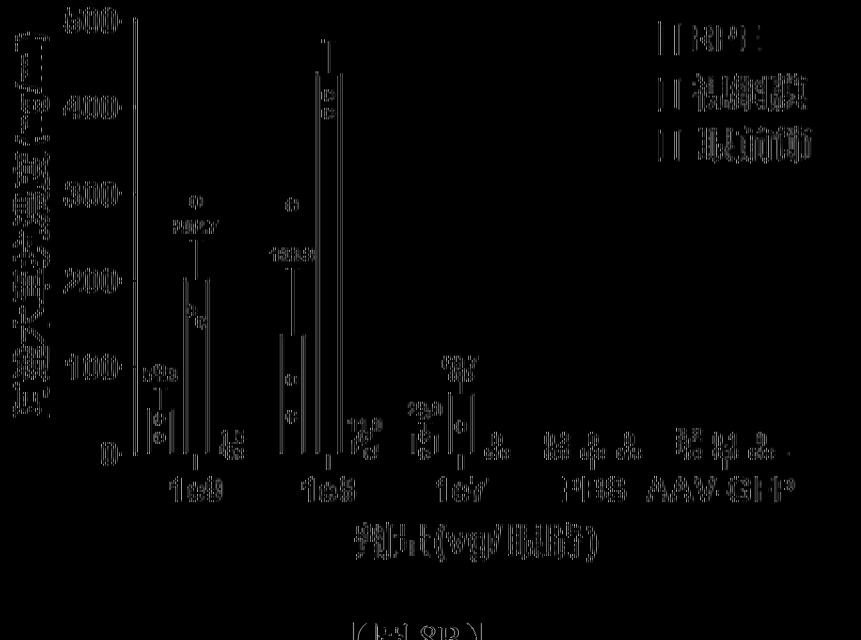
|(圖 6)|



[圖 7]


400
300
200
100
0
PBS
AAV-GFP
1e9
1e8
1e7

[圖 8A]


600
400
300
200
100
0
PBS
AAV-GFP
1e9
1e8
1e7

[圖 8B]

[illegible] 54
[illegible] 55
[illegible] 57
[illegible] 56
[illegible] 54
[illegible] 54
[illegible] 54
[illegible] 55
[illegible] 55
[illegible] 57

[illegible] 105
[illegible] 104
[illegible] 103
[illegible] 104
[illegible] 100
[illegible] 103
[illegible] 104
[illegible] 103
[illegible] 104
[illegible] 106
[illegible] 104

[illegible] 165
[illegible] 164
[illegible] 169
[illegible] 165
[illegible] 160
[illegible] 169
[illegible] 164
[illegible] 169
[illegible] 164
[illegible] 166
[illegible] 164

[illegible] 220
[illegible] 219
[illegible] 220
[illegible] 204
[illegible] 205
[illegible] 210
[illegible] 209
[illegible] 216
[illegible] 219
[illegible] 221
[illegible] 219

[(圖 9A)]

[illegible]	[illegible]	229
[illegible]	[illegible]	228
[illegible]	[illegible]	227
[illegible]	[illegible]	226
[illegible]	[illegible]	225
[illegible]	[illegible]	224
[illegible]	[illegible]	223
[illegible]	[illegible]	222
[illegible]	[illegible]	221
[illegible]	[illegible]	220

|(同 9A(續))|

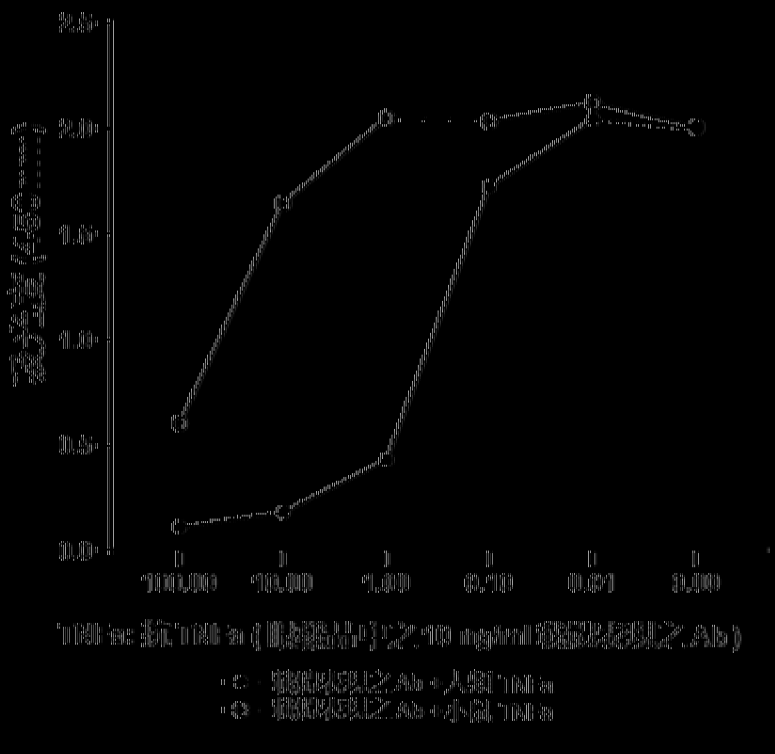
阿斯匹林症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
老大哥[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	53
睡眠障礙[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
腦神經症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
牛奶[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	49
光敏感[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
內向[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	49
臭氧[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50
托[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	50

阿斯匹林症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	100
老大哥[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	100
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	105
睡眠障礙[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	100
腦神經症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	101
牛奶[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	100
光敏感[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	104
內向[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	100
臭氧[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	101
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	104
托[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	101

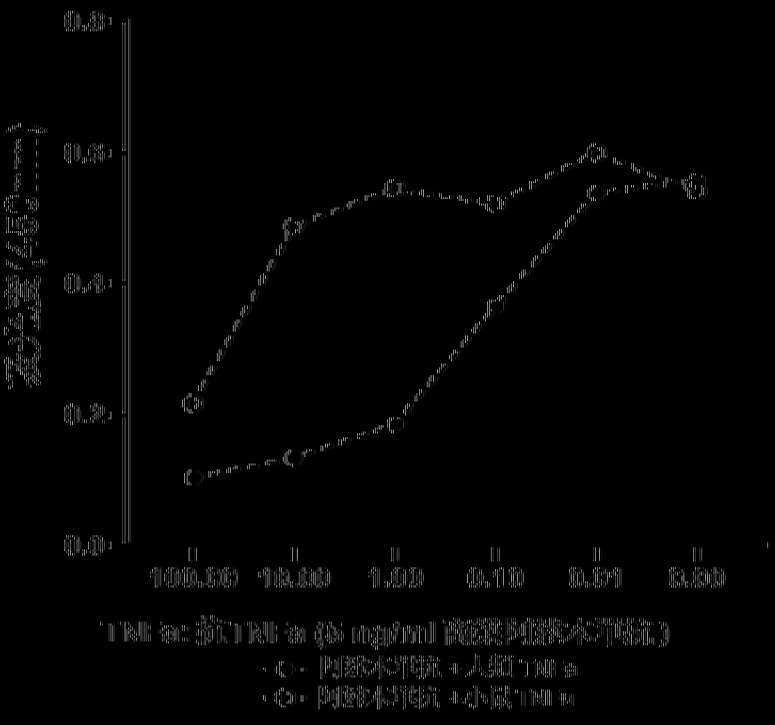
		金/萬
阿斯匹林症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160
老大哥[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	164
睡眠障礙[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160
腦神經症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160
牛奶[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	159
光敏感[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	164
內向[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	159
臭氧[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	163
托[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	160

		年
阿斯匹林症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214
老大哥[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	218
睡眠障礙[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214
腦神經症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214
牛奶[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	213
光敏感[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	218
內向[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	213
臭氧[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214
北極熊症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	216
托[illegible]症	……因為[illegible]的關係[illegible]……	214

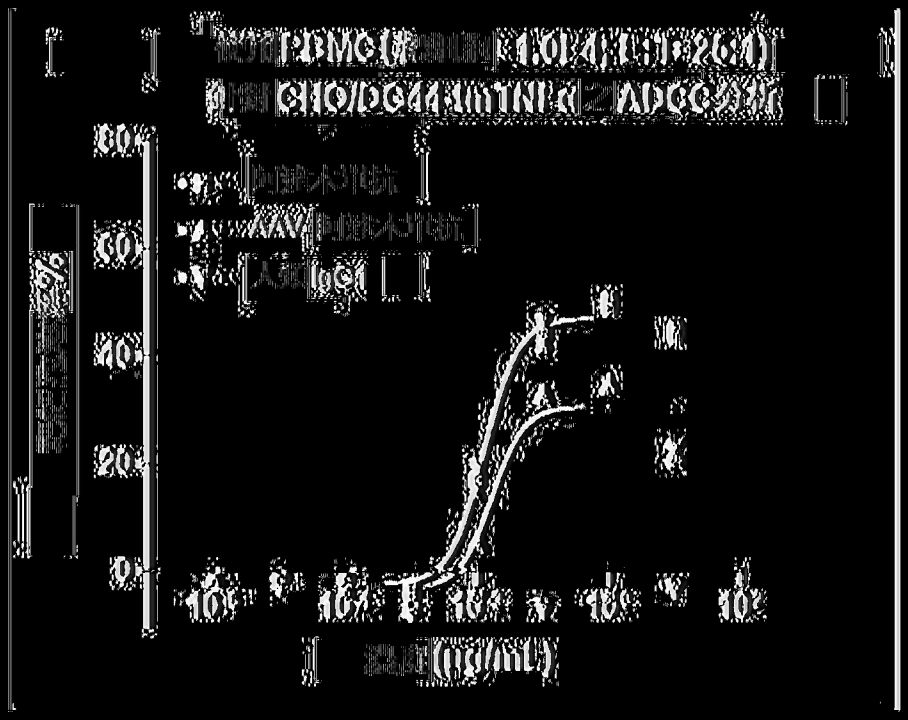
|(圖 93)|


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
TNF-α：抗TNF-α（阻害抗体）（ng/ml）
○：難治性炎症＋大腸TNF-α
◇：難治性炎症＋小腸TNF-α

[図 10A]

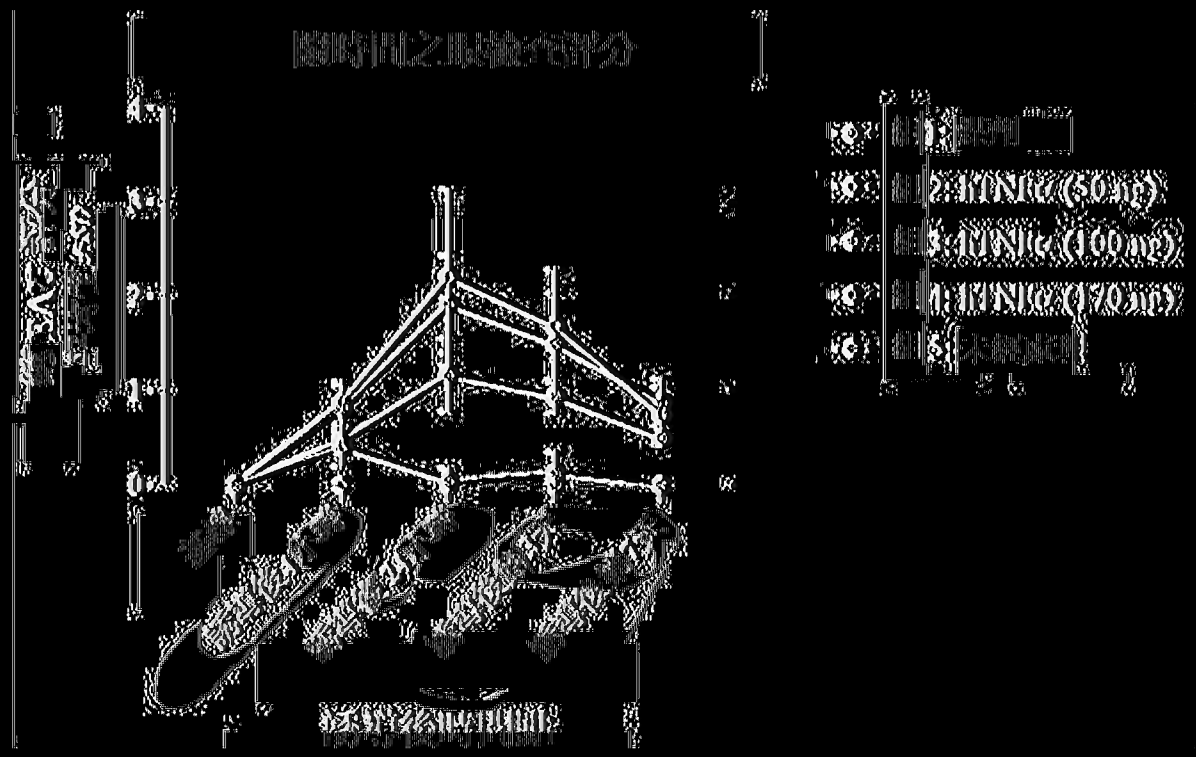

0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
TNF-α：抗TNF-α（ng/ml 阻害抗体の大きさ）
○：阻害の大きさ＋大腸TNF-α
◇：阻害の大きさ＋小腸TNF-α

[図 10B]

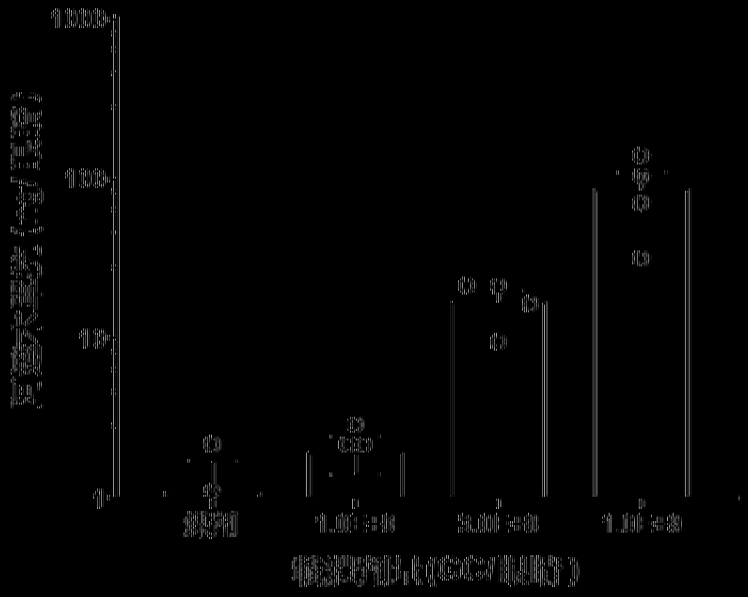


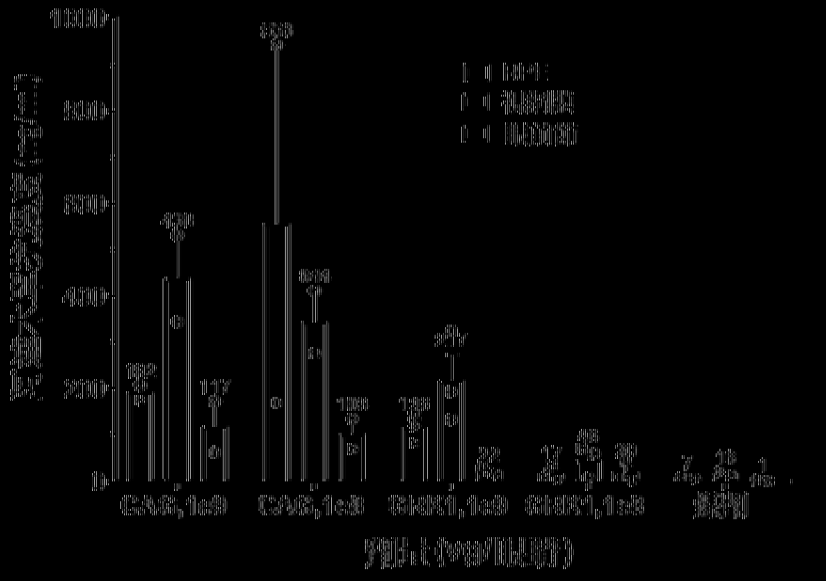
[圖 11A]

[圖 11B]



[(圖 12)]


1000
100
10
1
0
0
0


100
80
60
40
20
0
C4H8,1eq
C4H8,1eq
C4H6,1eq
C4H6,1eq
對照
對照(WO3/Al2O3)

[圖 14]