202144389

(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 202144389 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110105155 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/47 (2006.01)* *C07K16/30 (2006.01)*
A61K35/761 (2015.01) *A61K39/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/14 美國 62/976,386

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴爾加瓦 維普爾 BHARGAVA, VIPUL (IN)；克里希納 維諾德 KRISHNA, VINOD (US)；帕特爾 杰馬拉 PATEL, JAYMALA (US)；波可洛克 大衛 POCALYKO, DAVID J. (US)；拉傑普羅希特 亞速達 RAJPUROHIT, YASHODA RANI (US)；薩法巴赫什 佩加 SAFABAKHSH, PEGAH (US)；賽普勒凡達 曼努埃爾 SEPULVEDA, MANUEL ALEJANDRO (CL)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：9 共 600 頁

(54)名稱

在多發性骨髓瘤中表現之新抗原及其用途

(57)摘要

本揭露關於多發性骨髓瘤新抗原、編碼其等之多核苷酸、包含該等新抗原之載體、宿主細胞、重組病毒顆粒、疫苗、結合該等多發性骨髓瘤新抗原之蛋白質分子、及製造及使用其等之方法。

The disclosure relates to multiple myeloma neoantigens, polynucleotides encoding them, vectors, host cells, recombinant virus particles, vaccines comprising the neoantigens, proteinaceous molecules binding the multiple myeloma neoantigens, and methods of making and using them.

202144389

【發明摘要】

【中文發明名稱】 在多發性骨髓瘤中表現之新抗原及其用途

【英文發明名稱】 NEOANTIGENS EXPRESSED IN MULTIPLE MYELOMA AND THEIR USES

【中文】

本揭露關於多發性骨髓瘤新抗原、編碼其等之多核苷酸、包含該等新抗原之載體、宿主細胞、重組病毒顆粒、疫苗、結合該等多發性骨髓瘤新抗原之蛋白質分子、及製造及使用其等之方法。

【英文】

The disclosure relates to multiple myeloma neoantigens, polynucleotides encoding them, vectors, host cells, recombinant virus particles, vaccines comprising the neoantigens, proteinaceous molecules binding the multiple myeloma neoantigens, and methods of making and using them.

【指定代表圖】無

【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】　在多發性骨髓瘤中表現之新抗原及其用途

【英文發明名稱】　NEOANTIGENS EXPRESSED IN MULTIPLE MYELOMA AND THEIR USES

相關申請案之交互參照

【0001】　本申請案主張美國臨時專利申請案第62/976,386號（2020年2月14日提出申請，標題為「在多發性骨髓瘤中表現之新抗原及其用途(NEOANTIGENS EXPRESSED IN MULTIPLE MYELOMA AND THEIR USES)」）之優先權，其全文以引用方式併入本文中。

序列表

【0002】　本申請案含有序列表，其已經以ASCII格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。ASCII副本（建立於2021年1月22日）被命名為JBI6239WOPCT1_SL.txt且檔案大小為154,445位元組。

【技術領域】

【0003】　本揭露關於多發性骨髓瘤新抗原、編碼其等之多核苷酸、包含該等新抗原之載體、宿主細胞、疫苗、結合該等多發性骨髓瘤新抗原之蛋白質分子、及製造及使用其等之方法。

【先前技術】

【0004】　多發性骨髓瘤造成顯著的發病率及死亡率。其在全球佔所有惡性疾病的大約1%及血液癌症的13%。歐洲及美國每年大約有50,000名患者被診斷出患有多發性骨髓瘤，且每年有30,000名患者因多發性骨髓瘤而死亡。

【0005】　大多數多發性骨髓瘤患者會產生單株蛋白（副蛋白(paraprotein)、M蛋白(M-protein)、或M成分(M-component)），其為已喪失功能的免疫球蛋白(Ig)或其片段(Kyle and Rajkumar, *Leukemia* 23:3-9, 2009; Palumbo and Anderson, *N Engl J Med* 364:1046-1060, 2011)。患者的正常免疫球蛋白水平有所減損，導致容易感染。增生的多發性骨髓瘤細胞會替代正常骨髓，導致正常造血組織功能異常及正常骨髓架構遭到破壞，此係由諸如貧血、血清或尿液中有副蛋白、及骨再吸收（於放射線照片中顯示可見為瀰漫性骨質疏鬆症或溶解性病變）之臨床所見反映(Kyle *et al., Mayo Clin Proc* 78:21-33, 2003)。此外，經常會見到高血鈣症、腎功能不全或腎衰竭、及神經併發症。少數多發性骨髓瘤患者係非分泌性的。

【0006】　多發性骨髓瘤之治療選擇會隨年齡、共病、疾病侵襲性、及相關預後因子而有所變化(Palumbo and Anderson, *N Engl J Med* 364:1046-1060, 2011)。新診斷之多發性骨髓瘤患者一般係分類為2個亞群，通常係以其年齡及對於後續治療方法之合適性來界定。較年輕患者一般將接受誘發方案(induction regimen)，接著使用高劑量化學療法(HDC)及自體幹細胞移植(ASCT)進行鞏固治療(consolidation treatment)。針對被認為不適合HDC及ASCT者，使用多藥劑組合（包括烷化劑(alkylator)、高劑量類固醇、及新穎藥劑）之較長期治療目前被視為是標準照護。通常而言，超過65歲或患有重大共病之患者常不被認為適宜進行HDC及ASCT。多年來，口服組合美法侖-強體松(melphalan-prednisone,

MP)被認為是不適宜進行ASCT之多發性骨髓瘤患者的標準照護(Gay and Palumbo, *Blood Reviews* 25:65-73, 2011)。對於不被認為適合進行基於移植之療法的新診斷患者，免疫調節劑(IMiD)及蛋白酶體抑制劑(PI)之出現已帶來多個新治療選項。

【0007】 儘管有各種嘗試要改善多發性骨髓瘤的治療，仍然需要對抗多發性骨髓瘤的療法。

【發明內容】

【0008】 本揭露提供一種經單離之多肽，其包含下列之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、

359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。

【0009】 本揭露亦提供一種經單離之異源多肽，其包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。

【0010】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其包含下列之序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、

32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422、或其片段。

【0011】 本揭露亦提供載體，其包含編碼本文所揭示之多肽的多核苷酸。

【0012】 本揭露亦提供病毒或重組病毒，其包含本揭露之載體。

【0013】 本揭露亦提供細胞，其包含本揭露之載體或本揭露之重組病毒或經本揭露之載體或本揭露之重組病毒轉導。

【0014】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之多核苷酸。

【0015】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之多肽。

【0016】　本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之載體。

【0017】　本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之重組病毒。

【0018】　本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之自我複製RNA分子。

【0019】　本揭露亦提供一種預防或治療對象的多發性骨髓瘤之方法，其包含向該對象投予治療有效量的一或多種本揭露之疫苗、一或多種本揭露之病毒或重組病毒、或一或多種本揭露之醫藥組成物。

【0020】　本揭露亦提供在對象中誘發對一或多個下列之胺基酸序列的免疫反應之方法：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、

407、或421，該方法包含向該對象投予一或多種本揭露之疫苗、或一或多種包含本揭露之多核苷酸的本揭露之重組病毒，且其中該重組病毒係Ad26、GAd20、MVA；及/或投予編碼本揭露之多肽的自我複製RNA分子。

【0021】 本揭露亦提供一種治療或預防對象的多發性骨髓瘤之方法，其包含

向該對象投予治療有效量的包含重組病毒之組成物及/或包含自我複製 RNA 分子之組成物，該自我複製 RNA 分子編碼異源多肽，該異源多肽包含二、三、四、五、六、七、八、九、十、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、或 204 個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、

43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及 421、及其片段。在一些實施例中，重組病毒係 Ad26、GAd20、或 MVA 病毒。在一些實施例中，在一些實施例中，投予包含組成物之一或多次投予。

【0022】 本揭露亦提供一種治療或預防對象的多發性骨髓瘤之方法，其包含向該對象投予

包含編碼第一異源多肽之第一異源多核苷酸的第一組成物，其中該第一異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、

109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及 421、及其片段；及

包含編碼第二異源多肽之第二異源多核苷酸的第二組成物，其中該第二異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、

249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段；其中該第一異源多肽及該第二異源多肽具有不同之胺基酸序列。

【0023】 本揭露亦提供一種治療或預防對象的多發性骨髓瘤之方法，其包含向該對象投予治療有效量的包含重組病毒之組成物及/或包含自我複製RNA分子之組成物，該自我複製RNA分子編碼選自下列之異源多肽SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421

【0024】 本揭露亦提供一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向該對象投予包含編碼異源多肽之異源多核苷酸的組成物，其中該異源多肽包含一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、

13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段；且其中該投予包含該組成物之一或多次投予，且其中該等異源多肽具有不同之胺基酸序列。

【0025】 本揭露亦為一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向該對象投予包含編碼異源多肽之異源多核苷酸的組成物，其中該異源多肽包含一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、

149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421

【0026】 本揭露亦提供一種特異性結合本揭露之多肽的經單離之蛋白質分子。

【0027】 本揭露亦提供一種預防或治療對象的多發性骨髓瘤之方法，其包含向該對象投予本揭露之蛋白質分子。

【0028】 本揭露亦提供投予抗CTLA-4抗體、抗PD-1、或抗PD-L1抗體與包含本文所揭示之多核苷酸、多肽、載體、或病毒之組成物中任一者的組合。

【0029】 應當理解的是，以上本發明實施例所涵蓋之多肽除了包含所具體列舉之多肽及其片段外，亦包含額外之多肽序列，其包括一或多種與所具體列舉者不同之多肽。同樣地，以上本發明實施例所涵蓋之多核苷酸除了包含所具體列舉之多核苷酸及其片段外，亦包含額外之多核苷酸序列，其包括一或多種與所具體列舉者不同之多核苷酸。

【圖式簡單說明】

【0030】

〔圖1〕顯示基因A與基因B間之嵌合通讀融合(chimeric read-through fusion)的草圖。新抗原肽序列出現在斷點接合處。

〔圖2〕顯示由於染色體改變（諸如DNA易位）所導致之基因融合的草圖。

〔圖3〕顯示具有選擇性(alternative) 5'或3'剪接位點、經保留之內含子、經排除之外顯子、或選擇性終止或插入之剪接變體的草圖。

〔圖4〕顯示用於識別出剪接變體之方法的草圖。

〔圖5A〕、〔圖5B〕、〔圖5C〕、及〔圖5D〕顯示代表多發性骨髓瘤(MM)新抗原之腫瘤限制性表現的熱圖。此等抗原在健康組織或得自健康捐贈者之免疫細胞中皆沒有可偵測的表現。免疫細胞類型（前15列）係得自三位健康捐贈者（捐贈者：D001003103、D001000682、及D001004622）。CD138+ MM樣本標示有前綴詞「MM」。將原始Ct值針對內源對照基因RPL13A之表現進行標準化。黑色格子代表各樣本中之高表現（ΔCt低於15）。在得自正常捐贈者之B細胞及漿細胞中顯示表現的四種新抗原（FUS7、FUS20、AS43、及AS76）係留在此群組中。

〔圖6A〕、〔圖6B〕、〔圖6C〕、及〔圖6D〕顯示代表在對照組（得自健康捐贈者之組織及免疫細胞）及腫瘤樣本兩者中皆有表現的多發性骨髓瘤新抗原候選者之熱圖。免疫細胞類型（前15列）係得自三位健康捐贈者（捐贈者：D001003103、D001000682、及D001004622）。CD138+ MM樣本標示有前綴詞「MM」。將原始Ct值針對內源對照基因RPL13A之表現進行標準化。黑色格子代表各樣本中之高表現（ΔCt低於15）。

〔圖7A〕及〔圖7B〕顯示描繪藉由使用外源性自體健康捐贈者再刺激檢定所得之新抗原陽性免疫原性反應的代表性點圖。免疫原性反應係藉由評估CD4+及/或CD8+ T細胞群中之TNFα IFNγ雙陽性細胞來測量。如果TNFα IFNγ雙陽性部分比未經刺激細胞（DMSO陰性對照組）大三倍或以上且最小頻率>=0.01%，則將反應視為陽性。

〔圖8A〕及〔圖8B〕顯示對基因融合相關聯新抗原具有陽性免疫原性反應（CD8+及/或CD4+ T細胞）的捐贈者數目。

〔圖9A〕及〔圖9B〕顯示對選擇性剪接相關聯新抗原具有陽性免疫原性反應（CD8+及/或CD4+ T細胞）的捐贈者數目。

【實施方式】

定義

【0031】 所有在本說明中引用、包括但不限於專利及專利申請文件之發表文獻在此全部併入作為參照。

【0032】 應理解的是，本文中所使用的用語僅用於描述特定實施例，且不意欲為限制性。除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語皆具有與本揭露有關之技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。

【0033】 雖然任何類似或均等於本文中所述者之方法及材料可在用於測試本揭露之實務中使用，但本文中仍描述例示性材料及方法。在描述及請求本揭露時，將使用下列用語。

【0034】 於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非內文另有明確說明，否則單數形式的「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱。因此，例如對於「一細胞(a cell)」之指稱包括二或更多個細胞之組合、及類似者。

【0035】 連接詞「包含(comprising)」、「基本上由…組成(consisting essentially of)」、及「由…組成(consisting of)」意欲意味著彼等在專利語言中一般公認的意義；亦即，(i)「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵在於(characterized by)」同義，係包括式或開放

式，且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；(ii)「由…組成」排除請求項中未指明的任何元件、步驟、或成分；且(iii)「基本上由…組成」將請求項的範疇限制在所指明的材料或步驟、「及不實質影響所主張之揭露的（多個）基本及新穎特徵者」。以片語「包含」（或其均等詞）描述的實施例亦提供以「由…組成」及「基本上由…組成」所獨立描述之實施例。

【0036】　如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，當片語「及其片段(and fragments thereof)」附接至清單時，其包括該相關聯清單中之所有成員。清單可包含馬庫西(Markush)群組，舉例而言，片語「由肽A、B、及C、及其片段所組成之群組」指明或敘述包括A、B、C、A之片段、B之片段、及C之片段的馬庫西群組。

【0037】　「經單離(isolated)」係指已自產出該分子的系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均質分子族群（諸如合成多核苷酸或多肽）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「經單離」係指實質上不含其他細胞材料及/或化學物之分子，且涵蓋經單離成更高純度之分子，諸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%純度。

【0038】　「多核苷酸(polynucleotide)」係指包含藉由糖-磷酸主鏈或其他等效共價化學共價連接之核苷酸鏈的合成分子。cDNA係多核苷酸的典型實例。

【0039】　「多肽(polypeptide)」或「蛋白質(protein)」係指包含至少二個以肽鍵連接之胺基酸殘基以形成多肽的分子。少於50個胺基酸的小型多肽可稱為「肽(peptide)」。

【0040】 「免疫原性片段(immunogenic fragment)」係指當片段與MHC I類或MHC II類分子複合時，由細胞毒性T淋巴球、輔助T淋巴球、或B細胞辨識之多肽。

【0041】 「框內(in-frame)」係指第一多核苷酸中的密碼子讀框係與連接在一起以形成異源多核苷酸之第二多核苷酸中的密碼子讀框相同。框內異源多核苷酸會編碼由第一多核苷酸及第二多核苷酸兩者所編碼之異源多肽。

【0042】 「免疫原性的(immunogenic)」係指包含一或多種免疫原性片段之多肽。

【0043】 「異源(heterologous)」係指二或更多個多核苷酸或二或更多個多肽，其等本質上彼此找不到相同關係。

【0044】 「異源多核苷酸(heterologous polynucleotide)」係指編碼二或更多種如本文中所述之新抗原的非天然存在多核苷酸。

【0045】 「異源多肽(heterologous polypeptide)」係指包含二或更多種如本文中所述之新抗原多肽的非天然存在多肽。

【0046】 「非天然存在(non-naturally occurring)」係指不存在於自然中之分子。

【0047】 「載體(vector)」係指在生物系統內能夠被複製或者可在此等系統之間移動的多核苷酸。載體多核苷酸一般含有作用為促進此等多核苷酸在生物系統中的複製或維持的元件，諸如複製源、多腺核苷酸化信號、或選擇標記。此等生物系統的實例可包括細胞、病毒、動物、植物、及利用能夠複製載體之生物組件的重構生物系統(reconstituted biological system)。包含載體之多核苷酸可為DNA或RNA分子或此等分子的雜交物。

【0048】 「表現載體(expression vector)」係指可在生物系統或重構生物系統中用以指引多肽轉譯的載體，該多肽係由存在於該表現載體中之多核苷酸序列所編碼。

【0049】 「病毒載體(viral vector)」係指一種載體建構體，其包括至少一種病毒來源的多核苷酸元件，且具有被包裝成病毒載體顆粒之能力。

【0050】 「新抗原(neoantigen)」係指一種存在於單離自來自多發性骨髓瘤患者之骨髓抽吸物的$CD138^+$細胞中之多肽，其具有至少一個使其與存在於非惡性組織中之對應野生型多肽不同的改變，例如經由腫瘤細胞中之突變或腫瘤細胞特有之轉譯後修飾。突變可包括框移(frameshift)或非框移插入或缺失、錯義或無義取代、剪接位點改變、異常剪接變體、基因體重排或基因融合、或任何產生新抗原之基因體或表現改變。

【0051】 「盛行率(prevalence)」係指所研究群體帶有多發性骨髓瘤新抗原之百分比。

【0052】 「重組(recombinant)」係指藉由重組方式製備、表現、建立、或單離之多核苷酸、多肽、載體、病毒、及其他巨分子。

【0053】 「疫苗(vaccine)」係指一種組成物，其包含一或多種免疫原性多肽、免疫原性多核苷酸或片段、或其任何組合並經刻意投予以在接受者（例如，對象）中誘發後天免疫力。

【0054】 疾病或病症（諸如癌症）之「治療(treat/treating/treatment)」係指達成下列中之一或多者：減少病症之嚴重性及/或持續時間、抑制所治療病症特有之症狀的惡化、限制或預防病症於先前已患有該病症之對象中再發、或限制或預防症狀於先前已有該病症症狀之對象中再發。

【0055】 疾病或病症之「預防(prevent/preventing/prevention/prophylaxis)」意指預防病症在對象中發生。

【0056】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指有效達成所欲治療成果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中誘發所欲反應的能力。有效的治療劑或治療劑組合之例示性指標包括例如患者之幸福感改善。

【0057】 「復發(relapsed)」係指在先前用治療劑治療後的一段時間改善之後，疾病或疾病之徵象及症狀的回歸。

【0058】 「難治性(refractory)」係指對治療沒有反應的疾病。難治性疾病可在治療之前或在開始治療時對該治療具有抗性，或者難治性疾病可在治療期間變成具有抗性。

【0059】 「複製子(replicon)」係指能夠引導其自身之拷貝產生的病毒核酸，且包括RNA以及DNA。例如，動脈炎病毒(arterivirus)基因體之雙股DNA版本可用來產生構成動脈炎病毒複製子之單股RNA轉錄本。通常而言，病毒複製子含有病毒之完整基因體。「次基因體複製子(sub-genomic replicon)」係指病毒核酸，其含有基因之非完整互補及病毒基因體之其他特徵，但又能夠引導其自身拷貝之產生。例如，動脈炎病毒之次基因體複製子可含有病毒非結構蛋白之大多數基因，但遺漏編碼結構蛋白之大多數基因。次基因體複製子能夠引導病毒次基因體之複製（次基因體複製子之複製）所必需的所有病毒基因之表現，而無需生產病毒顆粒。

【0060】 「RNA複製子」（或「自我複製RNA分子」）係指含有在容許病毒感染細胞(permissive cell)內引導其自身之擴增或自我複製所必需之所有基因資訊的RNA。為了引導其自身之複製，RNA分子1)編碼聚合酶、複製酶、或其他可與病毒或宿主細胞衍生蛋白質、核酸、或核醣核蛋白交互作用之其他蛋白質，以催化RNA擴增程序；及2)含有複製及轉錄複製子編碼之RNA所必需之順式作用(cis-acting) RNA序列。自我複製RNA一般係衍生自正股RNA病毒之基因體，且可用作為藉由置換編碼結構或非結構基因之病毒序列、或插入編碼結構或非結構基因之序列的外來序列5’或3’而將外來序列引入宿主細胞之基底。亦可將外來序列引入α病毒之次基因體區域。可將自我複製RNA包裝成重組病毒顆粒（諸如重組α病毒顆粒），或替代地使用脂質奈米粒子(LNP)將其遞送至宿主。自我複製RNA之大小可係至少1 kb、或至少2 kb、或至少3 kb、或至少4 kb、或至少5 kb、或至少6 kb、或至少7 kb、或至少8 kb、或至少10 kb、或至少12 kb、或至少15 kb、或至少17 kb、或至少19 kb、或至少20 kb，或者大小可係100 bp至8 kb、或500 bp至8 kb、或500 bp至7 kb、或1至7 kb、或1至8 kb、或2至15 kb、或2至20 kb、或5至15 kb、或5至20 kb、或7至15 kb、或7至18 kb、或7至20 kb。自我複製RNA係描述於例如WO2017/180770、WO2018/075235、WO2019143949A2中。

【0061】 「新診斷(newly diagnosed)」係指已診斷患有疾病（諸如多發性骨髓瘤）但尚未接受過疾病治療的人類對象。

【0062】 「對象(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非

人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲動物等。用語「對象」與「患者(patient)」在本文中可互換使用。

【0063】 「與...組合(in combination with)」意指將二或更多種治療劑一起以混合物形式投予至對象，其係並行以單劑投予或以任何順序以單劑依序投予。

【0064】 當與免疫反應有關時，「增強(enhance)」或「誘發(induce)」係指增加免疫反應之規模及/或效率或延長免疫反應之持續時間。該等用語可與「提升(augment)」互換使用。

【0065】 「免疫反應(immune response)」係指由脊椎動物對象之免疫系統對免疫原性多肽或多核苷酸或片段的任何反應。例示性免疫反應包括局部及全身性細胞免疫以及體液免疫，諸如細胞毒性T淋巴球(CTL)反應（包括$CD8^+$ CTL之抗原特異性誘發）、輔助T細胞反應（包括T細胞增生反應及細胞介素釋放）、及B細胞反應（包括抗體反應）。

【0066】 「特異性結合(specifically binds/secific binding/specifically binding)」或「結合(bind)」係指蛋白質分子以比對其他抗原更大之親和力結合至抗原或抗原內的表位（例如，結合至多發性骨髓瘤新抗原）。一般而言，蛋白質分子係以下列平衡解離常數(K_D)結合至抗原或抗原內之表位：約1×10^{-7} M或更小，例如約5×10^{-8} M或更小、約1×10^{-8} M或更小、約1×10^{-9} M或更小、約1×10^{-10} M或更小、約1×10^{-11} M或更小、或約1×10^{-12} M或更小，一般以小於其結合至非特異性抗原（例如BSA、酪蛋白）之K_D至少一百倍的K_D結合。在此處所述之多發性骨髓瘤新抗原的上下文中，「特異性結合」係指蛋白質分子結合至

多發性骨髓瘤新抗原而對野生型蛋白質（該新抗原係該野生型蛋白質之變體）沒有可偵測之結合。

【0067】 「變體(variant)」、「突變體(mutant)」、或「經改變(altered)」係指因一或多個修飾（例如一或多個取代、插入、或缺失）而與參考多肽或參考多核苷酸不同的多肽或多核苷酸。

【0068】 「抗體(antibody)」係指免疫球蛋白分子，包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化(humanized)、及嵌合單株抗體）、抗原結合片段、雙特異性或多特異性抗體、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗體、及任何其他包含具有所需特異性之抗原結合部位的免疫球蛋白分子之經修飾構形。

【0069】 「替代支架(alternative scaffold)」係指一種單鏈蛋白質架構，其含有與具有高構形容許度之可變域相關聯的結構化核心。該等可變域容許變異引入而不會減損支架完整性，因而該等可變域可經工程改造且經選擇以結合至特定抗原。

【0070】 「嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)」或「CAR」係指經工程改造之T細胞受體，其將配體或抗原特異性移植至T細胞（例如，初始(naïve) T細胞、中央記憶T細胞、效應記憶T細胞、或其組合）上。CAR亦稱為人工T細胞受體、嵌合T細胞受體或嵌合免疫受體。CAR包含能夠與抗原結合之胞外域、跨膜域及至少一個胞內域。CAR胞內域包含已知作用為傳輸信號以造成細胞中之生物過程的活化或抑制之結構域的多肽。跨膜域包含已知橫跨細胞膜且可作用以連接胞外域及信號傳導域之任何肽或多肽。嵌合抗原受體可選地可包含鉸鏈域，其作為胞外域與跨膜域之間的連接子。

【0071】 「T細胞受體(T cell receptor)」或「TCR」係指能夠辨識當由MHC分子呈現時之肽的分子。天然存在TCR異二聚體在大約95%的T細胞中係由阿法(α)及貝他(β)鏈所組成，而大約5%的T細胞具有由伽瑪(γ)及德他(δ)鏈所組成之TCR。天然TCR之各個鏈係免疫球蛋白超家族之成員，且具有一個N端免疫球蛋白(Ig)可變(V)域、一個Ig恆定(C)域、跨膜/跨細胞膜區、及在C端之短胞質尾。TCR α鏈及β鏈兩者之可變域具有三個高度變異或互補決定區(CDR)（CDR1、CDR2、及CDR3），其等負責辨識呈現在MHC上之經處理抗原。

【0072】 TCR可為全長α/β或γ/δ異二聚體，或是包含TCR保持結合肽/MHC複合物之胞外域的部分之可溶性分子。可將TCR工程改造為單鏈TCR。

【0073】 「T細胞受體複合物(T cell receptor complex)」或「TCR複合物(TCR complex)」係指包含TCRα及TCRβ鏈、CD3ε、CD3γ、CD3δ、及CD3ζ分子之已知TCR複合物。在一些情況下，TCRα及TCRβ鏈係由TCRγ及TCRδ鏈置換。形成TCR複合物之各種蛋白質的胺基酸序列係眾所皆知的。

【0074】 「T細胞(T cell)」及「T淋巴球(T lymphocyte)」在本文中係可互換的且同義地使用。T細胞包括胸腺細胞、初始T淋巴球、記憶T細胞、未成熟T淋巴球、成熟T淋巴球、休止T淋巴球、或活化T淋巴球。T細胞可係輔助T(Th)細胞，例如第1型輔助T (Th1)細胞或第2型輔助T (Th2)細胞。T細胞可係輔助T細胞（HTL；$CD4^+$ T細胞）$CD4^+$ T細胞、細胞毒性T細胞（CTL；$CD8^+$ T細胞）、腫瘤浸潤細胞毒性T細胞（TIL；$CD8^+$ T細胞）、$CD4^+CD8^+$ T細胞、或T細胞之任何其他子集。亦包括的是「NKT細胞」，其係指T細胞之特化族群，其表現半不變αβ T細胞受體(semi-invariant αβ T-cell receptor)，但亦表現出一般與NK細胞相關聯之各種分子標記，諸如NK1.1。NKT細胞包括$NK1.1^+$及$NK1.1^-$

、以及$CD4^+$、$CD4^-$、$CD8^+$、及$CD8^-$細胞。NKT細胞上之TCR的獨特之處在於，其會辨識類MHC I分子CD Id所呈現之醣脂質(glycolipid)抗原。NKT細胞由於其能夠產生促進發炎或免疫耐受性之細胞介素而可具有保護性或有害效應。亦包括的是「伽瑪-德他T細胞（γδ T細胞）」，其係指一種特化族群，即在表面上具有不同TCR之T細胞小亞群，且不像大多數T細胞（其中TCR係由兩條指定為α-TCR鏈及β-TCR鏈之醣蛋白鏈構成），γδ T細胞中之TCR係由γ鏈及δ鏈組成。γδ T細胞可在免疫監控及免疫調節中發揮作用，且發現其係IL-17之重要來源並誘發穩健之$CD8^+$細胞毒性T細胞反應。亦包括的是「調節性T細胞(regulatory T cell)」或「Treg」，其係指抑制異常或過度免疫反應且在免疫耐受性中發揮作用之T細胞。Treg一般係轉錄因子Foxp3陽性$CD4^+$T細胞，且亦可包括轉錄因子Foxp3陰性調節性T細胞，其係生產IL-10之$CD4^+$T細胞。

【0075】　「自然殺手細胞(natural killer cell)」或「NK細胞」係指CD 16+ CD56+及/或CD57+ TCR-表型之分化淋巴球。NK之特徵在於其能夠結合並藉由活化特定溶細胞酶來殺滅無法表現「自體(self)」MHC/HLA抗原之細胞、能夠殺滅腫瘤細胞或其他表現NK活化受體之配體的病變細胞、及能夠釋放刺激或抑制免疫反應之蛋白質分子（稱為細胞介素）。

【0076】　「約(about)」意指在特定值的可接受誤差範圍內，如所屬技術領域中具有通常知識者所判定，其將部分地取決於該值是如何測量或判定的，即測量系統的限制。除非在實例或說明書中的其他地方在一特定檢定、結果或實施例的上下文中另有明確說明，「約(about)」意指根據本領域的實務在一個標準偏差內，或者至多5%的範圍，以較大者為準。

【0077】 「抗原呈現細胞(antigen presenting cell)」(APC)係指在其表面上呈現與主要組織相容性複合體分子相關聯之抗原的任何細胞，主要組織相容性複合體分子係MHC I類或MHC II類分子、或兩者。

【0078】 「初免-加強(prime-boost)」或「初免-加強方案(prime-boost regimen)」係指一種治療對象之方法，其涉及用第一疫苗引發T細胞反應，接著用第二疫苗加強該免疫反應。第一疫苗及第二疫苗一般係不同的。此等初免-加強免疫法誘發之免疫反應較用相同疫苗來引發及加強所能達成的高度及寬度更大。初免步驟啟動記憶細胞而加強步驟擴大記憶反應。加強可發生一次或多次。

【0079】 「促進子元件(facilitator element)」係指可操作地連接至多核苷酸或多肽之多核苷酸或多肽元件，且包括啟動子、強化子、多腺核苷酸化信號、終止密碼子、蛋白質標籤（諸如組胺酸標籤）、及類似者。本文中之促進子元件包括調控元件。

【0080】 在多肽或多核苷酸序列之上下文中的「不同(distinct)」係指不同一的多肽或多核苷酸序列。

物質組成

【0081】 本揭露關於多發性骨髓瘤新抗原、編碼其等之多核苷酸、包含該等新抗原或編碼該等新抗原之多核苷酸的載體、宿主細胞、疫苗、結合該等多發性骨髓瘤新抗原之蛋白質分子、及製造及使用其等之方法。本揭露亦提供包含盛行於多發性骨髓瘤患者群體中的本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的疫苗，

藉以提供可用於治療經診斷患有各種階段之多發性骨髓瘤（諸如燜燃型多發性骨髓瘤或晚期多發性骨髓瘤）的廣泛患者群體之泛疫苗(pan-vaccine)。

【0082】 癌細胞會產生由基因體改變及異常轉錄程序所導致之新抗原。患者中之新抗原負荷已與對免疫療法之反應相關聯(Snyder et al., N Engl J Med. 2014 Dec 4; 371(23):2189-2199; Le et al., N Engl J Med. 2015 Jun 25; 372(26):2509-20; Rizvi et al., Science. 2015 Apr 3; 348(6230):124-8; Van Allen et al., Science. 2015 Oct 9; 350(6257):207-211)。本揭露係至少部分基於多發性骨髓瘤患者中常見之多發性骨髓瘤新抗原的識別，因而可用於開發適合治療廣泛多發性骨髓瘤患者的療法。一或多種本揭露之新抗原或編碼該等新抗原的多核苷酸亦可用於診斷或預後目的。

多肽

【0083】 本文揭示包含多發性骨髓瘤新抗原序列之多肽，其可在對象中誘發免疫反應。

【0084】 本揭露提供一種經單離之多肽，其包含下列之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、

203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。在一些實施例中，多肽係由下列之多核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、

364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422、或其片段。

【0085】 在一些實施例中，經單離之多肽可包含至少二或更多個多發性骨髓瘤新抗原序列。

【0086】 本揭露亦提供一種經單離之異源多肽，其包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。在一些實施例中，二或更多個本文所揭示之多肽可以任何順序存在於銜接重複序列(tandem repeat)中。

【0087】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或其片段。

【0088】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或其片段。

【0089】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列或其片段。

【0090】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或其片段。

【0091】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或其片段。

【0092】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或其片段。

【0093】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或其片段。

【0094】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或其片段。

【0095】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或其片段。

【0096】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列或其片段。

【0097】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列或其片段。

【0098】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列或其片段。

【0099】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列或其片段。

【0100】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列或其片段。

【0101】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列或其片段。

【0102】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列或其片段。

【0103】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列或其片段。

【0104】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列或其片段。

【0105】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列或其片段。

【0106】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列或其片段。

【0107】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列或其片段。

【0108】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列或其片段。

【0109】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列或其片段。

【0110】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列或其片段。

【0111】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列或其片段。

【0112】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列或其片段。

【0113】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列或其片段。

【0114】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列或其片段。

【0115】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列或其片段。

【0116】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列或其片段。

【0117】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列或其片段。

【0118】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列或其片段。

【0119】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列或其片段。

【0120】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列或其片段。

【0121】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 69之胺基酸序列或其片段。

【0122】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 71之胺基酸序列或其片段。

【0123】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或其片段。

【0124】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列或其片段。

【0125】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列或其片段。

【0126】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 79之胺基酸序列或其片段。

【0127】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 81之胺基酸序列或其片段。

【0128】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列或其片段。

【0129】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列或其片段。

【0130】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列或其片段。

【0131】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列或其片段。

【0132】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。

【0133】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。

【0134】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列或其片段。

【0135】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列或其片段。

【0136】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列或其片段。

【0137】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列或其片段。

【0138】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列或其片段。

【0139】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列或其片段。

【0140】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列或其片段。

【0141】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或其片段。

【0142】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 111之胺基酸序列或其片段。

【0143】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列或其片段。

【0144】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列或其片段。

【0145】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列或其片段。

【0146】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 119之胺基酸序列或其片段。

【0147】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 121之胺基酸序列或其片段。

【0148】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列或其片段。

【0149】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列或其片段。

【0150】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列或其片段。

【0151】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 129之胺基酸序列或其片段。

【0152】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列或其片段。

【0153】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列或其片段。

【0154】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列或其片段。

【0155】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列或其片段。

【0156】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 139之胺基酸序列或其片段。

【0157】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 141之胺基酸序列或其片段。

【0158】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列或其片段。

【0159】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列或其片段。

【0160】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列或其片段。

【0161】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 149之胺基酸序列或其片段。

【0162】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 151之胺基酸序列或其片段。

【0163】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列或其片段。

【0164】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列或其片段。

【0165】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列或其片段。

【0166】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 159之胺基酸序列或其片段。

【0167】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 161之胺基酸序列或其片段。

【0168】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列或其片段。

【0169】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列或其片段。

【0170】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列或其片段。

【0171】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 169之胺基酸序列或其片段。

【0172】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 171之胺基酸序列或其片段。

【0173】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列或其片段。

【0174】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列或其片段。

【0175】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列或其片段。

【0176】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 179之胺基酸序列或其片段。

【0177】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 181之胺基酸序列或其片段。

【0178】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列或其片段。

【0179】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列或其片段。

【0180】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列或其片段。

【0181】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 189之胺基酸序列或其片段。

【0182】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 191之胺基酸序列或其片段。

【0183】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列或其片段。

【0184】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列或其片段。

【0185】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列或其片段。

【0186】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其片段。

【0187】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 201之胺基酸序列或其片段。

【0188】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列或其片段。

【0189】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列或其片段。

【0190】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列或其片段。

【0191】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 209之胺基酸序列或其片段。

【0192】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 211之胺基酸序列或其片段。

【0193】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列或其片段。

【0194】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列或其片段。

【0195】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列或其片段。

【0196】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 219之胺基酸序列或其片段。

【0197】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 221之胺基酸序列或其片段。

【0198】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列或其片段。

【0199】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列或其片段。

【0200】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列或其片段。

【0201】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列或其片段。

【0202】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 231之胺基酸序列或其片段。

【0203】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列或其片段。

【0204】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列或其片段。

【0205】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列或其片段。

【0206】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 239之胺基酸序列或其片段。

【0207】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 241之胺基酸序列或其片段。

【0208】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列或其片段。

【0209】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列或其片段。

【0210】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列或其片段。

【0211】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 249之胺基酸序列或其片段。

【0212】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 251之胺基酸序列或其片段。

【0213】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列或其片段。

【0214】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列或其片段。

【0215】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列或其片段。

【0216】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 259之胺基酸序列或其片段。

【0217】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 261之胺基酸序列或其片段。

【0218】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列或其片段。

【0219】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列或其片段。

【0220】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列或其片段。

【0221】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列或其片段。

【0222】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列或其片段。

【0223】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列或其片段。

【0224】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列或其片段。

【0225】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列或其片段。

【0226】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列或其片段。

【0227】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列或其片段。

【0228】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 283之胺基酸序列或其片段。

【0229】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列或其片段。

【0230】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列或其片段。

【0231】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 289之胺基酸序列或其片段。

【0232】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列或其片段。

【0233】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 293之胺基酸序列或其片段。

【0234】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 295之胺基酸序列或其片段。

【0235】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 297之胺基酸序列或其片段。

【0236】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 299之胺基酸序列或其片段。

【0237】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 301之胺基酸序列或其片段。

【0238】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 303之胺基酸序列或其片段。

【0239】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列或其片段。

【0240】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 307之胺基酸序列或其片段。

【0241】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 309之胺基酸序列或其片段。

【0242】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 311之胺基酸序列或其片段。

【0243】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 313之胺基酸序列或其片段。

【0244】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 315之胺基酸序列或其片段。

【0245】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列或其片段。

【0246】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 319之胺基酸序列或其片段。

【0247】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 321之胺基酸序列或其片段。

【0248】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 323之胺基酸序列或其片段。

【0249】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 325之胺基酸序列或其片段。

【0250】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列或其片段。

【0251】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 329之胺基酸序列或其片段。

【0252】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 331之胺基酸序列或其片段。

【0253】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列或其片段。

【0254】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列或其片段。

【0255】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列或其片段。

【0256】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 339之胺基酸序列或其片段。

【0257】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 341之胺基酸序列或其片段。

【0258】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列或其片段。

【0259】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列或其片段。

【0260】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列或其片段。

【0261】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列或其片段。

【0262】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 351之胺基酸序列或其片段。

【0263】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 353之胺基酸序列或其片段。

【0264】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 355之胺基酸序列或其片段。

【0265】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 357之胺基酸序列或其片段。

【0266】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 359之胺基酸序列或其片段。

【0267】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 361之胺基酸序列或其片段。

【0268】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 363之胺基酸序列或其片段。

【0269】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 365之胺基酸序列或其片段。

【0270】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 367之胺基酸序列或其片段。

【0271】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 369之胺基酸序列或其片段。

【0272】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 371之胺基酸序列或其片段。

【0273】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 373之胺基酸序列或其片段。

【0274】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 375之胺基酸序列或其片段。

【0275】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 377之胺基酸序列或其片段。

【0276】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 379之胺基酸序列或其片段。

【0277】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 381之胺基酸序列或其片段。

【0278】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 383之胺基酸序列或其片段。

【0279】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 385之胺基酸序列或其片段。

【0280】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 387之胺基酸序列或其片段。

【0281】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 389之胺基酸序列或其片段。

【0282】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 391之胺基酸序列或其片段。

【0283】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 393之胺基酸序列或其片段。

【0284】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 395之胺基酸序列或其片段。

【0285】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 397之胺基酸序列或其片段。

【0286】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 399之胺基酸序列或其片段。

【0287】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 401之胺基酸序列或其片段。

【0288】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 403之胺基酸序列或其片段。

【0289】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 405之胺基酸序列或其片段。

【0290】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 407之胺基酸序列或其片段。

【0291】　本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含SEQ ID NO: 421之胺基酸序列或其片段。

【0292】　在一些實施例中，片段係約6至25個胺基酸長。

【0293】　在一些實施例中，片段包含至少6個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少7個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少8個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少9個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少10個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少11個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少12個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少13個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少14個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少15個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少16個胺基酸。在一些實施例中，片段包含

至少17個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少18個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少19個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少20個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少21個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少22個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少23個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少24個胺基酸。在一些實施例中，片段包含至少25個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約6個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約7個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約10個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約11個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約12個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約13個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約14個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約15個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約16個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約17個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約18個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約19個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約20個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約21個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約22個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約23個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約24個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約25個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約6至25個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約7至25個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至25個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至24個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至23個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至22個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至21個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至20個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至19個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至18

個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至17個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至16個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至15個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約8至14個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9至14個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9至13個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9至12個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9至11個胺基酸。在一些實施例中，片段包含約9至10個胺基酸。

【0294】 在一些實施例中，片段係免疫原性片段。

【0295】 通常而言，免疫原性片段係活化T細胞之肽，例如當呈現於MHC上會誘發細胞毒性T細胞者。用於評估T細胞之活化及/或細胞毒性T淋巴球之誘發的方法係熟知的。在例示性檢定中，於測試新抗原或其片段及IL-25存在下，將單離自多發性骨髓瘤患者之PBMC在體外培養。培養物可用IL-15及IL-2定期補充並再培養12天。在第12天，將培養物用測試新抗原或其片段進行再刺激，在隔天T細胞活化可藉由測量$IFN\gamma^{+}TNA\alpha^{+}$ $CD8^{+}$細胞相較於對照培養物之百分比來評估。

【0296】 本揭露之多肽及異源多肽包含一或多個本文所述之多發性骨髓瘤新抗原。本揭露之多肽及異源多肽可用於產生本揭露之重組病毒、細胞、及疫苗、及特異性結合一或多種本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的蛋白質分子，或者可藉由使用各種技術將其等遞送至患有多發性骨髓瘤之對象而直接用作為治療劑。可使用標準選殖方法以任何順序將二或更多種新抗原（例如，多肽）併入疫苗中。

【0297】 透過驗證程序，辨識出SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、

63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421之115個新抗原多肽為對於納入多發性骨髓瘤疫苗是特別有用的，此係基於其表現譜、盛行率、及體外免疫原性。預期這115個新抗原之二或更多者的任何組合均可用來產生可利用任何可用遞送媒劑及任何可用形式（諸如肽、DNA、RNA、複製子、或使用病毒遞送）來遞送至對象之多發性骨髓瘤疫苗。可使用標準選殖方法以任何順序將二或更多個新抗原（例如，多肽）併入疫苗中。

【0298】 這二或更多個多肽可以任何新抗原順序組裝至編碼異源多肽之異源多核苷酸中，且多肽順序在各種遞送選項之間可有所不同。通常而言，將多肽組裝為特定順序可基於利用已知演算法來產生最小接合表位(junctional epitope)數目。

【0299】 在一些實施例中，本揭露提供一種多肽，其包含一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、

217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

【0300】 本揭露亦提供一種多肽，其包含二或更多個下列之銜接重複序列：SEQ ID NO; 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。在一些實施例中，多肽包含本揭露之多肽的2、3、4、5、或多於5個重複序列。

【0301】 在一些實施例中，多肽係頭尾連接。

【0302】 在一些實施例中，多肽可由連接子隔開。

【0303】 例示性連接子序列包括AAY、RR、DPP、HHAA、HHA、HHL、RKSYL、RKSY、SSL、或REKR。在一些實施例中，本文所揭示之連接子可包含蛋白酶切割位點，使得異源多肽可在對象中體內切割成包含新抗原序列之肽片段，導致免疫反應改善。

【0304】 在一些實施例中，多肽係彼此直接連接而無連接子而無連接子。

【0305】 在一些實施例中，本揭露之多肽在N端可進一步包含前導序列或T細胞強化子序列(TCE)。前導序列可增加表現及/或增加免疫反應。例示性前導序列包括T^2淋巴球之TCR受體的α鏈(HAVT20) (MACPGFLWALVISTC LEFSMA; SEQ ID NO: 423)、泛素信號序列(Ubiq) (MQIFVKTLTGKTITLEVEP SDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRL RGVR; SEQ ID NO: 424)、或T細胞強化子(TCE)序列，諸如來自鰉魚不變鏈之長度28aa的肽片段(MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAV; SEQ ID NO: 425)。咸信前導序列可有助於增加對本文所揭示之表位的免疫反應。

多核苷酸

【0306】 本揭露亦提供多核苷酸，其編碼本文所揭示之多肽中之任一者。

【0307】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離之多核苷酸，其編碼下列之多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、

199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。

【0308】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼與下列之多肽至少90%同一之多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、

327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段；

【0309】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其包含下列之多核苷酸序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422、或其片段。

【0310】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其包含與下列之多核苷酸序列至少90%同一之多核苷酸序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422、或其片段。

【0311】 本揭露亦提供一種經單離之異源多核苷酸，其包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多核苷酸：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、

114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、及422、及其片段。

【0312】 本揭露亦提供一種經單離之異源多核苷酸，其編碼包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽之異源多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、

239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。

【0313】 在一些實施例中，片段包含至少18個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少21個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少24個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少27個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少30個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少33個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少36個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少39個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少42個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少45個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少48個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少51個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少54個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少57個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少60個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少63個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少66個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少69個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少72個核苷酸。在一些實施例中，片段包含至少75個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約18個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約21個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約30個核苷酸。在一些實施例

中，片段包含約33個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約36個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約39個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約42個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約45個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約48個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約51個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約54個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約57個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約60個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約63個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約66個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約69個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約72個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約75個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約18至75個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約21至75個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至75個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至72個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至69個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至66個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至63個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至60個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至57個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至54個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至51個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至48個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至45個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約24至42個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27至42個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27至39個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27至36個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27至33個核苷酸。在一些實施例中，片段包含約27至30個核苷酸。

【0314】　本揭露之多核苷酸及異源多核苷酸編碼多發性骨髓瘤新抗原及包含二或更多個本文所述之多發性骨髓瘤新抗原的異源多肽。本揭露之多核苷

酸及異源多核苷酸可用於產生本揭露之多肽、異源多肽、載體、重組病毒、細胞、及疫苗。本揭露之多核苷酸及異源多核苷酸可用作為治療劑，其係藉由使用各種技術將其等遞送至患有多發性骨髓瘤之對象，包括如本文所述之病毒載體或如本文中亦敘述之其他遞送技術。

【0315】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 1之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 1之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 2之多核苷酸或其片段編碼。

【0316】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 3之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 3之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 4之多核苷酸或其片段編碼。

【0317】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 5之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 5之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 6之多核苷酸或其片段編碼。

【0318】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 7之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 7之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 8之多核苷酸或其片段編碼。

【0319】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 9之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 9之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 10之多核苷酸或其片段編碼。

【0320】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 11之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 11之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 12之多核苷酸或其片段編碼。

【0321】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 13之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 13之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 14之多核苷酸或其片段編碼。

【0322】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 15之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 15之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 16之多核苷酸或其片段編碼。

【0323】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 17之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 17之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 18之多核苷酸或其片段編碼。

【0324】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 19之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 19之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 20之多核苷酸或其片段編碼。

【0325】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 21之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 21之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 22之多核苷酸或其片段編碼。

【0326】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 23之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 23之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 24之多核苷酸或其片段編碼。

【0327】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 25之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 25之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 26之多核苷酸或其片段編碼。

【0328】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 27之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 27之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 28之多核苷酸或其片段編碼。

【0329】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 29之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 29之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 30之多核苷酸或其片段編碼。

【0330】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 31之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 31之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 32之多核苷酸或其片段編碼。

【0331】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 33之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 33之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 34之多核苷酸或其片段編碼。

【0332】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 35之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 35之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 36之多核苷酸或其片段編碼。

【0333】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 37之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 37之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 38之多核苷酸或其片段編碼。

【0334】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 39之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 39之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 40之多核苷酸或其片段編碼。

【0335】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 41之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 41之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 42之多核苷酸或其片段編碼。

【0336】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 43之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 43之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 44之多核苷酸或其片段編碼。

【0337】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 45之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 45之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 46之多核苷酸或其片段編碼。

【0338】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 47之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 47之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 48之多核苷酸或其片段編碼。

【0339】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 49之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 49之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 50之多核苷酸或其片段編碼。

【0340】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 51之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 51之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 52之多核苷酸或其片段編碼。

【0341】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 53之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 53之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 54之多核苷酸或其片段編碼。

【0342】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 55之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 55之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 56之多核苷酸或其片段編碼。

【0343】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 57之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 57之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 58之多核苷酸或其片段編碼。

【0344】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 59之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 59之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 60之多核苷酸或其片段編碼。

【0345】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 61之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 61之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 62之多核苷酸或其片段編碼。

【0346】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 63之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 63之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 64之多核苷酸或其片段編碼。

【0347】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 65之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 65之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 66之多核苷酸或其片段編碼。

【0348】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 67之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 67之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 68之多核苷酸或其片段編碼。

【0349】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 69之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 69之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 70之多核苷酸或其片段編碼。

【0350】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 71之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 71之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 72之多核苷酸或其片段編碼。

【0351】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 73之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 73之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 74之多核苷酸或其片段編碼。

【0352】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 75之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 75之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 76之多核苷酸或其片段編碼。

【0353】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 77之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 77之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 78之多核苷酸或其片段編碼。

【0354】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 79之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 79之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 80之多核苷酸或其片段編碼。

【0355】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 81之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 81之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 82之多核苷酸或其片段編碼。

【0356】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 83之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 83之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 84之多核苷酸或其片段編碼。

【0357】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 85之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 85之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 86之多核苷酸或其片段編碼。

【0358】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 87之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 87之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 88之多核苷酸或其片段編碼。

【0359】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 89之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 89之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 90之多核苷酸或其片段編碼。

【0360】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 91之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 91之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 92之多核苷酸或其片段編碼。

【0361】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 93之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 93之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 94之多核苷酸或其片段編碼。

【0362】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 95之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 95之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 96之多核苷酸或其片段編碼。

【0363】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 97之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 97之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 98之多核苷酸或其片段編碼。

【0364】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 99之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 99之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 100之多核苷酸或其片段編碼。

【0365】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 101之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 101之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 102之多核苷酸或其片段編碼。

【0366】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 103之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 103之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 104之多核苷酸或其片段編碼。

【0367】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 105之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 105之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 106之多核苷酸或其片段編碼。

【0368】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 107之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 107之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 108之多核苷酸或其片段編碼。

【0369】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 109之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 109之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 110之多核苷酸或其片段編碼。

【0370】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 111之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 111之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 112之多核苷酸或其片段編碼。

【0371】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 113之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 113之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 114之多核苷酸或其片段編碼。

【0372】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 115之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 115之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 116之多核苷酸或其片段編碼。

【0373】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 117之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 117之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 118之多核苷酸或其片段編碼。

【0374】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 119之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 119之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 120之多核苷酸或其片段編碼。

【0375】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 121之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 121之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 122之多核苷酸或其片段編碼。

【0376】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 123之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 123之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 124之多核苷酸或其片段編碼。

【0377】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 125之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 125之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 126之多核苷酸或其片段編碼。

【0378】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 127之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 127之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 128之多核苷酸或其片段編碼。

【0379】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 129之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 129之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 130之多核苷酸或其片段編碼。

【0380】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 131之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 131之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 132之多核苷酸或其片段編碼。

【0381】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 133之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 133之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 134之多核苷酸或其片段編碼。

【0382】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 135之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 135之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 136之多核苷酸或其片段編碼。

【0383】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 137之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 137之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 138之多核苷酸或其片段編碼。

【0384】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 139之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 139之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 140之多核苷酸或其片段編碼。

【0385】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 141之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 141之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 142之多核苷酸或其片段編碼。

【0386】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 143之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 143之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 144之多核苷酸或其片段編碼。

【0387】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 145之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 145之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 146之多核苷酸或其片段編碼。

【0388】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 147之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 147之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 148之多核苷酸或其片段編碼。

【0389】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 149之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 149之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 150之多核苷酸或其片段編碼。

【0390】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 151之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 151之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 152之多核苷酸或其片段編碼。

【0391】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 153之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 153之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 154之多核苷酸或其片段編碼。

【0392】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 155之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 155之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 156之多核苷酸或其片段編碼。

【0393】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 157之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 157之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 158之多核苷酸或其片段編碼。

【0394】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 159之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 159之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 160之多核苷酸或其片段編碼。

【0395】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 161之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 161之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 162之多核苷酸或其片段編碼。

【0396】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 163之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 163之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 164之多核苷酸或其片段編碼。

【0397】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 165之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 165之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 166之多核苷酸或其片段編碼。

【0398】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 167之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 167之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 168之多核苷酸或其片段編碼。

【0399】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 169之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 169之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 170之多核苷酸或其片段編碼。

【0400】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 171之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 171之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 172之多核苷酸或其片段編碼。

【0401】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 173之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 173之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 174之多核苷酸或其片段編碼。

【0402】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 175之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 175之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 176之多核苷酸或其片段編碼。

【0403】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 177之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 177之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 178之多核苷酸或其片段編碼。

【0404】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 179之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 179之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 180之多核苷酸或其片段編碼。

【0405】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 181之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 181之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 182之多核苷酸或其片段編碼。

【0406】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 183之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 183之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 184之多核苷酸或其片段編碼。

【0407】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 185之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 185之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 186之多核苷酸或其片段編碼。

【0408】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 187之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 187之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 188之多核苷酸或其片段編碼。

【0409】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 189之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 189之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 190之多核苷酸或其片段編碼。

【0410】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 191之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 191之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 192之多核苷酸或其片段編碼。

【0411】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 193之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 193之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 194之多核苷酸或其片段編碼。

【0412】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 195之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 195之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 196之多核苷酸或其片段編碼。

【0413】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 197之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 197之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 198之多核苷酸或其片段編碼。

【0414】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 199之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 199之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 200之多核苷酸或其片段編碼。

【0415】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 201之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 201之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 202之多核苷酸或其片段編碼。

【0416】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 203之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 203之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 204之多核苷酸或其片段編碼。

【0417】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 205之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 205之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 206之多核苷酸或其片段編碼。

【0418】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 207之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 207之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 208之多核苷酸或其片段編碼。

【0419】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 209之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 209之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 210之多核苷酸或其片段編碼。

【0420】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 211之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 211之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 212之多核苷酸或其片段編碼。

【0421】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 213之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 213之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 214之多核苷酸或其片段編碼。

【0422】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 215之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 215之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 216之多核苷酸或其片段編碼。

【0423】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 217之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 217之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 218之多核苷酸或其片段編碼。

【0424】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 219之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 219之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 220之多核苷酸或其片段編碼。

【0425】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 221之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 221之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 222之多核苷酸或其片段編碼。

【0426】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 223之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 223之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 224之多核苷酸或其片段編碼。

【0427】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 225之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 225之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 226之多核苷酸或其片段編碼。

【0428】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 227之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 227之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 228之多核苷酸或其片段編碼。

【0429】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 229之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 229之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 230之多核苷酸或其片段編碼。

【0430】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 231之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 231之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 232之多核苷酸或其片段編碼。

【0431】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 233之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 233之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 234之多核苷酸或其片段編碼。

【0432】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 235之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 235之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 236之多核苷酸或其片段編碼。

【0433】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 237之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 237之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 238之多核苷酸或其片段編碼。

【0434】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 239之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 239之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 240之多核苷酸或其片段編碼。

【0435】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 241之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 241之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 242之多核苷酸或其片段編碼。

【0436】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 243之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 243之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 244之多核苷酸或其片段編碼。

【0437】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 245之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 245之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 246之多核苷酸或其片段編碼。

【0438】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 247之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 247之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 248之多核苷酸或其片段編碼。

【0439】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 249之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 249之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 250之多核苷酸或其片段編碼。

【0440】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 251之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 251之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 252之多核苷酸或其片段編碼。

【0441】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 253之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 253之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 254之多核苷酸或其片段編碼。

【0442】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 255之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 255之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 256之多核苷酸或其片段編碼。

【0443】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 257之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 257之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 258之多核苷酸或其片段編碼。

【0444】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 259之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 259之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 260之多核苷酸或其片段編碼。

【0445】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 261之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 261之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 262之多核苷酸或其片段編碼。

【0446】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 263之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 263之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 264之多核苷酸或其片段編碼。

【0447】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 265之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 265之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 266之多核苷酸或其片段編碼。

【0448】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 267之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 267之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 268之多核苷酸或其片段編碼。

【0449】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 269之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 269之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 270之多核苷酸或其片段編碼。

【0450】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 271之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 271之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 272之多核苷酸或其片段編碼。

【0451】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 273之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 273之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 274之多核苷酸或其片段編碼。

【0452】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 275之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 275之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 276之多核苷酸或其片段編碼。

【0453】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 277之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 277之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 278之多核苷酸或其片段編碼。

【0454】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 279之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 279之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 280之多核苷酸或其片段編碼。

【0455】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 281之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 281之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 282之多核苷酸或其片段編碼。

【0456】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 283之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 283之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 284之多核苷酸或其片段編碼。

【0457】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 285之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 285之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 286之多核苷酸或其片段編碼。

【0458】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 287之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 287之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 288之多核苷酸或其片段編碼。

【0459】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 289之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 289之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 290之多核苷酸或其片段編碼。

【0460】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 291之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 291之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 292之多核苷酸或其片段編碼。

【0461】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 293之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 293之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 294之多核苷酸或其片段編碼。

【0462】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 295之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 295之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 296之多核苷酸或其片段編碼。

【0463】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 297之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 297之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 298之多核苷酸或其片段編碼。

【0464】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 299之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 299之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 300之多核苷酸或其片段編碼。

【0465】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 301之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 301之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 302之多核苷酸或其片段編碼。

【0466】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 303之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 303之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 304之多核苷酸或其片段編碼。

【0467】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 305之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 305之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 306之多核苷酸或其片段編碼。

【0468】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 307之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 307之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 308之多核苷酸或其片段編碼。

【0469】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 309之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 309之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 310之多核苷酸或其片段編碼。

【0470】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 311之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 311之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 312之多核苷酸或其片段編碼。

【0471】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 313之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 313之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 314之多核苷酸或其片段編碼。

【0472】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 315之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 315之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 316之多核苷酸或其片段編碼。

【0473】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 317之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 317之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 318之多核苷酸或其片段編碼。

【0474】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 319之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 319之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 320之多核苷酸或其片段編碼。

【0475】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 321之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 321之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 322之多核苷酸或其片段編碼。

【0476】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 323之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 323之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 324之多核苷酸或其片段編碼。

【0477】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 325之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 325之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 326之多核苷酸或其片段編碼。

【0478】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 327之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 327之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 328之多核苷酸或其片段編碼。

【0479】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 329之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 329之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 330之多核苷酸或其片段編碼。

【0480】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 331之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 331之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 332之多核苷酸或其片段編碼。

【0481】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 333之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 333之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 334之多核苷酸或其片段編碼。

【0482】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 335之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 335之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 336之多核苷酸或其片段編碼。

【0483】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 337之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 337之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 338之多核苷酸或其片段編碼。

【0484】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 339之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 339之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 340之多核苷酸或其片段編碼。

【0485】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 341之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 341之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 342之多核苷酸或其片段編碼。

【0486】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 343之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 343之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 344之多核苷酸或其片段編碼。

【0487】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 345之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 345之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 346之多核苷酸或其片段編碼。

【0488】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 347之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 347之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 348之多核苷酸或其片段編碼。

【0489】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 349之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 349之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 350之多核苷酸或其片段編碼。

【0490】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 351之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 351之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 352之多核苷酸或其片段編碼。

【0491】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 353之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 353之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 354之多核苷酸或其片段編碼。

【0492】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 355之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 355之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 356之多核苷酸或其片段編碼。

【0493】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 357之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 357之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 358之多核苷酸或其片段編碼。

【0494】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 359之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 359之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 360之多核苷酸或其片段編碼。

【0495】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 361之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 361之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 362之多核苷酸或其片段編碼。

【0496】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 363之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 363之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 364之多核苷酸或其片段編碼。

【0497】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 365之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 365之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 366之多核苷酸或其片段編碼。

【0498】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 367之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 367之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 368之多核苷酸或其片段編碼。

【0499】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 369之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 369之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 370之多核苷酸或其片段編碼。

【0500】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 371之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 371之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 372之多核苷酸或其片段編碼。

【0501】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 373之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 373之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 374之多核苷酸或其片段編碼。

【0502】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 375之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 375之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 376之多核苷酸或其片段編碼。

【0503】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 377之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 377之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 378之多核苷酸或其片段編碼。

【0504】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 379之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 379之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 380之多核苷酸或其片段編碼。

【0505】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 381之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 381之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 382之多核苷酸或其片段編碼。

【0506】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 383之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 383之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 384之多核苷酸或其片段編碼。

【0507】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 385之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 385之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 386之多核苷酸或其片段編碼。

【0508】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 387之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 387之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 388之多核苷酸或其片段編碼。

【0509】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 389之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 389之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 390之多核苷酸或其片段編碼。

【0510】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 391之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 391之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 392之多核苷酸或其片段編碼。

【0511】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 393之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 393之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 394之多核苷酸或其片段編碼。

【0512】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 395之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 395之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 396之多核苷酸或其片段編碼。

【0513】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 397之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 397之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 398之多核苷酸或其片段編碼。

【0514】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 399之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 399之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 400之多核苷酸或其片段編碼。

【0515】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 401之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 401之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 402之多核苷酸或其片段編碼。

【0516】　本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 403之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 403之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 404之多核苷酸或其片段編碼。

【0517】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 405之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 405之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 406之多核苷酸或其片段編碼。

【0518】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 407之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 407之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 408之多核苷酸或其片段編碼。

【0519】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 387之多肽或其片段。在一些實施例中，SEQ ID NO: 421之多肽或其片段係由SEQ ID NO: 422之多核苷酸或其片段編碼。

【0520】 在一些實施例中，異源多核苷酸係框內異源多核苷酸。

【0521】 針對在各種宿主中之表現，多核苷酸可使用已知方法經密碼子最佳化。

【0522】 在一些實施例中，經單離之異源多核苷酸係框內異源多核苷酸。

【0523】 在一些實施例中，多核苷酸包含DNA或RNA。

【0524】 在一些實施例中，多核苷酸包含RNA。

【0525】 在一些實施例中，RNA係mRNA。

本揭露之經工程改造多核苷酸、多肽、異源多核苷酸、及異源多肽的變體

【0526】 多核苷酸、多肽、異源多核苷酸、及異源多肽的變體或其片段皆在本揭露之範疇內。例如，變體可包含一或多個取代、缺失、或插入，只要該等變體相較於親體保留或具有改良之特性（諸如，免疫原性或穩定性）。在

一些實施例中，親體與變體之間的序列同一性(sequence identity)可係約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%。在一些實施例中，變體係由保守性取代產生。

【0527】 在一些實施例中，同一性係約80%。在一些實施例中，同一性係約85%。在一些實施例中，同一性係約90%。在一些實施例中，同一性係約91%。在一些實施例中，同一性係約91%。在一些實施例中，同一性係約92%。在一些實施例中，同一性係約93%。在一些實施例中，同一性係約94%。在一些實施例中，同一性係94%。在一些實施例中，同一性係約95%。在一些實施例中，同一性係約96%。在一些實施例中，同一性係約97%。在一些實施例中，同一性係約98%。在一些實施例中，同一性係約99%。

【0528】 兩個序列間之同一性百分比係該等序列所共有之相同位置數目的函數（即同一性% =相同位置數目/總位置數目× 100），並且將需要被引入以最佳比對這兩個序列之缺口(gap)數目及各缺口長度納入考慮。兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可以使用已被併入ALIGN程式（版本2.0）中的E. Meyers及W. Miller的演算法(*Comput Appl Biosci* 4:11-17 (1988))來判定，其使用PAM120權重殘基表(weight residue table)，缺口長度罰分(gap length penalty)為12且缺口罰分(gap penalty)為4。此外，兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可使用Needleman及Wunsch (*J Mol Biol* 48:444-453 (1970))演算法（其已被併入GCG軟體套件（可在http_//_www_gcg_com取得）中之GAP程式）判定，其使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣、及16、14、12、10、8、6、或4之缺口權重(gap weight)及1、2、3、4、5、或6之長度權重(length weight)。

【0529】 含有一個胺基酸改變之多肽或異源多肽的變體或其片段通常相對於親體保留類似的三級結構及抗原性。在一些情況下，變體亦可含有至少一個胺基酸改變，該改變造成變體具有增加之抗原性、增加之對TCR或抗體的結合親合性、或兩者。多肽或異源多肽之變體亦可具有改良之與HLA分子結合的能力。

【0530】 本揭露之變體可經工程改造以含有保守性取代。保守性取代在本文中係定義為下列五個群組中之一者內的交換：群組1-小型脂族、非極性或輕微極性殘基（Ala、Ser、Thr、Pro、Gly）；群組2-極性、帶負電荷殘基及其醯胺（Asp、Asn、Glu、Gin）；群組3-極性、帶正電荷殘基（His、Arg、Lys）；群組4-大型、脂族、非極性殘基（Met、Leu、lie、Val、Cys）；及群組5-大型、芳族殘基（Phe、Tyr、Trp）。

【0531】 本揭露之變體可經工程改造以含有較不保守的取代，諸如一個胺基酸由另一個具有類似特性但大小上有點不同的胺基酸置換，諸如丙胺酸由異白胺酸殘基置換。本揭露之變體亦可經工程改造以含有高度不保守的取代，其可涉及用酸性胺基酸取代極性者，或甚至取代特性上為鹼性者。

【0532】 可進行以產生本揭露之變體的額外取代包括可涉及常見L-胺基酸以外之結構的取代。因此，亦可將D-胺基酸及非標準胺基酸（即，常見天然存在蛋白胺基酸以外的）用於取代用途，以生產相較於親體具有增強之免疫原性的變體。

【0533】 如果發現在多於一個位置有取代會產生具有實質等效或更高免疫原性之多肽或異源多肽，則該等取代之組合可經測試，以判定組合之取代是否會對於變體之免疫原性導致加成或協同效應。

【0534】 對於與TCR之交互作用沒有實質影響的胺基酸殘基可藉由用其他胺基酸置換來修飾，且其他胺基酸之併入不會實質影響T細胞反應性且不會消除與相關MHC之結合。亦可刪除對於與TCR之交互作用沒有實質影響的胺基酸殘基，只要該刪除不會實質影響T細胞反應性且不會消除與相關MHC之結合。

【0535】 此外，多肽或異源多肽或其片段或變體可經進一步修飾以改善穩定性及/或與MHC分子之結合，藉以誘發更強的免疫反應。用於此肽序列最佳化之方法在所屬技術領域中係熟知的，且包括例如反向肽鍵(reverse peptide bond)或非肽鍵之引入。在反向肽鍵中，胺基酸殘基並非由肽(—CO—NH—)鍵聯連接而是將肽鍵反向。此類逆反肽擬似物(retro-inverso peptidomimetic)可使用所屬技術領域中已知的方法製造，例如諸如Meziere et al (1997) (Meziere et al., 1997)中所述者。此方法涉及製造偽肽(pseudopeptide)，其含有涉及主鏈而非側鏈方向之改變。Meziere et al. (Meziere et al., 1997)顯示對於MHC結合及輔助T細胞反應而言，這些偽肽是有用的。逆反肽（其含有NH—CO鍵而非CO—NH肽鍵）對蛋白水解更具有抗性。可使用之額外非肽鍵例如係—CH_2—NH、—CH_2S—、—CH_2CH_2—、—CH=CH—、—$COCH_2$—、—$CH(OH)CH_2$—、及—CH_2SO—。

【0536】 可將本揭露之多肽或異源多肽或其片段、或變體合成為具有額外化學基團存在於其胺基及/或羧基端，以增強穩定性、生體可用率、及/或肽之親和力。例如，可將疏水性基團（諸如苄氧羰基(carbobenzoxyl)、丹磺醯基(dansyl)、或三級丁基氧基羰基）添加至胺基端。同樣地，可將乙醯基或9-芴基

甲氧基-羰基放在胺基端。此外，可將疏水性基團（三級丁基氧基羰基）或醯胺基添加至羧基端。

【0537】 再者，本揭露之多肽或異源多肽或其片段、或變體可經合成以改變其立體構形。例如，可使用肽之一或多個胺基酸殘基的D-異構物，而非平常之L-異構物。

【0538】 同樣地，本揭露之多肽或異源多肽或其片段、或變體可藉由使特定胺基酸反應而經化學修飾，反應在本揭露之多肽或異源多肽或其片段、或變體之合成之前或之後進行。此類修飾之實例在所屬技術領域中係熟知的，且係彙總於例如R. Lundblad, Chemical Reagents for Protein Modification, 3rd ed. CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004)中，其係以引用方式併入本文中。胺基酸之化學修飾包括但不限於藉由下列之修飾：醯化、醯胺化、離胺酸之吡啶羥化(pyridoxylation)、還原性烷化、用2,4,6-三硝苯磺酸(TNBS)進行的胺基之三硝苄化(trinitrobenzylation)、羰基之醯胺修飾、及藉由將半胱胺酸以過氧甲酸氧化成氧化半胱胺酸(cysteic acid)來進行氫硫基(sulphydryl)修飾、汞衍生物之形成、用其他硫醇化合物進行之混合二硫化物形成、與順丁烯二醯亞胺反應、用碘乙酸或碘乙醯胺進行之羧甲基化、及在鹼性pH下用氰酸鹽進行之胺甲醯化，然而不限於其等。就此而言，具有通常知識者可參考Chapter 15 of Current Protocols In Protein Science, Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et a l., 1995)以獲得關於蛋白質化學修飾的更廣泛方法。

【0539】 簡言之，例如蛋白質中精胺醯基殘基之修飾經常基於鄰位二羰基化合物（諸如苯基乙二醛、2,3-丁二酮、及1,2-環己二酮）之反應以形成加成物。另一個實例係甲基乙二醛與精胺酸殘基之反應。半胱胺酸可經修飾而不伴

隨其他親核位點（諸如離胺酸及組胺酸）之修飾。因此，多數試劑可用於離胺酸之修飾。諸如Sigma-Aldrich之公司的網站(http://www.sigma-aldrich.com)提供特定試劑之資訊。蛋白質中雙硫鍵之選擇性還原亦是常見的。雙硫鍵可在生物藥劑之熱處理期間形成並加以氧化。Woodward的試劑K可用來修飾特定麩胺酸殘基。N-(3-(二甲基胺基)丙基)-N′-乙基碳二亞胺可用來在離胺酸殘基與麩胺酸殘基之間形成分子內交聯。例如，二乙基焦碳酸酯係一種用於蛋白質中組胺醯基殘基之修飾的試劑。組胺酸亦可使用4-羥基-2-壬烯醛修飾。離胺酸殘基及其他α-胺基之反應例如可用於將肽結合至表面或蛋白質/肽之交聯。離胺酸係聚(乙)二醇之附接位點且是蛋白質醣基化中之主要修飾位點。蛋白質中之甲硫胺酸殘基可用例如碘乙醯胺、溴乙胺、及氯胺T修飾。四硝基甲烷及N-乙醯基咪唑可用於酪胺醯基殘基之修飾。經由形成二酪胺酸進行之交聯可用過氧化氫/銅離子來達成。近來關於色胺酸修飾之研究已使用N-溴琥珀醯亞胺、2-羥基-5-硝苄溴、或3-溴-3-甲基-2-(2-硝基苯巯基)-3H-吲哚（BPNS-糞臭素，BPNS-skatole）。用PEG對治療用蛋白質及肽進行之成功修飾經常與延長循環半衰期相關聯，而蛋白質與戊二醛、聚乙二醇二丙烯酸酯、及甲醛之交聯係用於製備水凝膠。用於免疫療法之過敏原的化學修飾經常藉由用氰酸鉀進行胺甲醯化來達成。

【0540】　本揭露提供一種經單離之多肽，其與下列之多肽約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、

77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421。

【0541】 本揭露亦提供一種經單離之多核苷酸，其與下列之多核苷酸約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、

184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422。

【0542】 本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含下列之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、

333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、及其片段，其中該多肽包含一或多個反向肽鍵。

【0543】 在一些實施例中，反向肽鍵包含NH—CO鍵。

【0544】 在一些實施例中，反向肽鍵包含CH_2—NH、—CH_2S—、—CH_2CH_2—、—CH=CH—、—$COCH_2$—、—$CH(OH)CH_2$—、或—CH_2SO—鍵。

【0545】 本揭露亦提供一種經單離之多肽，其包含下列之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、

385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421，其中該多肽包含一或多個化學修飾。

【0546】 在一些實施例中，一或多個化學修飾包含用苄氧羰基、丹磺醯基、三級丁基氧基羰基、9-芴基甲氧基-羰基、或胺基酸之D-異構物進行之修飾。

製造本揭露之多核苷酸及多肽之方法

【0547】 本揭露之多核苷酸或變體可呈RNA之形式或呈DNA之形式，藉由選殖或合成生產來獲得。DNA可係雙股或單股的。

【0548】 產生本揭露之多核苷酸及異源多核苷酸或變體之方法在所屬技術領域中係已知的，且包括化學合成、酶合成（例如，體外轉錄）、較長前驅物之酶或化學切割、多核苷酸之較小片段的化學合成接著該等片段之連接、或已知的PCR方法。可將待合成之多核苷酸序列設計為針對所欲胺基酸序列具有適當之密碼子。通常而言，較佳密碼子可針對預期宿主來加以選擇，該序列在該宿主將用於表現。

【0549】 製造本揭露之多肽及異源多肽之方法在所屬技術領域中係已知的，且包括用於多肽之選殖及表現及多肽之化學合成的標準分子生物學技術。

【0550】 肽可藉由固相肽合成之Fmoc-聚醯胺模式來合成，如Lukas等人(Lukas et al., 1981)及本文中所引用之參考文獻所揭示。暫時N-胺基保護係由9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc)提供。此高度鹼不穩定(base-labile)保護基之重複切割係使用N, N-二甲基甲醯胺中之20%哌啶來進行。側鏈官能性可以其丁醚（在絲胺酸、蘇胺酸、及酪胺酸之情況下）、丁酯（在麩胺酸及天冬胺酸之情況

下）、丁基氧基羰基衍生物（在離胺酸及組胺酸之情況下）、三苯甲基衍生物（在半胱胺酸之情況下）、及4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基衍生物（在精胺酸之情況下）而受保護。假使麩醯胺酸或天冬醯胺酸係C端殘基，則利用4,4′-二甲氧基二苯甲基來保護側鏈醯胺基官能性。固相擔體係基於聚二甲基-丙烯醯胺聚合物，其由三種單體二甲基丙烯醯胺（主鏈單體）、雙丙烯醯基乙二胺（交聯劑）、及丙烯醯基肌胺酸甲酯（官能化劑）所構成。所使用之肽對樹脂可切割鍵聯劑係酸不穩定(acid-labile) 4-羥甲基-苯氧基乙酸衍生物。所有胺基酸衍生物皆以其預形成之對稱酐衍生物來添加，例外的是天冬醯胺酸及麩醯胺酸，其等係使用反向N, N-二環己基-碳二亞胺/1羥基苯并三唑媒介之偶合程序來添加。所有偶合及去保護反應皆使用茚三酮、三硝苯磺酸、或心舒平(isotin)測試程序來監測。一旦合成完成，便藉由用含50%清除劑混合物之95%三氟乙酸處理，將肽自樹脂擔體切割並伴隨側鏈保護基之移除。常用之清除劑包括乙二硫醇、酚、苯甲醚、及水，確切選擇取決於所合成之肽的組成胺基酸。固相與溶液相方法之組合亦可以用於肽之合成（參見例如(Bruckdorfer et al., 2004)、及本文中所引用之參考文獻）。

【0551】　美國專利第4,897,445號提供一種用於多肽鏈中非肽鍵(—CH_2—NH)之固相合成的方法，其涉及藉由標準程序合成之多肽及藉由使胺基醛與胺基酸於$NaCNBH_3$存在下反應而合成之非肽鍵。

本揭露之載體及重組病毒

【0552】 本揭露亦提供一種載體，其包含本揭露之多核苷酸或異源多核苷酸。本揭露亦提供載體，其包含編碼一或多個本文所揭示之多肽的多核苷酸。

【0553】 本揭露亦提供一種載體，其包含編碼一或多個下列之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。

【0554】 本揭露亦提供一種載體，其包含一或多個下列之多核苷酸：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、

32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、或422、或其片段。

【0555】 本揭露亦提供一種載體，其包含編碼一或多個下列之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、

299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

【0556】 本揭露亦提供一種載體，其包含一或多個下列之多核苷酸：SEQ ID NO: 8、10、12、14、18、22、24、26、28、32、34、36、38、40、42、44、46、48、52、54、56、60、62、64、66、70、72、76、80、82、84、86、90、92、102、104、106、108、110、112、114、120、122、124、126、132、134、136、144、146、148、150、152、158、162、164、166、172、174、180、186、188、198、200、208、243、218、222、224、226、242、248、250、260、266、268、270、282、286、288、290、294、298、300、302、304、306、308、330、332、334、336、338、340、342、344、346、350、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、376、378、380、382、384、386、或422、或其片段。

【0557】 本揭露亦提供一種載體，其包含異源多核苷酸，該異源多核苷酸編碼包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽之異源多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、

205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。

【0558】 本揭露亦提供一種載體，其包含異源多核苷酸，該異源多核苷酸包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多核苷酸：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、

314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、及422、及其片段。

【0559】 本揭露亦提供一種載體，其包含異源多核苷酸，該異源多核苷酸編碼包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、或204個選自由下列所組成之群組的多肽之異源多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、

83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。

【0560】 本揭露亦提供一種載體，其包含異源多核苷酸，該異源多核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、

129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、或204個選自由下列所組成之群組的多核苷酸：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、及422、及其片段。

【0561】 在一些實施例中，載體係表現載體。載體可為意欲用於在任何宿主（諸如細菌、酵母、或哺乳動物）中表現本揭露之多核苷酸或異源多核苷酸的載體。合適之表現載體一般在宿主生物中可複製作為游離基因體(episome)或宿主染色體DNA的整體部分。常見的是，表現載體含有選擇標記，諸如安比西林(ampicillin)抗性、潮黴素(hygromycin)抗性、四環素抗性、康黴素(kanamycin)抗性、或新黴素抗性，以允許偵測經所欲DNA序列轉化或轉導的細胞。例示性載體係質體、黏質體、噬菌體、病毒載體、轉位子(transposon)、或人工染色體。

【0562】 合適載體係已知的；許多係市售可得以用於產生重組建構體。提供下列載體作為示例。細菌：pBs、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA)；pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540、及pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)。真核：pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG (Stratagene)、pSVK3、pBPV、pMSG、及pSVL (Pharmacia)。轉位子載體：睡美人(Sleeping Beauty)轉位子及PiggyBac轉位子。

【0563】 在一些實施例中，載體係病毒載體。本揭露之載體可用來產生包含本揭露之載體的重組病毒，或者用來表現本揭露之多肽。病毒載體係衍生自天然存在之病毒基因體，其一般經修飾為無能力複製的(replication incompetent)，例如非複製的。非複製病毒需要提供蛋白質在異側(in trans)以供複製。一般而言，該等蛋白質會在病毒生產細胞系中穩定或暫時表現，藉以讓病毒能夠複製。因此，病毒載體一般具有感染性且係非複製的。病毒載體可係腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體（例如，AAV第5型及第2型）、α病毒載

體（例如，委內瑞拉馬腦炎病毒(VEE)、Sindbis病毒(SIN)、Semliki森林病毒(SFV)、及VEE-SIN嵌合體）、疱疹病毒載體（例如，衍生自巨細胞病毒（像恆河猴巨細胞病毒(RhCMV)）之載體）、沙狀病毒載體（例如，淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)載體）、麻疹病毒載體、痘病毒載體（例如，痘苗病毒、經修飾安卡拉痘苗病毒(MVA)、NYVAC（衍生自痘苗病毒之哥本哈根株）、及鳥類痘病毒載體（金絲雀痘病毒(ALVAC)及禽痘病毒(FPV)載體））、水疱性口炎病毒載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、類病毒顆粒、桿狀病毒載體、及細菌孢子。

【0564】　本揭露之載體可使用已知之技術來產生。

腺病毒載體

【0565】　在一些實施例中，病毒載體係衍生自腺病毒。在一些實施例中，包含載體之重組病毒係衍生自腺病毒。

【0566】　腺病毒載體可衍生自人類腺病毒(Ad)，但亦可衍生自感染其他物種之腺病毒，諸如牛腺病毒（例如，牛腺病毒3、BAdV3）、犬腺病毒（例如，CAdV2）、豬腺病毒（例如，PAdV3或5）、或大猿（諸如黑猩猩(*Pan*)、大猩猩(*Gorilla*)、紅毛猩猩(*Pongo*)、倭黑猩猩(*Pan paniscus*)、及常見黑猩猩(*Pan troglodytes*)）。一般而言，天然存在之大猿腺病毒係單離自個別大猿之糞便樣本。

【0567】　人類腺病毒載體可衍生自各種腺病毒血清型，例如衍生自人類腺病毒血清型hAd5、hAd7、hAd11、hAd26、hAd34、hAd35、hAd48、

hAd49、或hAd50（該等血清型亦稱為Ad5、Ad7、Ad11、Ad26、Ad34、Ad35、Ad48、Ad49、或Ad50）。

【0568】 大猿腺病毒載體可衍生自各種腺病毒血清型，例如衍生自大猿腺病毒血清型GAd20、Gad19、GAd21、GAd25、GAd26、GAd27、GAd28、GAd29、GAd30、GAd31、ChAd3、ChAd4、ChAd5、ChAd6、ChAd7、ChAd8、ChAd9、ChAd10、ChAd11、ChAd16、ChAdI7、ChAd19、ChAd20、ChAd22、ChAd24、ChAd26、ChAd30、ChAd31、ChAd37、ChAd38、ChAd44、ChAd55、ChAd63、ChAd73、ChAd82、ChAd83、ChAd146、ChAd147、PanAd1、PanAd2、或PanAd3。

【0569】 腺病毒載體在所屬技術領域中係已知的。大多數人類及非人類腺病毒之序列係已知的，且其他者可使用常規程序獲得。Ad26之例示性基因體序例可見於GenBank登錄號EF153474及國際專利公開號WO2007/104792之SEQ ID NO: 1中。Ad35之例示性基因體序列可見於國際專利公開號WO2000/70071之圖6中。基於Ad26之載體係描述於例如國際專利公開號WO2007/104792中。基於Ad35之載體係描述於例如美國專利第7,270,811號及國際專利公開號WO2000/70071中。基於ChAd3、ChAd4、ChAd5、ChAd6、ChAd7、ChAd8、ChAd9、ChAd10、ChAd11、ChAd16、ChAd17、ChAd19、ChAd20、ChAd22、ChAd24、ChAd26、ChAd30、ChAd31、ChAd37、ChAd38、ChAd44、ChAd63、及ChAd82之載體係描述於WO2005/071093中。基於PanAd1、PanAd2、PanAd3、ChAd55、ChAd73、ChAd83、ChAd146、及ChAd147之載體係描述於國際專利公開號WO2010/086189中。

【0570】 腺病毒載體經工程改造以包含至少一個功能性缺失或病毒複製不可或缺之基因產物的完全移除，諸如一或多個腺病毒區E1、E2、及E4，因而使腺病毒無法複製。El區之缺失可包含EIA、EIB 55K、或EIB 21K、或其任何組合之缺失。複製缺陷腺病毒係藉由下列增殖：由生產細胞利用輔助質體提供由缺失區編碼之蛋白質在異側，或者工程改造生產細胞以表現所需之蛋白質。腺病毒載體亦可在E3區（其對於複製而言係非必需的）具有缺失，因而此缺失不必加以互補。本揭露之腺病毒載體可包含E1區之功能性缺失或E1區及至少一部分E3區之完全移除。本揭露之腺病毒載體可進一步包含E4區及/或E2區之功能性缺失或完全移除。可利用之合適生產細胞係以El永生化之人類視網膜細胞（例如911或PER.C6細胞（參見例如美國專利第5,994,128號））、El轉化之羊水細胞(amniocyte)（參見例如EP 1230354）、E 1轉化之A549細胞（參見例如國際專利公開號WO1998/39411、美國專利第5,891,690號）。可使用之例示性載體係包含足以供病毒複製之功能性E1編碼區、E3編碼區中之缺失、及E4編碼區中之缺失的Ad26，前提是E4開讀框6/7未經刪除（參見例如，美國專利第9,750,801號）。

【0571】 在一些實施例中，腺病毒載體係人類腺病毒(Ad)載體。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad5。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad11。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad26。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad34。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad35。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad48。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad49。在一些實施例中，Ad載體係衍生自Ad50。

【0572】 在一些實施例中，腺病毒載體係大猿腺病毒(GAd)載體。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd20。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd19。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd21。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd25。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd26。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd27。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd28。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd29。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd30。在一些實施例中，GAd載體係衍生自GAd31。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd4。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd5。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd6。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd7。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd8。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd9。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd20。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd22。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd24。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd26。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd30。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd31。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd32。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd33。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd37。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd38。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd44。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd55。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd63。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd68。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd73。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd82。在一些實施例中，GAd載體係衍生自ChAd83。

【0573】 可將本揭露之多肽或異源多肽插入載體中不影響所得重組病毒之病毒生存力的位點或區域（插入區）。可將本揭露之多肽或異源多肽以平行（5′至3′方向轉錄）或反平行（相對於載體主鏈以3′至5′方向轉錄）方向插入經刪除E1區或。此外，可將能夠在哺乳動物宿主細胞（準備將載體用於其）中引導本揭露之多肽或異源多肽之表現的適當轉錄調控元件可操作地連接至本揭露之多肽或異源多肽。「可操作地連接(operatively linked)」之序列包括鄰接所調控之核酸序列的表現控制序列、及反式作用或在遠處作用以控制所調控核酸序列之調控序列兩者。

【0574】 重組腺病毒顆粒可根據所屬技術領域中之任何習知技術（例如，國際專利公開號WO1996/17070），使用互補細胞系或輔助病毒（其在異側供應病毒複製所必需之遺漏病毒基因）來製備及增殖。細胞系293 (Graham et al., 1977, J. Gen. Virol. 36: 59-72)、PER.C6（參見例如美國專利第5,994,128號）、E1 A549、及911常用於互補El缺失。其他細胞系已經工程改造以互補缺陷載體（Yeh, et al., 1996, J. Virol. 70: 559-565；Kroughak and Graham, 1995, Human Gene Ther. 6: 1575-1586；Wang, et al., 1995, Gene Ther. 2: 775-783；Lusky, et al., 1998, J. Virol. 72: 2022-203；EP 919627、及國際專利公開號WO1997/04119）。腺病毒顆粒可回收自培養物上清液，但亦可回收自裂解後之細胞且可選地根據標準技術（例如，層析術、超離心，如國際專利公開號WO1996/27677、國際專利公開號WO1998/00524、國際專利公開號WO1998/26048、及國際專利公開號WO2000/50573中所述）經進一步純化。用於增殖腺病毒載體之建構及方法亦描述於例如美國專利第5,559,099號、第5,837,511號、第5,846,782號、第5,851,806號、第5,994,106號、第5,994,128號、

第5,965,541號、第5,981,225號、第6,040,174號、第6,020,191號、及第6,113,913號中。

【0575】 本揭露提供一種包含本揭露之載體的重組腺病毒。本揭露亦提供一種包含本揭露之載體的重組人類腺病毒(rAd)。本揭露亦提供一種包含本揭露之載體的衍生自血清型26之重組人類腺病毒(rAd26)。

【0576】 本文提供一種病毒載體，其包含本揭露之多核苷酸中任一者，其中該載體係衍生自hAd26（亦稱為具有Ad26）。

【0577】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 1或與SEQ ID NO: 1具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0578】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 3或與SEQ ID NO: 3具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0579】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 5或與SEQ ID NO: 5具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0580】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 7或與SEQ ID NO: 7具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0581】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0582】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0583】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0584】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 15或與SEQ ID NO: 15具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0585】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0586】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性、或與SEQ ID NO: 19具有至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之多肽的多核苷酸。

【0587】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 21或與SEQ ID NO: 21具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之多肽的多核苷酸。

【0588】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 23或與SEQ ID NO: 23具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之多肽的多核苷酸。

【0589】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽編碼SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0590】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽編碼SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0591】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽編碼SEQ ID NO: 29或與SEQ ID NO: 29具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0592】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼多肽之多核苷酸，該多肽編碼SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0593】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 33或與SEQ ID NO: 33具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0594】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0595】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0596】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 39或與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0597】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0598】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 43或與SEQ ID NO: 43具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0599】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 45或與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0600】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0601】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 49或與SEQ ID NO: 49具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0602】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0603】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 53或與SEQ ID NO: 53具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0604】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 55或與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0605】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 57或與SEQ ID NO: 57具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0606】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0607】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0608】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 63或與SEQ ID NO: 63具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0609】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 65或與SEQ ID NO: 65具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0610】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0611】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0612】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0613】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 73或與SEQ ID NO: 73具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0614】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0615】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 77或與SEQ ID NO: 77具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0616】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 79或與SEQ ID NO: 79具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0617】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0618】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 83或與SEQ ID NO: 83具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0619】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 85或與SEQ ID NO: 85具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0620】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 87或與SEQ ID NO: 87具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0621】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 89或與SEQ ID NO: 89具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0622】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0623】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 93或與SEQ ID NO: 93具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0624】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 95或與SEQ ID NO: 95具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0625】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 97或與SEQ ID NO: 97具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0626】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 99或與SEQ ID NO: 99具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0627】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0628】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0629】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0630】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 107或與SEQ ID NO: 107具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0631】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 109或與SEQ ID NO: 109具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0632】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 111或與SEQ ID NO: 111具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0633】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 113或與SEQ ID NO: 113具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0634】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 115或與SEQ ID NO: 115具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0635】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 117或與SEQ ID NO: 117具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0636】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 119或與SEQ ID NO: 119具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0637】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 121或與SEQ ID NO: 121具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0638】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0639】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 125或與SEQ ID NO: 125具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0640】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 127或與SEQ ID NO: 127具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0641】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 129或與SEQ ID NO: 129具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0642】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 131或與SEQ ID NO: 131具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0643】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0644】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 135或與SEQ ID NO: 135具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0645】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 137或與SEQ ID NO: 137具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0646】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 139或與SEQ ID NO: 139具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0647】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 141或與SEQ ID NO: 141具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0648】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 143或與SEQ ID NO: 143具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0649】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 145或與SEQ ID NO: 145具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0650】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 147或與SEQ ID NO: 147具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0651】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 149或與SEQ ID NO: 149具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0652】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 151或與SEQ ID NO: 151具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0653】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 153或與SEQ ID NO: 153具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0654】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 155或與SEQ ID NO: 155具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0655】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 157或與SEQ ID NO: 157具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0656】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 159或與SEQ ID NO: 159具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0657】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 161或與SEQ ID NO: 161具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0658】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 163或與SEQ ID NO: 163具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0659】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 165或與SEQ ID NO: 165具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0660】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 167或與SEQ ID NO: 167具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0661】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 169或與SEQ ID NO: 169具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0662】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 171或與SEQ ID NO: 171具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0663】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 173或與SEQ ID NO: 173具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0664】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 175或與SEQ ID NO: 175具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0665】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 177或與SEQ ID NO: 177具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0666】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 179或與SEQ ID NO: 179具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0667】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 181或與SEQ ID NO: 181具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0668】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 183或與SEQ ID NO: 183具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0669】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 185或與SEQ ID NO: 185具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0670】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 187或與SEQ ID NO: 187具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0671】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 189或與SEQ ID NO: 189具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0672】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 191或與SEQ ID NO: 191具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0673】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 193或與SEQ ID NO: 193具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0674】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 195或與SEQ ID NO: 195具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0675】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 197或與SEQ ID NO: 197具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0676】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0677】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0678】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 203或與SEQ ID NO: 203具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0679】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 205或與SEQ ID NO: 205具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0680】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 207或與SEQ ID NO: 207具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0681】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 209或與SEQ ID NO: 209具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0682】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 211或與SEQ ID NO: 211具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0683】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0684】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 215或與SEQ ID NO: 215具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0685】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0686】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 219或與SEQ ID NO: 219具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0687】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 221或與SEQ ID NO: 221具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0688】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 223或與SEQ ID NO: 223具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0689】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0690】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 227或與SEQ ID NO: 227具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0691】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 229或與SEQ ID NO: 229具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0692】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 231或與SEQ ID NO: 231具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0693】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 233或與SEQ ID NO: 233具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0694】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 235或與SEQ ID NO: 235具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0695】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 237或與SEQ ID NO: 237具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0696】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 239或與SEQ ID NO: 239具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0697】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0698】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 243或與SEQ ID NO: 243具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0699】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 245或與SEQ ID NO: 245具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0700】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 247或與SEQ ID NO: 247具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0701】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0702】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 251或與SEQ ID NO: 251具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0703】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0704】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 255或與SEQ ID NO: 255具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0705】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 257或與SEQ ID NO: 257具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0706】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 259或與SEQ ID NO: 259具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0707】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 261或與SEQ ID NO: 261具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0708】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 263或與SEQ ID NO: 263具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0709】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0710】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0711】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0712】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 271或與SEQ ID NO: 271具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0713】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 273或與SEQ ID NO: 273具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0714】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 275或與SEQ ID NO: 275具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0715】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 277或與SEQ ID NO: 277具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0716】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 279或與SEQ ID NO: 279具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0717】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 281或與SEQ ID NO: 281具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0718】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 283或與SEQ ID NO: 283具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0719】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 285或與SEQ ID NO: 285具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0720】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 287或與SEQ ID NO: 287具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0721】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 289或與SEQ ID NO: 289具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0722】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 291或與SEQ ID NO: 291具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0723】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 293或與SEQ ID NO: 293具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0724】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 295或與SEQ ID NO: 295具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0725】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 297或與SEQ ID NO: 297具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0726】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 299或與SEQ ID NO: 299具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0727】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 301或與SEQ ID NO: 301具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0728】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 303或與SEQ ID NO: 303具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0729】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 305或與SEQ ID NO: 305具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0730】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 307或與SEQ ID NO: 307具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0731】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 309或與SEQ ID NO: 309具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0732】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 311或與SEQ ID NO: 311具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0733】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 313或與SEQ ID NO: 313具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0734】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 315或與SEQ ID NO: 315具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0735】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 317或與SEQ ID NO: 317具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0736】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 319或與SEQ ID NO: 319具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0737】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 321或與SEQ ID NO: 321具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0738】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 323或與SEQ ID NO: 323具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0739】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 325或與SEQ ID NO: 325具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0740】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 327或與SEQ ID NO: 327具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0741】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 329或與SEQ ID NO: 329具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0742】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 331或與SEQ ID NO: 331具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0743】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 333或與SEQ ID NO: 333具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0744】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 335或與SEQ ID NO: 335具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0745】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 337或與SEQ ID NO: 337具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0746】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 339或與SEQ ID NO: 339具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0747】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 341或與SEQ ID NO: 341具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0748】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 343或與SEQ ID NO: 343具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0749】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 345或與SEQ ID NO: 345具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0750】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 347或與SEQ ID NO: 347具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0751】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 349或與SEQ ID NO: 349具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0752】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 351或與SEQ ID NO: 351具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0753】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 353或與SEQ ID NO: 353具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0754】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 355或與SEQ ID NO: 355具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0755】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 357或與SEQ ID NO: 357具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0756】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 359或與SEQ ID NO: 359具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0757】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 361或與SEQ ID NO: 361具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0758】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 363或與SEQ ID NO: 363具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0759】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 365或與SEQ ID NO: 365具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0760】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 367或與SEQ ID NO: 367具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0761】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 369或與SEQ ID NO: 369具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0762】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 371或與SEQ ID NO: 371具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0763】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 373或與SEQ ID NO: 373具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0764】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 375或與SEQ ID NO: 375具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0765】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 377或與SEQ ID NO: 377具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0766】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 379或與SEQ ID NO: 379具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0767】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 381或與SEQ ID NO: 381具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0768】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 383或與SEQ ID NO: 383具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0769】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0770】　在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 387或與SEQ ID NO: 387具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0771】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 389或與SEQ ID NO: 389具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0772】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 391或與SEQ ID NO: 391具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0773】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 393或與SEQ ID NO: 393具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0774】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 395或與SEQ ID NO: 395具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0775】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 397或與SEQ ID NO: 397具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0776】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 399或與SEQ ID NO: 399具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0777】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 401或與SEQ ID NO: 401具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0778】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 403或與SEQ ID NO: 403具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0779】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 405具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0780】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 407或與SEQ ID NO: 407具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0781】 在一些實施例中，Ad26載體包含編碼SEQ ID NO: 421或與SEQ ID NO: 421具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0782】 在一些實施例中，Ad26載體包含多核苷酸，該多核苷酸編碼二或更多個選自下列之多肽的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、

363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

【0783】 本揭露亦提供一種包含本揭露之載體的重組大猿(great ape)腺病毒(rGAd)。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd20。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd19。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd21。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd25。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd26。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd27。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd28。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd29。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd30。在一些實施例中，rGAd係衍生自GAd31。GAd19-21及GAd25-31係描述於國際專利公開號WO2019/008111中，且代表具有高免疫原性且在一般人類群體中沒有預先存在之免疫力的株。GAd20基因體之多核苷酸序列係揭示於WO2019/008111。

【0784】 本文提供一種包含本揭露之載體的衍生自血清型20之重組黑猩猩腺病毒(rChAd20)。在一些實施例中，病毒載體包含本揭露之多核苷酸中之任一者，其中該載體係衍生自GAd20。

【0785】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 1或與SEQ ID NO: 1具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0786】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 3或與SEQ ID NO: 3具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0787】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 5或與SEQ ID NO: 5具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0788】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 7或與SEQ ID NO: 7具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0789】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0790】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0791】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0792】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 15或與SEQ ID NO: 15具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0793】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0794】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性、或與SEQ ID NO: 19具有至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0795】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 21或與SEQ ID NO: 21具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0796】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 23或與SEQ ID NO: 23具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0797】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0798】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0799】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 29或與SEQ ID NO: 29具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0800】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0801】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 33或與SEQ ID NO: 33具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0802】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0803】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0804】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 39或與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0805】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0806】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 43或與SEQ ID NO: 43具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0807】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 45或與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0808】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0809】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 49或與SEQ ID NO: 49具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0810】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0811】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 53或與SEQ ID NO: 53具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0812】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 55或與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0813】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 57或與SEQ ID NO: 57具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0814】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0815】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0816】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 63或與SEQ ID NO: 63具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0817】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 65或與SEQ ID NO: 65具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0818】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0819】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0820】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0821】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 73或與SEQ ID NO: 73具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0822】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0823】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 77或與SEQ ID NO: 77具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0824】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 79或與SEQ ID NO: 79具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0825】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0826】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 83或與SEQ ID NO: 83具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0827】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 85或與SEQ ID NO: 85具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0828】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 87或與SEQ ID NO: 87具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0829】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 89或與SEQ ID NO: 89具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0830】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0831】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 93或與SEQ ID NO: 93具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0832】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 95或與SEQ ID NO: 95具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0833】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 97或與SEQ ID NO: 97具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0834】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 99或與SEQ ID NO: 99具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0835】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0836】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0837】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0838】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 107或與SEQ ID NO: 107具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0839】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 109或與SEQ ID NO: 109具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0840】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 111或與SEQ ID NO: 111具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0841】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 113或與SEQ ID NO: 113具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0842】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 115或與SEQ ID NO: 115具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0843】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 117或與SEQ ID NO: 117具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0844】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 119或與SEQ ID NO: 119具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0845】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 121或與SEQ ID NO: 121具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0846】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0847】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 125或與SEQ ID NO: 125具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0848】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 127或與SEQ ID NO: 127具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0849】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 129或與SEQ ID NO: 129具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0850】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 131或與SEQ ID NO: 131具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0851】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0852】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 135或與SEQ ID NO: 135具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0853】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 137或與SEQ ID NO: 137具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0854】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 139或與SEQ ID NO: 139具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0855】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 141或與SEQ ID NO: 141具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0856】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 143或與SEQ ID NO: 143具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0857】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 145或與SEQ ID NO: 145具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0858】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 147或與SEQ ID NO: 147具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0859】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 149或與SEQ ID NO: 149具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0860】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 151或與SEQ ID NO: 151具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0861】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 153或與SEQ ID NO: 153具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0862】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 155或與SEQ ID NO: 155具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0863】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 157或與SEQ ID NO: 157具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0864】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 159或與SEQ ID NO: 159具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0865】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 161或與SEQ ID NO: 161具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0866】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 163或與SEQ ID NO: 163具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0867】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 165或與SEQ ID NO: 165具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0868】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 167或與SEQ ID NO: 167具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0869】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 169或與SEQ ID NO: 169具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0870】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 171或與SEQ ID NO: 171具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0871】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 173或與SEQ ID NO: 173具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0872】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 175或與SEQ ID NO: 175具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0873】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 177或與SEQ ID NO: 177具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0874】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 179或與SEQ ID NO: 179具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0875】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 181或與SEQ ID NO: 181具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0876】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 183或與SEQ ID NO: 183具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0877】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 185或與SEQ ID NO: 185具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0878】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 187或與SEQ ID NO: 187具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0879】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 189或與SEQ ID NO: 189具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0880】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 191或與SEQ ID NO: 191具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0881】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 193或與SEQ ID NO: 193具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0882】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 195或與SEQ ID NO: 195具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0883】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 197或與SEQ ID NO: 197具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0884】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0885】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0886】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 203或與SEQ ID NO: 203具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0887】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 205或與SEQ ID NO: 205具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0888】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 207或與SEQ ID NO: 207具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0889】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 209或與SEQ ID NO: 209具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0890】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 211或與SEQ ID NO: 211具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0891】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0892】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 215或與SEQ ID NO: 215具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0893】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0894】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 219或與SEQ ID NO: 219具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0895】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 221或與SEQ ID NO: 221具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0896】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 223或與SEQ ID NO: 223具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0897】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0898】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 227或與SEQ ID NO: 227具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0899】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 229或與SEQ ID NO: 229具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0900】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 231或與SEQ ID NO: 231具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0901】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 233或與SEQ ID NO: 233具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0902】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 235或與SEQ ID NO: 235具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0903】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 237或與SEQ ID NO: 237具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0904】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 239或與SEQ ID NO: 239具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0905】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0906】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 243或與SEQ ID NO: 243具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0907】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 245或與SEQ ID NO: 245具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0908】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 247或與SEQ ID NO: 247具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0909】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0910】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 251或與SEQ ID NO: 251具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0911】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0912】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 255或與SEQ ID NO: 255具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0913】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 257或與SEQ ID NO: 257具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0914】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 259或與SEQ ID NO: 259具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0915】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 261或與SEQ ID NO: 261具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0916】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 263或與SEQ ID NO: 263具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0917】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0918】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0919】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0920】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 271或與SEQ ID NO: 271具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0921】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 273或與SEQ ID NO: 273具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0922】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 275或與SEQ ID NO: 275具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0923】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 277或與SEQ ID NO: 277具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0924】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 279或與SEQ ID NO: 279具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0925】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 281或與SEQ ID NO: 281具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0926】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 283或與SEQ ID NO: 283具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0927】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 285或與SEQ ID NO: 285具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0928】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 287或與SEQ ID NO: 287具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0929】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 289或與SEQ ID NO: 289具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0930】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 291或與SEQ ID NO: 291具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0931】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 293或與SEQ ID NO: 293具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0932】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 295或與SEQ ID NO: 295具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0933】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 297或與SEQ ID NO: 297具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0934】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 299或與SEQ ID NO: 299具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0935】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 301或與SEQ ID NO: 301具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0936】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 303或與SEQ ID NO: 303具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0937】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 305或與SEQ ID NO: 305具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0938】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 307或與SEQ ID NO: 307具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0939】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 309或與SEQ ID NO: 309具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0940】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 311或與SEQ ID NO: 311具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0941】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 313或與SEQ ID NO: 313具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0942】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 315或與SEQ ID NO: 315具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0943】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 317或與SEQ ID NO: 317具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0944】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 319或與SEQ ID NO: 319具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0945】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 321或與SEQ ID NO: 321具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0946】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 323或與SEQ ID NO: 323具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0947】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 325或與SEQ ID NO: 325具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0948】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 327或與SEQ ID NO: 327具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0949】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 329或與SEQ ID NO: 329具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0950】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 331或與SEQ ID NO: 331具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0951】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 333或與SEQ ID NO: 333具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0952】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 335或與SEQ ID NO: 335具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0953】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 337或與SEQ ID NO: 337具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0954】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 339或與SEQ ID NO: 339具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0955】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 341或與SEQ ID NO: 341具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0956】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 343或與SEQ ID NO: 343具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0957】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 345或與SEQ ID NO: 345具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0958】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 347或與SEQ ID NO: 347具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0959】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 349或與SEQ ID NO: 349具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0960】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 351或與SEQ ID NO: 351具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0961】 在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 353或與SEQ ID NO: 353具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0962】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 355或與SEQ ID NO: 355具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0963】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 357或與SEQ ID NO: 357具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0964】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 359或與SEQ ID NO: 359具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0965】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 361或與SEQ ID NO: 361具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0966】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 363或與SEQ ID NO: 363具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0967】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 365或與SEQ ID NO: 365具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0968】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 367或與SEQ ID NO: 367具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0969】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 369或與SEQ ID NO: 369具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0970】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 371或與SEQ ID NO: 371具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0971】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 373或與SEQ ID NO: 373具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0972】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 375或與SEQ ID NO: 375具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0973】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 377或與SEQ ID NO: 377具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0974】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 379或與SEQ ID NO: 379具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0975】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 381或與SEQ ID NO: 381具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0976】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 383或與SEQ ID NO: 383具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0977】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0978】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 387或與SEQ ID NO: 387具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0979】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 389或與SEQ ID NO: 389具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0980】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 391或與SEQ ID NO: 391具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0981】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 393或與SEQ ID NO: 393具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0982】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 395或與SEQ ID NO: 395具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0983】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 397或與SEQ ID NO: 397具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0984】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 399或與SEQ ID NO: 399具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0985】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 401或與SEQ ID NO: 401具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0986】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 403或與SEQ ID NO: 403具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0987】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 405具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0988】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 407具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0989】　在一些實施例中，GAd20載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 421具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【0990】 在一些實施例中，GAd20載體包含多核苷酸，該多核苷酸編碼二或更多個選自下列之多肽的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

痘病毒載體

【0991】 在一些實施例中，病毒載體係衍生自痘病毒。在一些實施例中，包含載體之重組病毒係衍生自痘病毒。

【0992】 痘病毒（痘病毒科(*Poxviridae*)）載體可衍生自天花病毒(smallpox virus/variola)、痘苗病毒、痘苗病毒、或猴痘病毒。例示性痘苗病毒係哥本哈根痘苗病毒(W)、紐約減毒痘苗病毒(NYVAC)、ALVAC、TROVAC、及經修飾安卡拉痘苗病毒(MVA)。

【0993】 MVA源自留存在土耳其安卡拉疫苗研究所(Vaccination Institute)多年之安卡拉皮膚痘苗株（安卡拉絨毛尿囊膜痘苗(Chorioallantois vaccinia Ankara, CVA)病毒），並用作為人類疫苗接種之基礎。然而，由於經常有與痘

苗病毒(VACV)相關聯之嚴重疫苗接種後併發症，有一些嘗試要產生更減毒、更安全之天花疫苗。

【0994】 MVA已藉由CVA病毒在雞胚纖維母細胞上之516次連續繼代(serial passage)產生（參見Meyer et al., *J. Gen. Virol.*, 72: 1031-1038 (1991)及美國專利第10,035,832號）。由於這些長期繼代，所得MVA病毒缺失了其基因體序列的約3.1萬個鹼基，並因此將其描述為高度限制於禽類細胞的宿主細胞（Meyer, H. et al., Mapping of deletions in the genome of the highly attenuated vaccinia virus MVA and their influence on virulence, J. Gen. Virol. 72, 1031-1038, 1991；Meisinger-Henschel et al., Genomic sequence of chorioallantois vaccinia virus Ankara, the ancestor of modified vaccinia virus Ankara, J. Gen. Virol. 88, 3249-3259, 2007）。MVA基因體與其親體CVA之比對顯示基因體DNA有6個主要缺失（缺失I、II、III、IV、V、及VI），總共31,000個鹼基對。(Meyer et al., J. Gen. Virol. 72:1031-8 (1991))。在各種動物模型中均顯示，所得MVA係顯著無毒性的(avirulent) (Mayr, A. & Danner, K. Vaccination against pox diseases under immunosuppressive conditions, Dev. Biol. Stand. 41: 225-34, 1978)。由於使用許多繼代來減毒MVA，因此有許多不同的株或單離體，此係取決於CEF細胞中之繼代次數，諸如MVA 476 MG/14/78、MVA-571、MVA-572、MVA-574、MVA-575、及MVA-BN。MVA 476 MG/14/78係描述於例如國際專利公開號WO2019/115816A1中。MVA-572株係在1994年1月27日寄存於European Collection of Animal Cell Cultures (「ECACC」，Health Protection Agency, Microbiology Services, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, United Kingdom (「UK」))，寄存號為ECACC 94012707。MVA-575株係在2000年12月7日寄存

於ECACC，寄存號為ECACC 00120707；MVA-Bavarian Nordic (「MVA-BN」)株係在2000年8月30日寄存於ECACC，寄存號為V00080038。MVA-BN及MVA-572之基因體序列可在GenBank取得（登錄號分別為DQ983238及DQ983237）。其他MVA株之基因體序列可使用標準定序方法獲得。

【0995】 本揭露之載體及病毒可衍生自任何MVA株或MVA株之進一步衍生物。進一步例示性MVA株係寄存物VR-1508，寄存於美國典型培養物保藏中心(American Type Culture collection, ATCC, Manassas, Va. 20108, USA)。

【0996】 MVA之「衍生物」係指展現出與親體MVA基本上相同之特徵的病毒，但在其基因體之一或多個部分展現出差異。

【0997】 在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA 476 MG/14/78。在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA-571。在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA-572。在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA-574。在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA-575。在一些實施例中，MVA載體係衍生自MVA-BN。

【0998】 可將本揭露之多核苷酸或異源多核苷酸插入MVA載體中不影響所得重組病毒之病毒生存力的位點或區域（插入區）。此類區域可藉由測試病毒DNA區段之容許重組形成但不會嚴重影響重組病毒之病毒生存力的區域而被輕易識別出來。胸苷激酶(TK)基因係可使用之插入區，且存在於許多病毒中，諸如在所有檢測過的痘病毒基因體中。此外，MVA含有6個天然缺失位點，各缺失位點皆可用作為插入位點（例如，缺失I、II、III、IV、V、及VI；參見例如，美國專利第5,185,146號及美國專利第6.440,442號）。MVA之一或多個基因間區(intergenic region, IGR)亦可用作為插入位點，諸如IGR IGR07/08、IGR

44/45、IGR 64/65、IGR 88/89、IGR 136/137、及IGR 148/149（參見例如，美國專利公開號2018/0064803）。額外合適的插入位點係描述於國際專利公開號WO2005/048957中。

【0999】 重組痘病毒顆粒（諸如rMVA）係如所屬技術領域中所述製備（Piccini, et al., 1987, Methods of Enzymology 153: 545-563；美國專利第4,769,330號；美國專利第4,772,848號；美國專利第4,603,112號；美國專利第5,100,587號、及美國專利第5,179,993號）。在例示性方法中，可將所要插入病毒中之DNA序列放入大腸桿菌質體建構體中，同源於該MVA之DNA區段的DNA已插入其中。另外，可將所要插入之DNA序列連接至啟動子。可將啟動子-基因連接定位於質體建構體中，使得該啟動子-基因連接在兩端與DNA側接，該DNA同源於側接含有非必需基因座之MVA DNA區域的DNA序列。所得質體建構體可藉由在大腸桿菌內增殖並單離來擴增。可將含有所要插入之DNA基因序列的經單離質體轉染至（例如雞胚纖維母細胞(CEF)之）細胞培養物中，同時將培養物用MVA加以感染。質體中同源MVA DNA與病毒基因體之間的重組分別可產生藉由外來DNA序列之存在所修飾的MVA。rMVA顆粒可自培養物上清液中回收，或在裂解步驟（例如，化學裂解、冷凍/解凍、滲透性休克、音波處理、及類似者）後自經培養之細胞中回收。可使用連續多輪的斑點(plaque)純化來移除污染野生型病毒。接著可使用所屬技術領域中已知之技術（例如，層析法或以氯化銫或蔗糖梯度進行超離心）來純化病毒顆粒。

【1000】 本文提供一種病毒載體，其包含本揭露之多核苷酸中任一者，其中該載體係衍生自MVA。本揭露亦提供一種包含本揭露之載體的重組經修飾安卡拉痘苗病毒(recombinant modified vaccinia Ankara, rMVA)。

【1001】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 1或與SEQ ID NO: 1具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1002】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 3或與SEQ ID NO: 3具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1003】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 5或與SEQ ID NO: 5具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1004】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 7或與SEQ ID NO: 7具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1005】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1006】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1007】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1008】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 15或與SEQ ID NO: 15具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1009】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1010】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性、或與SEQ ID NO: 19具有至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1011】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 21或與SEQ ID NO: 21具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1012】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 23或與SEQ ID NO: 23具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1013】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1014】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1015】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 29或與SEQ ID NO: 29具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1016】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1017】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 33或與SEQ ID NO: 33具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1018】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1019】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1020】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 39或與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1021】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1022】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 43或與SEQ ID NO: 43具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1023】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 45或與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1024】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1025】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 49或與SEQ ID NO: 49具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1026】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1027】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 53或與SEQ ID NO: 53具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1028】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 55或與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1029】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 57或與SEQ ID NO: 57具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1030】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1031】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1032】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 63或與SEQ ID NO: 63具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1033】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 65或與SEQ ID NO: 65具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1034】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1035】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1036】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1037】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 73或與SEQ ID NO: 73具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1038】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1039】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 77或與SEQ ID NO: 77具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1040】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 79或與SEQ ID NO: 79具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1041】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1042】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 83或與SEQ ID NO: 83具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1043】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 85或與SEQ ID NO: 85具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1044】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 87或與SEQ ID NO: 87具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1045】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 89或與SEQ ID NO: 89具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1046】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1047】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 93或與SEQ ID NO: 93具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1048】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 95或與SEQ ID NO: 95具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1049】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 97或與SEQ ID NO: 97具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1050】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 99或與SEQ ID NO: 99具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1051】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1052】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1053】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1054】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 107或與SEQ ID NO: 107具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1055】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 109或與SEQ ID NO: 109具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1056】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 111或與SEQ ID NO: 111具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1057】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 113或與SEQ ID NO: 113具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1058】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 115或與SEQ ID NO: 115具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1059】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 117或與SEQ ID NO: 117具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1060】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 119或與SEQ ID NO: 119具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1061】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 121或與SEQ ID NO: 121具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1062】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1063】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 125或與SEQ ID NO: 125具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1064】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 127或與SEQ ID NO: 127具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1065】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 129或與SEQ ID NO: 129具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1066】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 131或與SEQ ID NO: 131具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1067】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1068】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 135或與SEQ ID NO: 135具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1069】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 137或與SEQ ID NO: 137具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1070】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 139或與SEQ ID NO: 139具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1071】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 141或與SEQ ID NO: 141具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1072】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 143或與SEQ ID NO: 143具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1073】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 145或與SEQ ID NO: 145具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1074】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 147或與SEQ ID NO: 147具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1075】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 149或與SEQ ID NO: 149具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1076】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 151或與SEQ ID NO: 151具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1077】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 153或與SEQ ID NO: 153具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1078】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 155或與SEQ ID NO: 155具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1079】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 157或與SEQ ID NO: 157具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1080】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 159或與SEQ ID NO: 159具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1081】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 161或與SEQ ID NO: 161具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1082】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 163或與SEQ ID NO: 163具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1083】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 165或與SEQ ID NO: 165具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1084】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 167或與SEQ ID NO: 167具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1085】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 169或與SEQ ID NO: 169具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1086】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 171或與SEQ ID NO: 171具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1087】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 173或與SEQ ID NO: 173具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1088】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 175或與SEQ ID NO: 175具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1089】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 177或與SEQ ID NO: 177具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1090】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 179或與SEQ ID NO: 179具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1091】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 181或與SEQ ID NO: 181具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1092】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 183或與SEQ ID NO: 183具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1093】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 185或與SEQ ID NO: 185具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1094】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 187或與SEQ ID NO: 187具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1095】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 189或與SEQ ID NO: 189具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1096】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 191或與SEQ ID NO: 191具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1097】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 193或與SEQ ID NO: 193具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1098】　在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 195或與SEQ ID NO: 195具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1099】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 197或與SEQ ID NO: 197具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1100】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1101】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1102】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 203或與SEQ ID NO: 203具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1103】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 205或與SEQ ID NO: 205具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1104】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 207或與SEQ ID NO: 207具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1105】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 209或與SEQ ID NO: 209具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1106】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 211或與SEQ ID NO: 211具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1107】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1108】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 215或與SEQ ID NO: 215具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1109】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1110】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 219或與SEQ ID NO: 219具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1111】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 221或與SEQ ID NO: 221具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1112】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 223或與SEQ ID NO: 223具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1113】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1114】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 227或與SEQ ID NO: 227具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1115】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 229或與SEQ ID NO: 229具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1116】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 231或與SEQ ID NO: 231具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1117】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 233或與SEQ ID NO: 233具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1118】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 235或與SEQ ID NO: 235具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1119】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 237或與SEQ ID NO: 237具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1120】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 239或與SEQ ID NO: 239具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1121】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1122】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 243或與SEQ ID NO: 243具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1123】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 245或與SEQ ID NO: 245具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1124】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 247或與SEQ ID NO: 247具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1125】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1126】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 251或與SEQ ID NO: 251具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1127】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1128】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 255或與SEQ ID NO: 255具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1129】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 257或與SEQ ID NO: 257具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1130】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 259或與SEQ ID NO: 259具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1131】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 261或與SEQ ID NO: 261具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1132】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 263或與SEQ ID NO: 263具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1133】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1134】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1135】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1136】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 271或與SEQ ID NO: 271具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1137】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 273或與SEQ ID NO: 273具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1138】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 275或與SEQ ID NO: 275具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1139】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 277或與SEQ ID NO: 277具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1140】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 279或與SEQ ID NO: 279具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1141】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 281或與SEQ ID NO: 281具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1142】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 283或與SEQ ID NO: 283具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1143】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 285或與SEQ ID NO: 285具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1144】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 287或與SEQ ID NO: 287具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1145】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 289或與SEQ ID NO: 289具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1146】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 291或與SEQ ID NO: 291具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1147】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 293或與SEQ ID NO: 293具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1148】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 295或與SEQ ID NO: 295具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1149】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 297或與SEQ ID NO: 297具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1150】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 299或與SEQ ID NO: 299具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1151】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 301或與SEQ ID NO: 301具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1152】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 303或與SEQ ID NO: 303具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1153】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 305或與SEQ ID NO: 305具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1154】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 307或與SEQ ID NO: 307具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1155】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 309或與SEQ ID NO: 309具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1156】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 311或與SEQ ID NO: 311具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1157】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 313或與SEQ ID NO: 313具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1158】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 315或與SEQ ID NO: 315具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1159】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 317或與SEQ ID NO: 317具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1160】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 319或與SEQ ID NO: 319具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1161】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 321或與SEQ ID NO: 321具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1162】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 323或與SEQ ID NO: 323具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1163】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 325或與SEQ ID NO: 325具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1164】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 327或與SEQ ID NO: 327具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1165】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 329或與SEQ ID NO: 329具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1166】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 331或與SEQ ID NO: 331具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1167】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 333或與SEQ ID NO: 333具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1168】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 335或與SEQ ID NO: 335具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1169】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 337或與SEQ ID NO: 337具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1170】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 339或與SEQ ID NO: 339具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1171】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 341或與SEQ ID NO: 341具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1172】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 343或與SEQ ID NO: 343具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1173】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 345或與SEQ ID NO: 345具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1174】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 347或與SEQ ID NO: 347具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1175】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 349或與SEQ ID NO: 349具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1176】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 351或與SEQ ID NO: 351具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1177】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 353或與SEQ ID NO: 353具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1178】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 355或與SEQ ID NO: 355具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1179】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 357或與SEQ ID NO: 357具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1180】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 359或與SEQ ID NO: 359具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1181】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 361或與SEQ ID NO: 361具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1182】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 363或與SEQ ID NO: 363具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1183】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 365或與SEQ ID NO: 365具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1184】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 367或與SEQ ID NO: 367具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1185】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 369或與SEQ ID NO: 369具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1186】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 371或與SEQ ID NO: 371具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1187】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 373或與SEQ ID NO: 373具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1188】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 375或與SEQ ID NO: 375具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1189】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 377或與SEQ ID NO: 377具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1190】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 379或與SEQ ID NO: 379具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1191】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 381或與SEQ ID NO: 381具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1192】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 383或與SEQ ID NO: 383具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1193】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1194】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 387或與SEQ ID NO: 387具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1195】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 389或與SEQ ID NO: 389具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1196】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 391或與SEQ ID NO: 391具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1197】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 393或與SEQ ID NO: 393具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1198】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 395或與SEQ ID NO: 395具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1199】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 397或與SEQ ID NO: 397具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1200】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 399或與SEQ ID NO: 399具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1201】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 401或與SEQ ID NO: 401具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1202】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 403或與SEQ ID NO: 403具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1203】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 405具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1204】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 407具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1205】 在一些實施例中，MVA載體包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 421具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1206】 在一些實施例中，MVA載體包含多核苷酸，該多核苷酸編碼二或更多個選自下列之多肽的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

自我複製 RNA 分子

【1207】 在一些實施例中，病毒載體係衍生自α病毒之自我複製RNA分子。

【1208】 自我複製RNA分子可衍生自α病毒。α病毒可屬於VEEV/EEEV群、或SF群、或SIN群。SF群α病毒之非限制性實例包括Semliki森林病毒、O'Nyong-Nyong病毒、羅斯河病毒、Middelburg病毒、屈公病病毒、Barmah森林病毒、Getah病毒、Mayaro病毒、Sagiyama病毒、Bebaru病毒、及Una病毒。SIN群α病毒之非限制性實例包括Sindbis病毒、Girdwood S. A.病毒、南非節足動物攜帶性病毒86號、Ockelbo病毒、Aura病毒、Babanki病毒、Whataroa病毒、及Kyzylagach病毒。VEEV/EEEV群α病毒之非限制性實例包括東部馬腦炎病毒(EEEV)、委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)、Everglades病毒(EVEV)、Mucambo病毒(MUCV)、Pixuna病毒(PIXV)、Middleburg病毒(MIDV)、屈公病病毒(CHIKV)、O'Nyong-Nyong病毒(ONNV)、羅斯河病毒(RRV)、Barmah森林病毒(BF)、Getah病毒(GET)、Sagiyama病毒(SAGV)、Bebaru病毒(BEBV)、Mayaro病毒(MAYV)、及Una病毒(UNAV)。

【1209】 自我複製RNA分子可衍生自α病毒基因體，表示它們具有一些α病毒基因體之結構特徵、或類似於α病毒基因體。自我複製RNA分子可衍生自經修飾之α病毒基因體。

【1210】 自我複製RNA分子可衍生自東部馬腦炎病毒(EEEV)、委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)、Everglades病毒(EVEV)、Mucambo病毒(MUCV)、Semliki森林病毒(SFV)、Pixuna病毒(PIXV)、Middleburg病毒(MIDV)、屈公病病毒(CHIKV)、O'Nyong-Nyong病毒(ONNV)、羅斯河病毒(RRV)、Barmah森林病毒(BF)、Getah病毒(GET)、Sagiyama病毒(SAGV)、Bebaru病毒(BEBV)、Mayaro病毒(MAYV)、Una病毒(UNAV)、Sindbis病毒(SINV)、Aura病毒(AURAV)、Whataroa病毒(WHAV)、Babanki病毒(BABV)、Kyzylagach病毒(KYZV)、西部

馬腦炎病毒(WEEV)、Highland J病毒(HJV)、Fort Morgan病毒(FMV)、Ndumu病毒(NDUV)、及Buggy Creek病毒。毒性及非毒性α病毒株兩者皆適用。在一些實施例中，α病毒RNA複製子係來自Sindbis病毒(SIN)、Semliki森林病毒(SFV)、羅斯河病毒(RRV)、委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)、或東部馬腦炎病毒(EEEV)。

【1211】 在一些實施例中，α病毒衍生之自我複製RNA分子係委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)。

【1212】 自我複製RNA分子可含有來自野生型新世界或舊世界α病毒基因體（或由其所編碼之胺基酸序列）之RNA序列。本文所揭示之自我複製RNA分子之任一者可含有「衍生自」或「基於」野生型α病毒基因體序列之RNA序列，表示它們與來自野生型RNA α病毒基因體之RNA序列（其可為對應RNA序列）具有至少60%、或至少65%、或至少68%、或至少70%、或至少80%、或至少85%、或至少90%、或至少95%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%、或80至99%、或90至100%、或95至99%、或95至100%、或97至99%、或98至99%序列同一性，該野生型RNAα病毒基因體可為新世界、或舊世界α病毒基因體。

【1213】 自我複製RNA分子含有在容許病毒感染細胞(permissive cell)內引導其自身之擴增或自我複製所必需之所有基因資訊。為了引導其自身之複製，自我複製RNA分子編碼聚合酶、複製酶、或其他可與病毒或宿主細胞衍生蛋白質、核酸、或核醣核蛋白交互作用之其他蛋白質，以催化RNA擴增程序；及含有複製及轉錄複製子編碼之RNA所必需之順式作用(cis-acting) RNA序列。因此，RNA複製導致生產多個子RNA。這些子RNA以及共線次基因體轉錄物可經轉譯以提供關注基因之原位表現，或可經轉錄以提供與該經遞送之RNA同義

之進一步轉錄物，該進一步轉錄物經轉譯以提供關注基因之原位表現。此序列轉錄的整體結果係該經導入之複製子RNA的數量大幅擴增，且因此該經編碼之關注基因變成細胞的主要多肽產物。

【1214】 在α病毒之基因組中有兩個開讀框(ORF)，即非結構(ns)及結構基因。ns ORF編碼病毒RNA轉錄及複製所需之蛋白質（nsP1至nsP4），且經生產為多蛋白(polyprotein)，且係病毒複製機制。結構ORF編碼三個結構蛋白：核心核殼蛋白C、及連結為異二聚體之套膜蛋白P62及El。病毒的膜錨定表面醣蛋白負責受體辨識及經由膜融合進入標靶細胞。四個ns蛋白質基因係由在基因體5′三分之二的基因編碼，然而三個結構蛋白係自與基因體3′三分之一共線之次基因體mRNA轉譯。

【1215】 自我複製RNA分子可用作為藉由置換編碼結構基因之病毒序列、或插入編碼結構基因之序列的外來序列5’或3’而將外來序列引入宿主細胞之基底。其等可經工程改造以將複製酶下游之在次基因體啟動子控制下的病毒結構基因置換成關注基因(gene of interest, GOI)，例如編碼本揭露之任何多肽的任何多核苷酸。在轉染時，立即經轉譯之複製酶與基因體RNA之5′及3′端交互作用，並合成互補基因體RNA副本。彼等作用為模板，以用於合成新穎的正股、加帽、及多腺苷酸化基因體副本及次基因體轉錄物。擴增最終導致非常高的RNA拷貝數，每細胞至多2×10^5個副本。結果係一致及/或增強的GOI（例如，編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸）表現，其可影響疫苗效力或治療的治療效果。相較於習知病毒載體，由於基於自我複製RNA分子之疫苗產生非常高的RNA副本數，因此可以非常低的水準給藥。

【1216】 本揭露之自我複製RNA分子（其包含編碼一或多個本揭露之多發性骨髓瘤新抗原多肽的RNA）可用作為治療劑，其係藉由使用各種技術將其等遞送至患有多發性骨髓瘤或具有多發性骨髓瘤風險之對象，包括如本文所述之病毒載體或如本文中亦敘述之其他遞送技術。

【1217】 本揭露之多發性骨髓瘤癌症新抗原多核苷酸可在次基因體啟動子之控制下表現。在某些實施例中，不用天然次基因體啟動子，而是可將次基因體RNA置於衍生自腦心肌炎病毒(EMCV)、牛病毒性下痢病毒(BVDV)、脊髓灰白質炎病毒、口蹄疫病毒(FMD)、腸病毒71、或C型肝炎病毒之內部核糖體進入位點(IRES)的控制下。次基因體啟動子從24個核苷酸（Sindbis病毒）至超過100個核苷酸（甜菜壞死性黃脈病毒）不等，且通常見於轉錄開始上游。

【1218】 本揭露提供自我複製RNA分子，其含有在容許病毒感染細胞(permissive cell)內引導其自身之擴增或自我複製所必需之所有基因資訊。

【1219】 本揭露亦提供一種自我複製RNA分子，其可用作為藉由置換編碼結構基因之病毒序列而將外來序列（例如，本揭露之多發性骨髓瘤新抗原多肽）引入宿主細胞的基底。

【1220】 本文提供一種病毒載體，其包含本揭露之多核苷酸中任一者，其中該載體係自我複製RNA分子。

【1221】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 1或與SEQ ID NO: 1具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的RNA序列。

【1222】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 3或與SEQ ID NO: 3具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1223】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 5或與SEQ ID NO: 5具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1224】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 7或與SEQ ID NO: 7具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1225】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1226】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1227】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1228】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 15或與SEQ ID NO: 15具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1229】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1230】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1231】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 21或與SEQ ID NO: 21具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1232】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 23或與SEQ ID NO: 23具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1233】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1234】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1235】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 29或與SEQ ID NO: 29具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1236】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1237】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 33或與SEQ ID NO: 33具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1238】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1239】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1240】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 39或與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1241】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1242】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 43或與SEQ ID NO: 43具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1243】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 45或與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1244】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1245】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 49或與SEQ ID NO: 49具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1246】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1247】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 53或與SEQ ID NO: 53具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1248】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 55或與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1249】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 57或與SEQ ID NO: 57具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1250】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1251】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1252】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 63或與SEQ ID NO: 63具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1253】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 65或與SEQ ID NO: 65具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1254】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1255】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1256】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1257】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 73或與SEQ ID NO: 73具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1258】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1259】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 77或與SEQ ID NO: 77具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1260】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 79或與SEQ ID NO: 79具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1261】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1262】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 83或與SEQ ID NO: 83具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1263】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 85或與SEQ ID NO: 85具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1264】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 87或與SEQ ID NO: 87具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1265】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 89或與SEQ ID NO: 89具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1266】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1267】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 93或與SEQ ID NO: 93具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1268】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 95或與SEQ ID NO: 95具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1269】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 97或與SEQ ID NO: 97具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1270】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 99或與SEQ ID NO: 99具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1271】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1272】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1273】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1274】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 107或與SEQ ID NO: 107具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1275】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 109或與SEQ ID NO: 109具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1276】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 111或與SEQ ID NO: 111具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1277】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 113或與SEQ ID NO: 113具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1278】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 115或與SEQ ID NO: 115具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1279】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 117或與SEQ ID NO: 117具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1280】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 119或與SEQ ID NO: 119具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1281】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 121或與SEQ ID NO: 121具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1282】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1283】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 125或與SEQ ID NO: 125具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1284】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 127或與SEQ ID NO: 127具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1285】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 129或與SEQ ID NO: 129具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1286】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 131或與SEQ ID NO: 131具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1287】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1288】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 135或與SEQ ID NO: 135具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1289】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 137或與SEQ ID NO: 137具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1290】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 139或與SEQ ID NO: 139具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1291】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 141或與SEQ ID NO: 141具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1292】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 143或與SEQ ID NO: 143具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1293】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 145或與SEQ ID NO: 145具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1294】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 147或與SEQ ID NO: 147具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1295】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 149或與SEQ ID NO: 149具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1296】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 151或與SEQ ID NO: 151具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1297】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 153或與SEQ ID NO: 153具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1298】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 155或與SEQ ID NO: 155具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1299】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 157或與SEQ ID NO: 157具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1300】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 159或與SEQ ID NO: 159具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1301】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 161或與SEQ ID NO: 161具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1302】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 163或與SEQ ID NO: 163具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1303】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 165或與SEQ ID NO: 165具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1304】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 167或與SEQ ID NO: 167具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1305】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 169或與SEQ ID NO: 169具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1306】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 171或與SEQ ID NO: 171具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1307】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 173或與SEQ ID NO: 173具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1308】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 175或與SEQ ID NO: 175具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1309】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 177或與SEQ ID NO: 177具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1310】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 179或與SEQ ID NO: 179具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1311】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 181或與SEQ ID NO: 181具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1312】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 183或與SEQ ID NO: 183具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1313】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 185或與SEQ ID NO: 185具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1314】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 187或與SEQ ID NO: 187具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1315】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 189或與SEQ ID NO: 189具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1316】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 191或與SEQ ID NO: 191具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1317】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 193或與SEQ ID NO: 193具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1318】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 195或與SEQ ID NO: 195具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1319】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 197或與SEQ ID NO: 197具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1320】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1321】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1322】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 203或與SEQ ID NO: 203具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1323】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 205或與SEQ ID NO: 205具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1324】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 207或與SEQ ID NO: 207具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1325】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 209或與SEQ ID NO: 209具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1326】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 211或與SEQ ID NO: 211具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1327】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1328】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 215或與SEQ ID NO: 215具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1329】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1330】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 219或與SEQ ID NO: 219具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1331】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 221或與SEQ ID NO: 221具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1332】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 223或與SEQ ID NO: 223具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1333】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1334】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 227或與SEQ ID NO: 227具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1335】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 229或與SEQ ID NO: 229具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1336】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 231或與SEQ ID NO: 231具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1337】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 233或與SEQ ID NO: 233具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1338】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 235或與SEQ ID NO: 235具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1339】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 237或與SEQ ID NO: 237具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1340】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 239或與SEQ ID NO: 239具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1341】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1342】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 243或與SEQ ID NO: 243具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1343】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 245或與SEQ ID NO: 245具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1344】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 247或與SEQ ID NO: 247具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1345】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1346】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 251或與SEQ ID NO: 251具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1347】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1348】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 255或與SEQ ID NO: 255具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1349】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 257或與SEQ ID NO: 257具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1350】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 259或與SEQ ID NO: 259具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1351】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 261或與SEQ ID NO: 261具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1352】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 263或與SEQ ID NO: 263具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1353】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1354】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1355】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1356】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 271或與SEQ ID NO: 271具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1357】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 273或與SEQ ID NO: 273具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1358】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 275或與SEQ ID NO: 275具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1359】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 277或與SEQ ID NO: 277具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1360】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 279或與SEQ ID NO: 279具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1361】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 281或與SEQ ID NO: 281具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1362】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 283或與SEQ ID NO: 283具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1363】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 285或與SEQ ID NO: 285具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1364】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 287或與SEQ ID NO: 287具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1365】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 289或與SEQ ID NO: 289具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1366】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 291或與SEQ ID NO: 291具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1367】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 293或與SEQ ID NO: 293具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1368】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 295或與SEQ ID NO: 295具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1369】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 297或與SEQ ID NO: 297具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1370】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 299或與SEQ ID NO: 299具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1371】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 301或與SEQ ID NO: 301具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1372】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 303或與SEQ ID NO: 303具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1373】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 305或與SEQ ID NO: 305具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1374】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 307或與SEQ ID NO: 307具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1375】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 309或與SEQ ID NO: 309具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1376】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 311或與SEQ ID NO: 311具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1377】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 313或與SEQ ID NO: 313具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1378】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 315或與SEQ ID NO: 315具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1379】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 317或與SEQ ID NO: 317具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1380】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 319或與SEQ ID NO: 319具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1381】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 321或與SEQ ID NO: 321具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1382】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 323或與SEQ ID NO: 323具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1383】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 325或與SEQ ID NO: 325具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1384】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 327或與SEQ ID NO: 327具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1385】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 329或與SEQ ID NO: 329具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1386】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 331或與SEQ ID NO: 331具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1387】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 333或與SEQ ID NO: 333具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1388】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 335或與SEQ ID NO: 335具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1389】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 337或與SEQ ID NO: 337具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1390】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 339或與SEQ ID NO: 339具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1391】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 341或與SEQ ID NO: 341具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1392】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 343或與SEQ ID NO: 343具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1393】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 345或與SEQ ID NO: 345具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1394】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 347或與SEQ ID NO: 347具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1395】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 349或與SEQ ID NO: 349具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1396】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 351或與SEQ ID NO: 351具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1397】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 353或與SEQ ID NO: 353具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1398】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 355或與SEQ ID NO: 355具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1399】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 357或與SEQ ID NO: 357具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1400】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 359或與SEQ ID NO: 359具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1401】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 361或與SEQ ID NO: 361具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1402】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 363或與SEQ ID NO: 363具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1403】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 365或與SEQ ID NO: 365具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1404】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 367或與SEQ ID NO: 367具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1405】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 369或與SEQ ID NO: 369具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1406】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 371或與SEQ ID NO: 371具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1407】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 373或與SEQ ID NO: 373具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1408】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 375或與SEQ ID NO: 375具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1409】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 377或與SEQ ID NO: 377具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1410】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 379或與SEQ ID NO: 379具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1411】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 381或與SEQ ID NO: 381具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1412】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 383或與SEQ ID NO: 383具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1413】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1414】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 387或與SEQ ID NO: 387具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1415】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 389或與SEQ ID NO: 389具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1416】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 391或與SEQ ID NO: 391具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1417】　在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 393或與SEQ ID NO: 393具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1418】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 395或與SEQ ID NO: 395具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1419】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 397或與SEQ ID NO: 397具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1420】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 399或與SEQ ID NO: 399具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1421】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 401或與SEQ ID NO: 401具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1422】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 403或與SEQ ID NO: 403具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1423】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼SEQ ID NO: 405或與SEQ ID NO: 405具有至少90%序列同一性、或至少95%序列同一性、或至少99%序列同一性之胺基酸序列的多核苷酸。

【1424】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含多核苷酸，該多核苷酸編碼二或更多個選自下列之多肽的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、

107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

【1425】 上述自我複製RNA分子之任一者可進一步包含下列一或多者：

- 一或多個非結構基因 nsP1、nsP2、nsP3、及 nsP4；
- 至少一個 DLP 模體、5’ UTR、3’UTR、及 Poly A；及
- 次基因體啟動子。

【1426】 在一些實施例中，例如，自我複製RNA分子可包含下列一或多者：

- 一或多個非結構基因 nsP1、nsP2、nsP3、及 nsP4；
- 至少一個 DLP 模體、5’ UTR、3’UTR、及 Poly A；及
- 次基因體啟動子；及
- 編碼本揭露之任何多肽、且可操作地連接至次基因體啟動子的 RNA。

【1427】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含編碼蛋白質或肽之RNA序列；5’及3’ α病毒非轉譯區；編碼衍生自新世界α病毒VEEV非結構蛋白nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4之胺基酸序列之RNA序列；可操作地連接並調節編碼蛋白質之RNA序列的轉譯之次基因體啟動子；5’端帽及3’多腺苷酸尾；正

義、單股RNA；來自Sindbis病毒非結構蛋白1 (nsP1)上游之DLP；2A核糖體跳躍元件；及5'-UTR下游及DLP上游之nsp1核苷酸重複序列。

【1428】 在一些實施例中，自我複製RNA分子之大小可係至少1 kb、或至少2 kb、或至少3 kb、或至少4 kb、或至少5 kb、或至少6 kb、或至少7 kb、或至少8 kb、或至少10 kb、或至少12 kb、或至少15 kb、或至少17 kb、或至少19 kb、或至少20 kb，或者大小可係100 bp至8 kb、或500 bp至8 kb、或500 bp至7 kb、或1至7 kb、或1至8 kb、或2至15 kb、或2至20 kb、或5至15 kb、或5至20 kb、或7至15 kb、或7至18 kb、或7至20 kb。

【1429】 以上揭示之自我複製RNA分子之任一者可進一步包括自體蛋白酶肽（例如，自催化自我切割肽）之編碼序列，其中自體蛋白酶之編碼序列係可選地可操作地連接至第二核酸序列上游。

【1430】 通常，所屬技術領域中已知之任何蛋白水解切割位點可被併入本揭露之核酸分子中，且可為例如藉由蛋白酶在生產後切割之蛋白水解切割序列。進一步合適的蛋白水解切割位點亦包括可在添加外部蛋白酶之後切割之蛋白水解切割序列。如本文中所使用，用語「自體蛋白酶(autoprotease)」係指具有自體蛋白水解活性且能夠將其自身自較大多肽部份切割之「自我切割(self-cleaving)」肽。最早在微小核糖核酸病毒群之成員口蹄疫病毒(FMDV)中識別，後續識別出數種自體蛋白酶，諸如例如來自馬鼻炎A病毒(E2A)、豬鐵士古病毒(teschovirus)-1 (P2A)、及明脈扁刺蛾(Thosea asigna)病毒(T2A)之「類2A」肽，且其等在蛋白水解切割之活性已在各種離體(ex vitro)及體內真核系統中顯示。因此，自體蛋白酶之概念係為所屬技術領域中具有通常知識者所用，因為已識別出許多天然存在的自體蛋白酶系統。良好研究的自體蛋白酶系統係例如病毒

蛋白酶、發育蛋白質（例如，HetR、刺蝟蛋白質）、RumA自體蛋白酶域、UmuD、等。適用於本揭露之組成物及方法的自體蛋白酶肽之非限制性實例包括來自豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)、口蹄疫病毒(FMDV) 2A (F2A)、馬鼻炎A病毒(ERAV) 2A (E2A)、明脈扁刺蛾病毒2A (T2A)、細胞質多角體病毒2A (BmCPV2A)、家蠶軟化症(Flacherie)病毒2A (BmIFV2A)、或其組合。

【1431】 在一些實施例中，自體蛋白酶肽之編碼序列係可操作地連接DLP模體下游及第一及第二多核苷酸上游。

【1432】 在一些實施例中，自體蛋白酶肽包含下列或由下列組成：選自由豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)、口蹄疫病毒(FMDV) 2A (F2A)、馬鼻炎A病毒(ERAV) 2A (E2A)、明脈扁刺蛾病毒2A (T2A)、細胞質多角體病毒2A (BmCPV2A)、家蠶軟化症病毒2A (BmIFV2A)、及其組合所組成之群組的肽序列。在一些實施例中，自體蛋白酶肽包括豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)之肽序列。

【1433】 在一些實施例中，自體蛋白酶肽係豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)。

【1434】 將P2A肽併入本揭露之經修飾之病毒RNA複製子允許由GOI編碼之蛋白質（例如，本揭露之多發性骨髓瘤新抗原多肽）自殼體-GOI融合釋放。

【1435】 在本文所揭示之一些實施例中，豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)肽序列在框內緊接於DLP序列之後及框內緊接於所有GOI上游處經工程改造。

【1436】 以上揭示之自我複製RNA分子之任一者可進一步包括編碼序列下游環(DLP)模體。

【1437】 一些病毒具有能夠形成一或多個莖環結構之序列，其調節（例如，增加）殼體基因表現。本文中所使用之病毒殼體強化子係指調控元件，其

包含能夠形成此類莖環結構之序列。在一些實例中，莖環結構係由在殼體蛋白之編碼序列內之序列形成且命名為下游環(DLP)序列。如本文所揭示，這些莖環結構或其變體可用於調節（例如，增加）關注基因之表現水準。例如，這些莖環結構或其變體可用於重組載體（例如，異源病毒基因體）中，以增強可操作地連接至其下游之編碼序列的轉錄及/或轉譯。

【1438】 在宿主細胞中的α病毒複製已知會誘發雙股RNA依賴性蛋白激酶(PKR)。PKR磷酸化真核轉譯起始因子2α (eIF2α)。eIF2α的磷酸化阻斷mRNA的轉譯起始，因而使得病毒無法完成生產複製循環。α病毒屬之成員可藉由存在於病毒26S轉錄物內之下游環(DLP)來抵抗經抗病毒RNA活化之蛋白激酶(PKR)的活化，其允許此等mRNA的eIF2非依賴性轉譯起始。DLP結構可使核糖體停頓在野生型AUG上，且此支持次基因體mRNA的轉譯而不需要功能性eIF2α。DLP結構首先係在Sindbis病毒(SINV) 26S mRNA中表徵，且亦在Semliki森林病毒(SFV)中偵測到。報告指出，類似的DLP結構存在於α病毒屬的至少14個其他成員中，包括新世界（例如，MAYV、UNAV、EEEV (NA)、EEEV (SA)、AURAV）及舊世界（SV、SFV、BEBV、RRV、SAG、GETV、MIDV、CHIKV、及ONNV）成員。DLP係位於SINV 26S mRNA中AUG的下游及α病毒屬的其他成員中。

【1439】 在一些實施例中，本揭露之核酸分子可包括可操作地連接至（多個）DLP模體之關注基因(GOI)編碼序列及/或DLP模體之編碼序列。

【1440】 在一些實施例中，自我複製RNA分子之DLP係衍生自Sindbis病毒。

【1441】 在一些實施例中，下游環(DLP)包含至少一個RNA莖環。

【1442】 在一些情況下，DLP活性取決於DLP模體與起始密碼子AUG (AUGi)之間的距離。在α病毒26S mRNA中AUG-DLP間距係以允許將AUGi置於被DLP所停頓之40S次單位的P位點之方式調諧成核糖體18S rRNA之ES6S區的拓樸，從而允許在無eIF2參與下併入Met-tRNA。在Sindbis病毒的情況下，DLP模體被發現在Sindbis次基因體RNA的前150 nt中。髮夾係位於Sindbis殼體AUG起始密碼子（在Sindbis次基因體RNA nt 50處之AUG）下游且導致停頓核糖體以使正確殼體基因AUG被用於起始轉譯。

【1443】 在不受任何特定理論束縛之前提下，據信將DLP模體置於任何GOI編碼序列上游一般而言導致髮夾區編碼之N端殼體胺基酸與GOI編碼蛋白質之融合蛋白，因為起始發生在殼體AUG而非GOI AUG。

【1444】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含置於非結構蛋白1 (nsP1)上游之下游環。

【1445】 在一些實施例中，下游環係置於非結構蛋白1 (nsP1)上游且係藉由豬鐵士古病毒-1 2A (P2A)核糖體跳躍元件連接至nsP1。

【1446】 本揭露之含有DLP之自我複製RNA亦可用於授予對對象的先天免疫系統之抗性。未經修飾之RNA複製子對於經其導入之細胞的初始先天免疫系統狀態敏感。如果細胞/個體係處於高度活性先天免疫系統狀態，則RNA複製子性能（例如，GOI的複製及表現）可受到負面影響。藉由工程改造DLP以控制蛋白質（特別是非結構蛋白）轉譯的起始，移除或減輕先天免疫系統之原先既有活化狀態影響有效RNA複製子複製的影響。結果係更一致及/或增強的GOI表現，其可影響疫苗療效或治療的治療效果。

【1447】 本揭露之自我複製RNA之DLP模體可在細胞環境中授予有效的mRNA轉譯，其中細胞性mRNA轉譯受到抑制。當DLP與複製子載體的非結構蛋白基因轉譯連接時，複製酶及轉錄酶蛋白質能夠在PKR活化的細胞環境中起始功能性複製。當DLP與次基因體mRNA轉譯連接時，即使當細胞性mRNA因為先天免疫活化受到限制，仍可能有強健的GOI表現。因此，工程改造含有DLP結構之自我複製RNA以幫助驅使非結構蛋白基因及次基因體mRNA兩者的轉譯提供克服先天免疫活化的有力方法。

【1448】 包含DLP模體之自我複製RNA載體的實例係描述於美國專利申請公開案US2018/0171340及國際專利申請公開案WO2018106615，其內容全文以引用方式併入本文中。

【1449】 以上揭示之自我複製RNA分子之任一者可進一步包含非結構基因nsP1、nsP2、nsP3、及/或nsP4。

【1450】 α病毒基因體編碼非結構蛋白nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4，其經生產為單一多蛋白前驅物，有時稱為P1234（或nsP1至4或nsP1234），且其透過蛋白水解被切割成成熟蛋白。nsP1的大小可為約60 kDa，且可具有甲基轉移酶活性並可涉及病毒加帽反應。nsP2的大小為約90 kDa且可具有解旋酶及蛋白酶活性，而nsP3係約60 kDa且含有三個域：巨域(macrodomain)、中央（或α病毒獨特）域、及高度變異域(HVD)。nsP4的大小係約70 kDa，且含有核心RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)催化域。在感染之後，α病毒基因體RNA經轉譯以產出P1234多蛋白，其經切割成個別蛋白質。

【1451】 α病毒基因體亦編碼三個結構蛋白：核心核殼蛋白C、及連結為異二聚體之套膜蛋白P62及E1。結構蛋白係在次基因體啟動子的控制下且可經置換成關注基因(GIO)。

【1452】 在一些實施例中，自我複製RNA分子不編碼功能性病毒結構蛋白。

【1453】 在本揭露之一些實施例中，自我複製RNA可能缺乏（或不含有）至少一個（或所有）結構性病毒蛋白（例如，核殼蛋白C、及套膜蛋白P62、6K、及E1）之（多個）序列。在此等實施例中，編碼一或多個結構基因之序列可經一或多個序列（諸如例如至少一個蛋白質或肽的編碼序列（或其他關注基因(GOI)），例如本揭露之多發性骨髓瘤癌症新抗原多肽）取代。

【1454】 在一些實施例中，自我複製RNA缺乏編碼α病毒結構蛋白之序列；或不編碼α病毒（或可選地任何其他）結構蛋白。在一些實施例中，自我複製RNA分子進一步缺乏一或多個病毒結構蛋白之整個編碼區的一部分。例如，α病毒表現系統可缺乏病毒殼體蛋白C、E1醣蛋白、E2醣蛋白、E3蛋白質及6K蛋白質之一或多者的一部分或整個編碼序列。

【1455】 在一些實施例中，自我複製RNA分子不含有結構性病毒蛋白之至少一者的編碼序列。在此等情況下，編碼結構基因之序列可經一或多個序列（諸如例如本揭露之多發性骨髓瘤新抗原多核苷酸的編碼序列）取代。

【1456】 本揭露亦提供包含非結構基因nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4之自我複製RNA分子，且其中自我複製RNA分子不編碼功能性病毒結構蛋白。

【1457】 在一些實施例中，自我複製RNA分子可包括一或多個非結構病毒蛋白。在某些實施例中，一或多個非結構性病毒蛋白係衍生自相同病毒。在其他實施例中，一或多個非結構蛋白係衍生自不同病毒。

【1458】 在一些實施例中，本揭露提供包含至少一個、至少二個、至少三個、或至少四個非結構性病毒蛋白（例如，nsP1、nsP2、nsP3、nsP4）編碼序列的自我複製RNA分子。由複製子編碼之nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4蛋白質係功能性或生物活性蛋白質。

【1459】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包括至少一個非結構性病毒蛋白的一部分的編碼序列。例如，自我複製RNA分子可包括約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%、或介於這些值之任二者之間之範圍的至少一個非結構性病毒蛋白的編碼序列。在一些實施例中，自我複製RNA分子可包括至少一個非結構性病毒蛋白的實質部分的編碼序列。如本文中所使用，「實質部分(substantial portion)」的編碼非結構性病毒蛋白之核酸序列包含足夠的編碼非結構性病毒蛋白之核酸序列，以藉由所屬技術領域中具有通常知識者人工評估序列、或藉由使用演算法（諸如BLAST）進行電腦自動化序列比較及識別來提供該蛋白質之假定識別（參見例如，「Basic Local Alignment Search Tool」；Altschul S F et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1993）。

【1460】 在一些實施例中，自我複製RNA分子可包括至少一個非結構蛋白的整個編碼序列。在一些實施例中，自我複製RNA分子包含天然病毒非結構蛋白的實質上所有編碼序列。

【1461】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含衍生自委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)之nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4序列及衍生自Sindbis病毒(SIN)之DLP模體。

【1462】 在一些實施例中，自我複製RNA分子亦具有編碼衍生自α病毒nsP3巨域的胺基酸序列之RNA子序列、及編碼衍生自α病毒nsP3中央域的胺基酸序列之RNA子序列。在各種實施例中，（多個）巨域及中央域兩者均可衍生自新世界野生型α病毒nsP3或兩者均可衍生自舊世界野生型α病毒nsP3蛋白質。在其他實施例中，巨域可衍生自新世界野生型α病毒巨域且中央域可衍生自舊世界野生型α病毒中央域，或反之亦然。各種域可為本文所述之任何序列。自我複製RNA分子亦可具有編碼完全衍生自舊世界α病毒nsP3高度變異域的胺基酸序列之RNA子序列；或可具有胺基酸序列，該胺基酸序列具有一部分衍生自新世界α病毒nsP3高度變異域、及一部分衍生自舊世界α病毒nsP3高度變異域，即高度變異域(HVD)可為雜交或嵌合新世界/舊世界序列。

【1463】 在一些實施例中，自我複製RNA分子可具有編碼衍生自野生型新世界α病毒nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4蛋白質序列之胺基酸序列的RNA序列。

【1464】 在一些實施例中，自我複製RNA分子含有非VEEV非結構蛋白nsP1、nsP2、nsP3、及nsP4。

【1465】 累積的實驗證據已顯示，VEEV及其他α病毒基因體及其缺陷干擾(DI) RNA的複製/擴增係由三個啟動子元件決定：(i)保守3’端序列元件(3’ CSE)及隨後的poly(A)尾；(ii) 5’ UTR，其作用為負股及正股RNA合成的關鍵啟動子元件；及(iii) 51-nt保守序列元件(51-nt CSE)，其位於nsP1編碼序列中且作用為α病毒基因體複製之強化子(Kim et al., PNAS, 2014, 111: 10708–10713)。

【1466】 5’及3’非轉譯區可被可操作地連接至複製子所編碼之其他序列之任一者。UTR可藉由提供辨識及轉錄其他編碼序列所需之序列及間距而被可操作地連接至啟動子及/或編碼蛋白質或肽之序列。

【1467】 以上揭示之自我複製RNA分子之任一者可進一步包括未經修飾之5’非轉譯區(5’UTR)。

【1468】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含經修飾之5’非轉譯區(5′-UTR)。例如，經修飾之5′-UTR可包含位置1、2、4、或其組合的一或多個核苷酸取代。較佳地，經修飾之5′-UTR包含位置2的核苷酸取代，更佳的是經修飾之5′-UTR具有位置2的U->G取代。該自我複製RNA分子之實例係描述於美國專利申請公開案US2018/0104359及國際專利申請公開案WO2018075235，其內容全文以引用方式併入本文中。

【1469】 在一些實施例中，UTR可為野生型新世界或舊世界α病毒UTR序列、或自其任一者衍生之序列。5’ UTR可具有任何合適長度，諸如約60 nt或50至70 nt或40至80 nt。在一些實施例中，5’ UTR亦可具有保守一級或二級結構（例如，一或多個莖環）且可參與α病毒或複製子RNA的複製。3’ UTR可具有至多數百個核苷酸，例如其可具有50至900、或100至900、或50至800、或100至700、或200 nt至700 nt。 ‘3 UTR亦可具有二級結構，例如莖環，且可後接多腺苷酸段或多腺苷酸尾。

【1470】 在一些實施例中，自我複製RNA分子可具有3'多腺苷酸尾。其亦可包括靠近其3'端的多腺苷酸聚合酶辨識序列（例如，AAUAAA）。

【1471】 在該些其中自我複製RNA分子係經包裝於重組α病毒顆粒中的情況下，其可含有一或多個稱為包裝信號的序列，其具有起始與α病毒結構蛋

白交互作用而導致顆粒形成的功用。在一些實施例中，α病毒顆粒包含衍生自一或多個α病毒之RNA；及結構蛋白，其中該結構蛋白之至少一者係衍生自二或更多個α病毒。

【1472】 在一些實施例中，自我複製RNA分子包含VEEV衍生載體，其中結構性病毒蛋白（例如，核殼蛋白C、及套膜蛋白P62、6K、及E1）經移除並置換成本揭露之多發性骨髓瘤新抗原多核苷酸的編碼序列。

【1473】 先前研究顯示在VEEV及Sindbis病毒感染期間，僅共定位一小部分的病毒非結構蛋白(nsP)與dsRNA複製中間物。因此，大部分nsP似乎並不涉及RNA複製(Gorchakov R, et al. (2008) A new role for ns polyprotein cleavage in Sindbis virus replication. J Virol 82(13):6218–6231)。此已提供一個在擴增編碼關注蛋白質之次基因體RNA中利用不常用ns蛋白的機會，其通常自次基因體啟動子轉錄且不經進一步擴增。

【1474】 在一些實施例中，本揭露之自我複製RNA分子之nsP1片段係在5’-UTR下游及DLP上游複製。在一些實施例中，nsP1的前193個核苷酸係在5’UTR下游及DLP上游複製。

其他病毒載體及重組病毒

【1475】 包含本揭露之多核苷酸的病毒載體可衍生自其他病毒載體，包括衍生自人類腺相關病毒（諸如AAV-2，腺相關病毒第2型）之載體。AAV載體具有吸引力的一項特性是其等不會表現任何病毒基因。AAV載體中所包括之唯一病毒DNA序列是145 bp反向末端重複序列(inverted terminal repeat, ITR)。因此，如用裸露DNA進行免疫，唯一表現的基因是抗原（或抗原嵌合體）之基

因。此外，已知AAV載體會轉導分裂細胞及非分裂細胞，諸如人類周邊血液單核球衍生之樹突細胞，且具有持續之轉殖基因表現、及經口及鼻內遞送以產生黏膜免疫性之可能性。此外，所需之DNA量似乎遠為較低（低上數個數量級），且相比於50 μg或約10^{15}個拷貝的裸露DNA劑量，最大反應在劑量為10^{10}至10^{11}個顆粒或DNA拷貝。AAV載體係藉由合適細胞系（例如，人類293細胞）之共轉染來包裝，且DNA容置在AAV ITR嵌合蛋白編碼建構體中，且AAV輔助質體ACG2含有不帶ITR之AAV編碼區（AAV rep及cap基因）。隨後將細胞用腺病毒Ad5感染。載體可使用所屬技術領域中已知之方法（例如，諸如氯化銫密度梯度超離心）而純化自細胞裂解物，且經過驗證以確保其等不含可偵測之具複製能力的AAV或腺病毒（例如，藉由細胞病變效應生物檢定）。

【1476】　亦可使用反轉錄病毒載體。反轉錄病毒係整合型病毒的一種類別，其使用病毒編碼之反轉錄酶來複製，以將病毒RNA基因體複製到雙股DNA中，而此DNA會整合至受感染細胞（例如，目標細胞）之染色體DNA中。此類載體包括衍生自鼠類白血病病毒者，尤其是Moloney (Gilboa, et al., 1988, Adv. Exp. Med. Biol. 241: 29)或Friend的FB29株（國際專利公開號WO1995/01447）。通常而言，反轉錄病毒載體缺失病毒基因gag、pol、及env之全部或部分並保留5'及3' LTR及包被(encapsidation)序列。這些元件可經修飾以增加反轉錄病毒載體之表現水平或穩定性。此類修飾包括以反轉錄轉位子（諸如VL30）置換反轉錄病毒包被序列（參見例如，美國專利第5,747,323號）。可將本揭露之多核苷酸插入包被序列之下游，諸如以相對於反轉錄病毒基因體之相反方向。反轉錄病毒顆粒係於輔助病毒存在下或在適當互補（包裝）細胞系中製備，該細胞系含有整合至其基因體中該反轉錄病毒載體有缺陷之反轉錄病毒基因（例如，

gag/pol及env）。此類細胞系係描述於先前技術中(Miller and Rosman, 1989, BioTechniques 7: 980; Danos and Mulligan, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 6460; Markowitz, et al., 1988, Virol. 167: 400)。env基因之產物負責將病毒顆粒結合至存在於目標細胞表面之病毒受體，因此判定反轉錄病毒顆粒之宿主範圍。含有雙嗜性(amphotropic)套膜蛋白之包裝細胞系（諸如PA317細胞(ATCC CRL 9078)或293EI6 (W097/35996)）因而可用來允許人類及其他物種之目標細胞的感染。反轉錄病毒顆粒係回收自培養物上清液，且可選地可根據標準技術（例如，層析術、超離心）經進一步純化。

調控元件

【1477】　可將本揭露之多核苷酸或異源多核苷酸可操作地連接至載體中之一或多個調控元件。調控元件可包含啟動子、強化子、多腺核苷酸化信號、抑制子(repressor)、及類似者。如本文中所使用，用語「可操作地連接(operably linked)」應以其最廣泛合理之上下文理解，且係指呈功能性關係之多核苷酸元件的連接。當多核苷酸被置於與另一多核苷酸之功能性關係中時，其係「可操作地連接」。例如，如果啟動子影響編碼序列之轉錄，則其係可操作地連接至該編碼序列。

【1478】　表現載體及病毒載體中常用之一些強化子及啟動子序列係例如人類巨細胞病毒(hCMV)、痘苗P7.5早期/晚期啟動子、CAG、SV40、小鼠CMV (mCMV)、EF-l、及hPGK啟動子。由於hCMV啟動子具有高效力及大約0.8 kB之中等大小，其係這些啟動子中最常用的之一。hPGK啟動子的特徵在於小尺寸（大約0.4 kB），但其效力低於hCMV啟動子。另一方面，由巨細胞病毒早

期強化子元件、啟動子、雞β肌動蛋白基因之第一外顯子及內含子、及兔β球蛋白基因之剪接受體所組成之CAG啟動子可引導極具效力之基因表現，其與hCMV啟動子相當，但其大尺寸使其較不適用於空間限制可能是重大考量之病毒載體中，例如在腺病毒載體(AdV)、腺相關病毒載體(AAV)、或慢病毒載體(LV)中。

【1479】　可使用之額外啟動子係夜猴疱疹病毒1主要立即早期啟動子(Aotine Herpesvirus 1 major immediate early promoter)（AoHV-1啟動子），其係描述於國際專利公開號WO2018/146205中。可將啟動子可操作地偶合至抑制子操作序列，抑制子蛋白可結合至該序列以於抑制子蛋白存在下抑制該啟動子之表現。在某些實施例中，抑制子操作序列係TetO序列或CuO序列（參見例如，US9790256）。

【1480】　在某些情況下，可能所欲的是自相同載體表現至少兩種不同的多肽。在此情況下，可將各個多核苷酸可操作地連接至相同或不同之啟動子及/或強化子序列，或者可使用熟知之雙順反子(bicistronic)表現系統，例如藉由利用來自腦心肌炎病毒之內部核糖體進入位點(IRES)。替代地，可使用雙向合成啟動子，諸如hCMV-rhCMV啟動子及國際專利公開號WO2017/220499中所述之其他啟動子。

【1481】　多腺核苷酸化信號可衍生自SV40或牛生長激素(BGH)。

【1482】　可將本揭露之自我複製RNA載體的多核苷酸或異源多核苷酸可操作地連接至載體中之一或多個調控元件。包含編碼本揭露之多肽之多核苷酸的自我複製RNA載體可進一步包含任何調控元件，以建立載體之（多個）習知功能，包括但不限於由載體之多核苷酸序列編碼之本揭露之多肽的複製及表

現。調控元件包括但不限於啟動子、強化子、多腺苷酸化信號、轉譯終止密碼子、核糖體結合元件、轉錄終止子、選擇標記、複製起點等。載體可包含一或多個表現匣。「表現匣(expression cassette)」係引導細胞機制以製造RNA及蛋白質的載體之一部分。表現匣一般包含三個組分：啟動子序列、開讀框、及可選地包含多腺苷酸化信號之3'-未轉譯區(UTR)。開讀框(open reading frame, ORF)係含有從開始密碼子至止擋密碼子之所關注蛋白質（例如，本揭露之多肽）之編碼序列的讀框。可將表現匣之調控元件可操作地連接至編碼所關注多肽之多核苷酸序列。適用於本文所述之表現匣之任何組分可以任何組合及任何順序使用以製備本申請案之載體。

【1483】　載體可包含較佳地在表現匣內之啟動子序列，以控制本揭露之多肽的表現。

【1484】　在自我複製RNA中，載體可進一步包含穩定經表現轉錄本、增強RNA轉錄本的核輸出、及/或改善轉錄轉譯偶合的額外多核苷酸序列。此類序列之實例包括多腺苷酸化信號及強化子序列。多腺苷酸化信號一般位於載體之表現匣內的所關注蛋白質（例如，本揭露之多肽）之編碼序列下游。當由轉錄因子結合時，強化子序列係調控DNA序列，其強化相關基因的轉錄。強化子序列較佳地係位於編碼本揭露之多肽的多核苷酸序列上游，但在載體之表現匣內的啟動子序列下游。

【1485】　可使用鑒於本揭露之所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何一個強化子序列。

【1486】　本揭露之自我複製RNA載體的任何組分或序列可功能性或可操作地連接至任何其他組分或序列。

【1487】 當適當酶存在時，可操作地連接至編碼序列之啟動子或UTR能夠致效編碼序列的轉錄及表現。啟動子不需要與編碼序列鄰接，只要其具有引導其表現的作用即可。因此，編碼蛋白質或肽之RNA序列與調控序列（例如，啟動子或UTR）之間的可操作性連接係允許所關注多核苷酸表現的功能性連接。可操作地連接亦可指諸如編碼RdRp之序列（例如，nsP4）、nsP1至4、UTR、啟動子及RNA複製子中編碼之其他序列的序列經連接，以使其得以轉錄及轉譯多肽及/或複製複製子。UTR可藉由提供核糖體辨識及轉譯其他編碼序列所需之序列及間距而被可操作地連接。

【1488】 如果分子表現與其天然（或野生型）對應分子至少50%相同的活性，則該分子具功能性或生物活性，但功能性分子亦可表現與其天然（或野生型）對應分子至少60%、或至少70%、或至少90%、或至少95%、或100%相同的活性。自我複製RNA分子亦可編碼衍生自或基於野生型α病毒胺基酸序列之胺基酸序列，表示它們與由野生型RNA α病毒基因體所編碼之胺基酸序列（其可為對應序列）具有至少60%、或至少65%、或至少68%、或至少70%、或至少80%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或至少95%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%、或80至99%、或90至100%、或95至99%、或95至100%、或97至99%、或98至99%序列同一性，該野生型RNA α病毒基因體可為新世界、或舊世界α病毒基因體。衍生自其他序列之序列比起原始序列可較長或較短至多5%、或至多10%、或至多20%、或至多30%。在任何實施例中，任何編碼其上之G3BP或FXR結合部位之核苷酸序列（或其上具有G3BP或FXR結合部位之胺基酸序列）的序列同一性可為至少95%、或至少97%、或至

少98%、或至少99%、或100%。這些序列比起原始序列亦可較長或較短至多5%、或至多10%、或至多20%、或至多30%。

本揭露之細胞

【1489】 本揭露亦提供一種細胞，其包含一或多個本揭露之載體或一或多個本揭露之重組病毒，或者經一或多個本揭露之載體或一或多個本揭露之重組病毒轉導。

【1490】 合適細胞包括原核及真核細胞，例如哺乳動物細胞、酵母、真菌、及細菌（諸如大腸桿菌），諸如Hek 293、CHO、PER.C6、或雞胚纖維母細胞(CEF)。細胞可在體外使用，諸如用於研究或用於生產多肽或病毒，或者細胞可在體內使用。在一些實施例中，細胞係肌肉細胞。在一些實施例中，細胞係抗原呈現細胞(APC)。合適的抗原呈現細胞包括樹突細胞、B淋巴球、單核球、及巨噬細胞。

【1491】 經本揭露之多核苷酸或載體轉染的細胞一般可透過細胞培養物儲存庫（諸如ATCC）獲得。APC可使用白血球分離術(leukopheresis)及「FICOLL/HYPAQUE」密度梯度離心（透過Ficoll及不連續Percoll密度梯度來逐步離心）自周邊血液獲得。APC可使用已知方法單離、培養、及工程改造。例如，不成熟及成熟樹突細胞可使用已知方法自周邊血液單核細胞(PBMC)產生。在例示性方法中，經單離之PBMC經預處理以藉由免疫磁性技術來耗盡T細胞及B細胞。接著將淋巴球耗盡之PBMC在RPMI培養基9中培養例如約7天，該培養基補充有人類血漿（較佳的是自體血漿）及GM-CSF/IL-4，以產生樹突細胞。樹突細胞相較於其單核球前驅係非貼附性的。因此，在大約第7天，採收

非貼附性細胞以供進一步處理。於GM-CSFl及IL-4存在下衍生自PBMC之樹突細胞係不成熟的，因此如果將細胞介素刺激物自培養物中移除，則其可能失去非貼附性質並恢復回巨噬細胞命運(macrophage cell fate)。在處理用於MHC II類限制途徑之原始蛋白抗原上，成熟狀態之樹突細胞係有效的(Romani, et al., J. Exp. Med. 169: 1169, 1989)。經培養樹突細胞之進一步成熟係藉由在巨噬細胞條件培養基(CM)中培養3天來達成，該培養基含有必需的成熟因子。成熟樹突細胞較無法捕捉新蛋白質以用於呈現，但在刺激休止T細胞（CD4及CD8兩者）成長及分化上遠為較佳。成熟樹突細胞可藉由下列來識別：其形態上的變化，諸如形成更多運動性細胞質突起(motile cytoplasmic process)；其非貼附性；下列標記中之至少一者的存在：CD83、CD68、HLA-DR、或CD86；或Fc受體（諸如CD115）之喪失（綜述於Steinman, Annu. Rev. Immunol. 9: 271, 1991中）。成熟樹突細胞可使用典型細胞螢光攝影術(cytofluorography)及細胞分選技術及裝置（諸如FACScan及FACStar）來收集與分析。用於流動式細胞測量術之一級抗體係對成熟樹突細胞之細胞表面抗原具有特異性且市售可得者。二級抗體可係生物素化Ig，接著是FITC或PE偶聯鏈黴親和素(streptavidin)。可使用所屬技術領域中已知之方法將本揭露之載體及重組病毒引入包括APC之細胞，方法包括但不限於轉染、電穿孔、融合、顯微注射(microinjection)、基於病毒之遞送、或基於細胞之遞送。

本揭露之疫苗及醫藥組成物

【1492】　本揭露亦提供組成物，其包含本文所揭示之多核苷酸中之任一者、多肽中之任一者、及載體中之任一者。在一些實施例中，組成物可包含載

體，該載體包含本文所揭示之核苷酸之任一者，其中該載體係選自Ad26、GAd20、MVA、或自我複製RNA分子。在一些實施例中，組成物可包含表現本文所揭示之多肽或新抗原中之任一者的重組病毒或自我複製RNA分子。在一些實施例中，重組病毒可係Ad26病毒、GAd20病毒、或MVA病毒。

【1493】 上述組成物之任一者可包含或調配成包含該組成物及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【1494】 可將多肽或異源多肽或其片段、或編碼其等之多核苷酸遞送至對象中，並利用適用向該對象投予之任何已知遞送媒劑。預期該等多肽、異源多肽或其片段在對象中將是免疫原性的，無論所使用之遞送媒劑為何。多核苷酸可係DNA、或RNA、或其衍生物。RNA可呈下列形式：寡核苷酸RNA、tRNA（轉運RNA）、snRNA（小核RNA）、rRNA（核糖體RNA）、mRNA（信使RNA）、反義RNA、siRNA（短小干擾RNA）、自我複製RNA、核糖酶(ribozyme)、嵌合序列、或這些群組之衍生物。

【1495】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之多核苷酸。

【1496】 在一些實施例中，多核苷酸係DNA。

【1497】 在一些實施例中，多核苷酸係RNA。

【1498】 在一些實施例中，RNA係mRNA。

【1499】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之載體。

【1500】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之rAd26。

【1501】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之rMVA。

【1502】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之rGAd。

【1503】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之rGAd20。

【1504】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之ChAd20。

【1505】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之自我複製RNA分子。

【1506】 本揭露亦提供一種疫苗，其包含本揭露之細胞。

【1507】 疫苗組成物之製備係熟知的。疫苗可包含或調配成包含該疫苗及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【1508】 「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指賦形劑在所採用之劑量及濃度下，在其等所投予之對象中不會造成非所要或有害之效應，賦形劑包括載劑、緩衝劑、穩定劑、或所屬技術領域中具有通常知識者熟知之其他材料。載劑或其他材料之確切本質可取決投予途徑，例如肌內、皮下、口服、靜脈內、皮膚、黏膜內（例如，腸道）、鼻內、或腹膜內途徑。可包括液體載劑，諸如水、石油、動物或植物油、礦物油、或合成油。可包括生理食鹽水溶液、右旋糖或其他醣類溶液、或二醇，諸如乙二醇、丙二醇、或聚乙二醇。例示性病毒配方係Adenovirus World Standard (Hoganson et al, 2002)：20 mM Tris pH 8、25 mM NaCl、2.5%甘油；或20 mM Tris、2 mM $MgCl_2$、25 mM NaCl、蔗糖10% w/v、聚山梨醇酯-80 0.02% w/v；或10至25 mM檸檬酸鹽緩衝劑pH 5.9至6.2、4至6% (w/w)羥丙基-β-環糊精(HBCD)、70至100 mM NaCl、0.018至0.035% (w/w)聚山梨醇酯-80、及可選地0.3至0.45% (w/w)乙醇。可使用許多其他緩衝劑，且適用於純化醫藥製劑之儲存及醫藥投予的配方之實例係已知的。

佐劑

【1509】 疫苗或醫藥組成物可包含一或多種佐劑。該佐劑之實例包括但不限於：無機佐劑（例如，無機金屬鹽，諸如磷酸鋁或氫氧化鋁）、有機佐劑（例如，皂素、或角鯊烯）、基於油之佐劑（例如，Freund氏完全佐劑、及Freund氏不完全佐劑）、脂質體、或可生物降解微球）、病毒體、細菌佐劑（例如，單磷醯脂A、或胞壁醯肽）、合成佐劑（例如，非離子嵌段共聚物、胞壁醯肽類似物、或合成脂質A）、或合成多核苷酸佐劑（例如，聚精胺酸、或聚離胺酸）。合適佐劑包括QS-21、Detox-PC、MPL- SE、MoGM-CSF、TiterMax-G、CRL-1005、GERBU、TERamide、PSC97B、Adjumer、PG-026、GSK-I、GcMAF、B-alethine、MPC-026、Adjuvax、CpG ODN、Betafectin、Alum、及MF59。可使用之其他佐劑包括凝集素、生長因子、細胞介素、及淋巴激素，諸如α干擾素、γ干擾素、血小板衍生生長因子(PDGF)、顆粒球群落刺激因子(gCSF)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(gMCSF)、腫瘤壞死因子(TNF)、表皮生長因子(EGF)、IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、或TLR促效劑。

【1510】 「佐劑(adjuvant)」及「免疫刺激劑(immune stimulant)」在本文中可互換使用，且係定義為造成免疫系統刺激之一或多種物質。在此背景下，佐劑係用來增強對本文中所述之疫苗或病毒載體的免疫反應。

【1511】 根據本揭露之醫藥組成物在某些實施例中可係本揭露之疫苗。

【1512】 同樣地，本揭露之多核苷酸、異源多核苷酸、多肽、及異源多肽可調配成醫藥組成物，其包含該等多核苷酸、異源多核苷酸、多肽、及異源多肽、以及醫藥上可接受賦形劑。

【1513】 在一些實施例中，醫藥組成物不含佐劑。

奈米粒子

【1514】　在一些實施例中，本揭露之組成物可包含奈米粒子。可將多肽或異源多肽或其片段、編碼其等之多核苷酸、或包含本揭露之多核苷酸的載體中之任一者附接至奈米粒子或與奈米粒子接觸以遞送至對象。使用奈米粒子遞送多肽或異源多肽或其片段、編碼其等之多核苷酸、或包含該等多核苷酸之載體可免除在疫苗組成物中包括病毒或佐劑之需求。奈米粒子可含有幫助有效誘發對肽之免疫反應的免疫危險信號。奈米粒子可誘發樹突細胞(DC)活化及成熟，此為穩健免疫反應所需的。奈米粒子可含有改善細胞（諸如抗原呈現細胞）對奈米粒子（因而肽）之吸收的非自身組分。

【1515】　奈米粒子直徑一般為約1 nm至約100 nm，諸如約20 nm至約40 nm。平均直徑為20至40 nm之奈米粒子可促進胞質液對奈米粒子之吸收（參見例如，WO2019/135086）。例示性奈米粒子係聚合奈米粒子、無機奈米粒子、脂質體、脂質奈米粒子(LNP)、免疫刺激複合物(ISCOM)、類病毒顆粒(VLP)、或自組裝蛋白質。

【1516】　奈米粒子可係磷酸鈣奈米粒子、矽奈米粒子、或金奈米粒子。聚合奈米粒子可包含一或多種合成聚合物，諸如聚(d,l-乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG)、聚(d,l-乳酸-共乙醇酸) (PLGA)、聚(g-麩胺酸) (g-PGA)m聚(乙二醇) (PEG)、或聚苯乙烯或一或多種天然聚合物，諸如多醣，例如聚三葡萄糖(pullulan)、藻酸鹽、菊糖、及幾丁聚醣。使用聚合奈米粒子因為可包括在奈米粒子中之聚合物的性質而可能是有利的。例如，以上列舉之天然及合成聚合物可具有良好生物相容性及生物降解性、無毒本質、及/或經操縱成所欲形狀及大

小之能力。聚合奈米粒子亦可形成水凝膠奈米粒子、具有有利性質（包括彈性的網格大小、對於多價偶聯而言大的表面積、高水含量、及高抗原裝載容量）之親水性三維聚合物網絡。聚合物（諸如聚(L-乳酸) (PLA)、PLGA、PEG、及多醣）適用於形成水凝膠奈米粒子。無機奈米粒子一般具有剛性結構，並包含殼體（抗原係包封於其中）或核心（抗原可共價附接至其）。核心可包含一或多種原子，諸如金(Au)、銀(Ag)、銅(Cu)原子、Au/Ag、Au/Cu、Au/Ag/Cu、Au/Pt、Au/Pd、或Au/Ag/Cu/Pd、或磷酸鈣(CaP)。

【1517】 在一些實施例中，奈米粒子可係脂質體。脂質體一般係形成自可生物降解之無毒磷脂質，且包含自組裝磷脂質雙層殼體及水性核心。脂質體可係包含單一磷脂質雙層之單層囊泡、或包含數個由水層隔開之同心磷脂質殼體的多層囊泡。因此，可將脂質體訂製為將親水性分子結合至水性核心中或將疏水性分子結合在磷脂質雙層內。脂質體可將本揭露之多核苷酸或多肽或其片段包封在核心內以進行遞送。脂質體及脂質體配方可根據標準方法來製備且在所屬技術領域中係熟知的，參見例如Remington's；Akimaru, 1995, Cytokines Mol. Ther. 1: 197-210；Alving, 1995, Immunol. Rev. 145: 5-31；Szoka, 1980, Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467；美國專利第4,235,871號；美國專利第4,501,728號；及美國專利第4,837,028號。脂質體可包含靶向分子以使脂質體複合物靶向特定細胞類型。靶向分子可包含針對生物分子（例如，受體或配體）之結合夥伴（例如，配體或受體）在血管表面或目標組織中所發現之細胞表面上。脂質體電荷係脂質體從血液中清除之重要決定因素，帶負電荷之脂質體會被網狀內皮系統更快速吸收(Juliano, 1975, Biochem. Biophys. Res. Commun. 63: 651)，並因此在血流中具有較短半衰期。結合磷脂醯乙醇胺(phosphatidylethanolamine)衍

生物會藉由防止脂質體聚集而增加循環時間。例如，將N-(ω-羧基)醯基醯胺基磷脂醯乙醇胺結合至L-α-二硬脂醯磷脂醯膽鹼之大單層囊泡會大幅增加體內脂質體循環壽命（參見例如，Ahl, 1997, Biochim. Biophys. Acta 1329: 370-382）。一般而言，將脂質體製備為具有約5至15莫耳百分比帶負電荷磷脂質，諸如磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、或磷脂醯-肌醇。所添加之帶負電荷磷脂質（諸如磷脂醯甘油）亦具有防止自發脂質體聚集的功用，並因而使尺寸過小脂質體聚集體形成之風險降至最低。膜剛性化劑(rigidifying agent)（諸如鞘磷脂或飽和中性磷脂質，在至少約50莫耳百分比之濃度下）及5至15莫耳百分比的單唾液基神經節苷脂(monosialylganglioside)亦可所欲地賦予脂質體性質，諸如剛性（參見例如，美國專利第4,837,028號）。此外，脂質體懸浮液可包括脂質保護劑，其會保護脂質在儲存時免受自由基及脂質過氧化損傷。親脂性自由基淬滅劑（諸如α-生育酚及水溶性鐵特異性螯合劑，諸如鐵草胺(ferrioxianine)）係較佳的。

【1518】　在一些實施例中，奈米粒子可包括具有異質大小之多層囊泡。例如，可將形成囊泡之脂質溶於合適有機溶劑或溶劑系統中，並在真空或惰氣下乾燥以形成薄脂質膜。如果需要，可將膜再溶於合適溶劑（諸如三級丁醇）中，然後冷凍乾燥以形成更均勻之脂質混合物，其係呈更容易水合之粉末狀形式。將此膜用多肽或多核苷酸之水溶液覆蓋並讓其水合，一般經過15至60分鐘期間並伴隨攪拌。

【1519】　所得多層囊泡之大小分佈可藉由使脂質在更激烈之攪拌條件下或藉由添加助溶清潔劑（諸如去氧膽酸鹽(deoxycholate)）而朝向較小之大小偏移。水合介質可包含核酸，其濃度係在最終脂質體懸浮液內脂質體內部體積中所欲者。可用來形成多層囊泡之合適脂質包括DOTMA

【1520】 DOGS或Transfectain™、DNERIE或DORIE、DC-CHOL、DOTAP™、Lipofectamine™、及甘油脂質化合物。

【1521】 在一些實施例中，奈米粒子可係免疫刺激複合物(ISCOM)。ISCOM係籠狀粒子，其一般係形成自膠態含皂素微胞。ISCOM可包含膽固醇、磷脂質（諸如磷脂醯乙醇胺或磷脂醯膽鹼）及皂素（諸如Quil A，來自皂樹(Quillaia saponaria)樹木）。

【1522】 在一些實施例中，奈米粒子可係類病毒顆粒(VLP)。VLP係缺乏感染性核酸之自組裝奈米粒子，其係藉由生物相容性殼體蛋白之自組裝而形成。VLP之直徑一般係約20至約150 nm，諸如約20至約40 nm、約30至約140 nm、約40至約130 nm、約50至約120 nm、約60至約110 nm、約70至約100 nm、或約80至約90 nm。VLP有利地利用進化病毒結構之威力，此結構針對與免疫系統之交互作用而經自然最佳化。經自然最佳化之奈米粒子大小及重複結構順序意指VLP會誘發強力之免疫反應，即使佐劑不存在亦然。

經包封之自我複製 RNA 分子

【1523】 自我複製RNA分子及/或包含彼之組成物亦可使用聚合物、脂質、及/或其他可生物降解劑諸如但不限於磷酸鈣、聚合物之組合來調配為奈米粒子。可將組分組合成核心-殼體、雜交物、及/或層層(layer-by-layer)架構，以允許微調奈米粒子使得本揭露之分子及/或組成物之遞送可被增強。

【1524】 所揭示之自我複製RNA分子及/或包含編碼本揭露之多肽之任一者的自我複製RNA分子之組成物可使用一或多種脂質體、脂質複合物、及/或脂質奈米粒子包封。脂質體係人工製備之囊泡，其主要可由脂質雙層構成且可用

來作為投予多核苷酸及自我複製RNA分子之遞送媒劑。脂質體可具有不同大小，諸如但不限於直徑可為數百奈米且可含有一系列由狹窄水性隔室隔開之同心雙層之多層囊泡(MLV)、直徑可小於50 nm之小型單細胞囊泡(SUV)、及直徑可介於50與500 nm之間之大型單層囊泡(LUV)。脂質體設計可包括但不限於為了改善脂質體附著至不健康組織或為了活化事件諸如但不限於胞飲作用之調理素或配體。為了改善本文所揭示之多核苷酸及自我複製RNA分子的遞送，脂質體可含有低或高pH。

【1525】　脂質體的形成可取決於物理化學特徵，諸如但不限於：所包埋之醫藥配方及脂質體成分、脂質囊泡分散於其中之介質的本質、經包埋之物質的有效濃度及其潛在毒性、在施用及/或遞送囊泡期間涉及之任何額外過程、用於意欲應用之囊泡的最佳大小、多分散性及架儲期、及批次對批次再現性、及大規模生產安全及有效脂質體產物的可能性。

【1526】　在一些實施例中，自我複製RNA分子係包封於下列中、與下列結合、或吸附在下列上：脂質體、脂質複合物、脂質奈米粒子、或其組合，較佳地自我複製RNA分子係包封於脂質奈米粒子中。

【1527】　在一些實施例中，編碼本揭露之多肽之任一者之自我複製RNA分子可完全包封於粒子的脂質部分內，藉此保護RNA免於核酸酶降解。「經完全包封(fully encapsulated)」是指當暴露於將顯著降解游離RNA之血清或核酸酶檢定之後，RNA並未顯著降解。當完全包封時，較佳地小於25%之粒子中的核酸在正常降解100%游離核酸之處理中降解，更佳的是小於10%、及最佳的是小於5%之粒子中的核酸係經降解。「經完全包封」亦指核酸-脂質粒子在經體內投予後不會快速分解成其組分部分。

【1528】 在一些實施例中，自我複製RNA分子及/或包含彼之本揭露之組成物可經調配於在官能化脂質雙層之間可具有交聯之脂質囊泡中。在一些實施例中，本揭露之自我複製RNA分子及/或組成物可經調配於脂質-多價陽離子複合物中。該脂質-多價陽離子複合物的形成可藉由所屬技術領域中已知的方法完成。作為非限制性實例，多價陽離子可包括陽離子肽或多肽，諸如但不限於聚離胺酸、聚鳥胺酸、及/或聚精胺酸、及陽離子肽。在一些實施例中，本文所揭示之自我複製RNA分子及/或組成物可經調配於脂質-多價陽離子複合物中，該複合物可進一步包括中性脂質，諸如但不限於膽固醇或二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)。脂質奈米粒子配方可受到但不限於下列影響：陽離子脂質組分的選擇、陽離子脂質飽和程度、聚乙二醇化之本質、所有組分之比例、及生物物理學參數（諸如大小）。

【1529】 在一些實施例中，本文所揭示之自我複製RNA分子係包封於脂質奈米粒子(LNP)中。脂質奈米粒子一般包含四種不同脂質—可離子化脂質、中性輔助脂質、膽固醇、及可擴散聚乙二醇(PEG)脂質。LNP類似於脂質體但具有稍微不同之功能及組成。LNP是針對包封多核苷酸（諸如DNA、mRNA、siRNA、及sRNA）而設計。傳統脂質體含有受一或多個脂質雙層包圍之水性核心。LNP可採取類微胞結構，將多核苷酸包封在非水性核心中。LNP一般含有陽離子脂質、非陽離子脂質、及防止粒子聚集之脂質（例如，PEG-脂質偶聯物）。LNP可用於全身性施用，因為其在靜脈內(i.e.)注射後展現出延長之循環壽命，並會累積在遠端部位（例如，與投予部位實體上分開之部位）。LNP可具有約50 nm至約150 nm之平均直徑，諸如約60 nm至約130 nm、或約70 nm至約110 nm、或約70 nm至約90 nm，且係實質上無毒的。裝載多核苷酸之LNP的

製備係揭示於例如美國專利第5,976,567號；第5,981,501號；第6,534,484號；第6,586,410號；第6,815,432號；及PCT公開號WO 96/40964。含多核苷酸之LNP係描述於例如WO2019/191780中。

【1530】 在一些實施例中，脂質奈米粒子包含陽離子脂質（例如，本文所述之一或多種陽離子脂質或其鹽）、磷脂質、及抑制粒子聚集之偶聯脂質（例如，一或多種PEG-脂質偶聯物）。脂質粒子亦可包括膽固醇。脂質粒子可包封至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多個編碼一或多個多肽之自我複製RNA分子。

【1531】 在一些實施例中，包含多價陽離子組成物之LNP配方可用於體內及/或離體遞送本文所述之自我複製RNA分子。本揭露進一步提供包含陽離子脂質之LNP配方。

【1532】 用語「陽離子脂質(cationic lipid)」及「胺基脂質(amino lipid)」在本文中可互換使用以包括該些具有一、二、三、或更多個脂肪酸或脂肪烷基鏈及pH可滴定胺基頭部基團（例如，烷基胺基或二烷基胺基頭部基團）的脂質及其鹽。陽離子脂質一般在低於陽離子脂質之pKa的pH下係經質子化（即，帶正電）且在高於pKa的pH下係實質上中性。陽離子脂質亦可稱為可滴定陽離子脂質。在一些實施例中，陽離子脂質包含：可質子化三級胺（例如，pH可滴定）頭部基團；C18烷基鏈，其中各烷基鏈獨立地具有0至3個（例如，0、1、2、或3個）雙鍵；及介於頭部基團與烷基鏈之間的醚、酯、或縮酮鍵聯。該陽離子脂質包括但不限於：DSDMA、DODMA、DLinDMA、DLenDMA、γ-DLenDMA、DLin-K- DMA、DLin-K-C2-DMA（亦稱為DLin-C2K-DMA、XTC2、及C2K）、DLin-K-C3-DM A、DLin-K-C4-DMA、DLen-C2K-DMA、y-

DLen-C2K-DMA、DLin-M-C2-DMA（亦稱為MC2）、DLin-M-C3-DMA（亦稱為MC3）、及(DLin-MP-DMA)（亦稱為1-B1 1）。

【1533】 本揭露亦提供經包封之自我複製RNA分子，其中陽離子脂質包含可質子化三級胺。在一些實施例中，陽離子脂質係二((Z)-壬-2-烯-1-基)8,8'-((((2-(二甲基胺基)乙基)硫基)羰基)氮烷二基)二辛酸酯。

【1534】 在一些實施例中，陽離子脂質化合物係相對無細胞毒性。陽離子脂質化合物可為可生物相容及可生物降解。陽離子脂質可具有在大約5.5至大約7.5範圍內、更佳的是介於大約6.0與大約7.0之間之pKa。

【1535】 在本文中描述之陽離子脂質化合物因為數個原因用於藥物遞送特別具有吸引力：其等含有胺基基團以與DNA、RNA、其他多核苷酸、及其他帶負電劑交互作用、以緩衝pH、以造成內滲透(endo-osmolysis)、以保護待遞送之自我複製RNA分子；其等可自市售起始材料合成；及/或其等具pH反應性且可經工程改造以具有所欲pKa。

【1536】 脂質奈米粒子配方可藉由將陽離子脂質置換成可生物降解陽離子脂質來改善，其被稱為快速消除脂質奈米粒子(reLNP)。可離子化陽離子脂質（諸如但不限於DLinDMA、DLin-KC2-DMA、及DLin-MC3-DMA）已顯示隨時間累積在血漿及組織中且可為毒性之潛在來源。快速消除脂質的快速代謝可改善脂質奈米粒子的耐受性及治療指數達數量級，在大鼠從1 mg/kg之劑量至10 mg/kg之劑量。包括經酶催化降解之酯鍵聯可改善陽離子組分的降解及代謝輪廓，同時仍維持reLNP配方之活性。酯鍵聯可內部位於脂質鏈內或其可末端位於脂質鏈末端。內部酯鍵聯可置換脂質鏈中的任何碳。

【1537】 在一些實施例中，可將自我複製RNA分子包裝或包封於陽離子分子中，諸如聚醯胺基胺、樹枝狀聚離胺酸、聚乙烯亞胺或聚丙烯亞胺、聚離胺酸、幾丁聚醣、DNA-明膠凝聚層(coarcervate)或DEAE葡聚糖、樹枝狀聚合物、或聚乙烯亞胺(PEI)。

【1538】 在一些實施例中，脂質粒子可包含脂質偶聯物。偶聯脂質可用於防止粒子聚集。合適的偶聯脂質包括但不限於PEG-脂質偶聯物、陽離子-聚合物-脂質偶聯物、及其混合物。

【1539】 PEG係具有二個末端羥基之乙烯PEG重複單元的線性、水溶性聚合物。PEG係藉由其分子量分類；且包括下列：單甲氧基聚乙二醇(MePEG-OH)、單甲氧基聚乙二醇-琥珀酸酯(MePEG-S)、單甲氧基聚乙二醇-琥珀醯亞胺基琥珀酸酯(MePEG-S-NHS)、單甲氧基聚乙二醇-胺(MePEG-NH2)、單甲氧基聚乙二醇-三氟乙基磺酸酯(MePEG-TRES)、單甲氧基聚乙二醇-咪唑基-羰基(MePEG-IM)、以及含有末端羥基而非末端甲氧基之該等化合物（例如，HO-PEG-S、HO-PEG-S-NHS、HO- PEG-NH2）。

【1540】 本文所述之PEG-脂質偶聯物的PEG部份可包含範圍在550道耳頓至10,000道耳頓之平均分子量。PEG-脂質之實例包括但不限於PEG偶合至二烷基氧基丙基(PEG-DAA)、PEG偶合至二醯基甘油(PEG-DAG)、PEG偶合至磷脂質（諸如磷脂醯乙醇胺）(PEG- PE)、PEG偶聯至神經醯胺、PEG偶聯至膽固醇或其衍生物、及其混合物。在一些實施例中，PEG偶聯脂質係DMG-PEG-2000。

【1541】 自我複製RNA分子亦可經調配於包含非陽離子脂質之粒子中。合適之非陽離子脂質包括例如能夠生產穩定複合物之中性不帶電、兩性離子、

或陰離子脂質。非陽離子脂質之非限制性實例包括磷脂質，諸如卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、溶血卵磷脂、溶血磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯肌醇、鞘磷脂、蛋鞘磷脂(ESM)、腦磷脂、心磷脂、磷脂酸、腦苷脂、雙十六基磷酸酯、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)、二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)、二油醯基磷脂醯甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯甘油(DPPG)、二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)、棕櫚醯基油醯基-磷脂醯膽鹼(POPC)、棕櫚醯基-油醯基-磷脂醯乙醇胺(POPE)、棕櫚醯基油醯基-磷脂醯甘油(POPG)、二油醯基磷脂醯乙醇胺4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)-環己烷-l-羧酸酯(DOPE-mal)、磷脂醯乙醇胺磷脂醯乙醇胺磷脂醯乙醇胺磷脂醯乙醇胺、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯乙醇胺二棕櫚醯基-二肉豆蔻醯基-二硬脂醯基-單甲基-二甲基-二反油醯基-硬脂醯基油醯基-磷脂醯乙醇胺(SOPE)、溶血磷脂醯膽鹼、二亞麻油醯基磷脂醯膽鹼、及其混合物。亦可使用其他二醯基磷脂醯膽鹼及二醯基磷脂醯乙醇胺磷脂質。這些脂質中的醯基係較佳地衍生自具有C10至C24碳鏈之脂肪酸的醯基，例如月桂醯基、肉豆蔻醯基、棕櫚醯基、硬脂醯基、或油醯基。

【1542】　非陽離子脂質之額外實例包括固醇，諸如膽固醇及其衍生物。膽固醇衍生物之非限制性實例包括極性類似物，諸如5a-膽甾烷醇、5a-糞甾烷醇、膽硬脂基-(2'-羥基)-乙醚、膽硬脂基-(4'-羥基)-丁基醚、及6-酮基膽甾烷醇。非極性類似物諸如5a-膽甾烷、膽甾烯酮、5a-膽甾烷酮、5a-膽甾烷酮、及膽硬脂基癸酸酯；及其混合物。在較佳實施例中，膽固醇衍生物係極性類似物，諸如膽硬脂基-(4'-羥基)-丁基醚。在一些實施例中，磷脂質係DSPC。在一些實施例中，存在於脂質粒子中之非陽離子脂質包含下列或由下列組成：一或多種磷脂質及膽固醇或其衍生物之混合物。在一些其中脂質粒子含有磷脂質及

膽固醇或膽固醇衍生物之混合物之實施例中，混合物可包含至多40 mol %、45 mol %、50 mol %、55 mol %、或60 mol %之總脂質存在於粒子中。

【1543】　在一些實施例中，LNP可包含30至70%陽離子脂質化合物、0至60%膽固醇、0至30%磷脂質、及1至10%聚乙二醇(PEG)。

【1544】　在一些實施例中，陽離子脂質、兩性離子脂質、膽固醇、及偶聯脂質係分別以50:7:40:3之莫耳比組合於脂質奈米粒子中。

【1545】　在一些實施例中，本文所述之LNP配方可額外包含通透性增強分子。

【1546】　在一些實施例中，奈米粒子配方可為包含碳水化合物載劑及自我複製RNA分子之碳水化合物奈米粒子。作為非限制性實例，碳水化合物載劑可包括但不限於經酐修飾之植物糖原或糖原類型材料、植物糖原辛烯基琥珀酸鹽、植物糖原β-糊精、及經酐修飾之植物糖原β-糊精。

套組

【1547】　本揭露亦提供一種套組，其包含本揭露之一或多個組成物、一或多個多核苷酸、一或多個多肽、或一或多個載體。本揭露亦提供一種套組，其包含一或多個本揭露之重組病毒。套組可用於促進執行本文中所述之方法。在一些實施例中，套組進一步包含用於促進本揭露之疫苗進入細胞的試劑，諸如基於脂質之配方或病毒包裝材料。

【1548】　在一些實施例中，套組包含一或多個Ad26載體，其包含本揭露之多核苷酸中之任一者。在一些實施例中，套組包含一或多個MVA載體，其包含本揭露之多核苷酸中之任一者。在一些實施例中，套組包含一或多個GAd20

載體，其包含本揭露之多核苷酸中之任一者。在一些實施例中，套組包含一或多個自我複製RNA分子，其包含本揭露之多核苷酸中之任一者。

【1549】 在一些實施例中，套組包含本揭露之Ad26載體及本揭露之MVA載體。在一些實施例中，套組包含本揭露之GAd20載體及本揭露之MVA載體。在一些實施例中，套組包含本揭露之Ad26載體及本揭露之Gad20載體。在一些實施例中，套組包含本揭露之自我複製RNA分子及本揭露之Gad20載體。在一些實施例中，套組包含本揭露之自我複製RNA分子及本揭露之MVA載體。在一些實施例中，套組包含本揭露之自我複製RNA分子及本揭露之Ad26載體。在一些實施例中，套組包含一或多個本揭露之多核苷酸。在一些實施例中，套組包含一或多個本揭露之多肽。在一些實施例中，套組包含一或多個本揭露之細胞。

【1550】 在一些實施例中，套組包含：

第一疫苗，其包含衍生自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼異源多肽之異源多核苷酸，其中該異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、

205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段；及

第二疫苗，其包含衍生自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼異源多肽之異源多核苷酸，其中該異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、

283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段；

【1551】 在一些實施例中，套組包含：

第一疫苗，其包含衍生自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼異源多肽之異源多核苷酸，其中該異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段；及

第二疫苗，其包含衍生自Ad26、Gad20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼異源多肽之異源多核苷酸，其中該異源多肽包含二或更多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID

NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其片段。

其他分子

多發性骨髓瘤新抗原/HLA 複合物

【1552】 本揭露亦提供一種蛋白質複合物，其包含多發性骨髓瘤新抗原及HLA。本揭露亦提供一種蛋白質複合物，其包含多發性骨髓瘤新抗原之片段及HLA。本揭露亦提供一種蛋白質複合物，其包含多發性骨髓瘤新抗原之變體及HLA。本揭露亦提供一種蛋白質複合物，其包含多發性骨髓瘤新抗原之片段的變體及HLA。

【1553】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤新抗原包含選自由下列所組成之群組的多肽序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、

119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、及421、及其片段。

【1554】 在一些實施例中，HLA係HLA I類。在一些實施例中，HLA係HLA II類。在一些實施例中，HLA係HLA-A。在一些實施例中，HLA係HLA-B。在一些實施例中，HLA係HLA-C。在一些實施例中，HLA係HLA-DP。在一些實施例中，HLA係HLA-DQ。在一些實施例中，HLA係HLA-DR。在一些實施例中，HLA係HLA-A*01:01、A*02:01、A*03:01、A*24:02、B*07:02、或B*08:01。

【1555】 多發性骨髓瘤新抗原與HLA之複合物可例如用來在體外或體內單離同源T細胞。亦可將多發性骨髓瘤新抗原與HLA之複合物偶聯至可偵測標示並用作為偵測劑，以偵測、視覺化、或單離同源TCR或表現同源TCR之T細胞。亦可將多發性骨髓瘤新抗原與HLA之複合物偶聯至細胞毒性劑，並用於耗

盡或減少表現同源TCR之細胞的數目。複合物可呈其原始構形，或替代地多發性骨髓瘤新抗原及/或HLA可經工程改造。在一些實施例中，本揭露之蛋白質複合物係與偵測劑或細胞毒性劑偶聯。

【1556】　工程改造概念包括肽與HLA之共價偶合，例如藉由使用可切割之共價連接子。多發性骨髓瘤新抗原與HLA複合物可係單體或多聚體。可將多發性骨髓瘤新抗原與HLA複合物偶合至毒素或偵測劑。各種工程改造概念包括將複合物表現為共價多發性骨髓瘤新抗原- β2-α2-α1-β1鏈或多發性骨髓瘤新抗原-β鏈，例如作為可溶性複合物。可將至少15個胺基酸長之連接子用於多發性骨髓瘤新抗原與HLA之間。替代地，可將複合物表現為經共價偶合之多發性骨髓瘤新抗原-單鏈β1-α1。亦可將多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物表現為全長HLAαβ鏈，多發性骨髓瘤新抗原係共價偶合至α鏈之N端，或者替代地多發性骨髓瘤新抗原係經由非共價交互作用而與αβ鏈連結。各種表現格式係揭示於US5976551、US5734023、US5820866、US7141656B2、US6270772B1、及US7074905B2中。此外，可將HLA表現為單鏈建構體，其係在α1鏈突變或經由α2及β2域經由雙硫鍵而穩定化，如US8377447B2及US8828379B2中所述。可將多發性骨髓瘤新抗原或其片段經由光敏性或過碘酸鹽敏感性可切割連接子偶合至HLA，如US9079941B2中所述。可將多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物工程改造成多聚體形式。多聚體形式可藉由將反應性側鏈結合至HLA α或β鏈之C端而產生，以促進二或更多個多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之交聯，如US7074904B2中所述。替代地，可將生物素化辨識序列BirA結合至HLA α或β鏈之C端，隨後將其生物素化，且多聚體係藉由與卵白素/鏈黴親和素結合而形成，如US563536中所述。多聚體多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物可進一步藉

由下列方式產生：利用Fc融合、將多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物偶合在葡聚糖載劑中、寡聚合經由捲曲螺旋域(coiled-coil domain)、利用額外生物素化肽、或將多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物偶聯至奈米粒子或螯合載劑上，如US6197302B1、US6268411B1、US20150329617A1、EP1670823B1、EP1882700B1、EP2061807B1、US20120093934A1、US20130289253A1、US20170095544A1、US20170003288A1、及WO2017015064A1中所述。

【1557】 本揭露提供蛋白質複合物，其包含人類白血球抗原(HLA)及包含下列之胺基酸序列的本揭露之多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、

373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。

【1558】 在一些實施例中，HLA可包含I類或II類。

【1559】 在一些實施例中，HLA可包含HLA-A、HLA-B、或HLA-C。

【1560】 在一些實施例中，HLA可包含HLA-DP、HLA-DQ、或HLA-DR。

【1561】 在一些實施例中，HLA可包含I類等位基因HLA-A*01:01、A*02:01、A*03:01、A*24:02、B*07:02、或B*08:01。

蛋白質分子

【1562】 本揭露亦提供一種特異性結合本揭露之多肽或HLA與多肽之複合物的經單離之蛋白質分子。

【1563】 在一些實施例中，蛋白質分子係抗體、替代支架、嵌合抗原受體(CAR)、或T細胞受體(TCR)。

【1564】 在一些實施例中，本揭露亦提供蛋白質分子，其結合下列之多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、

203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421。蛋白質分子與野生型蛋白質（新抗原係其變體）具有非實質結合。

【1565】 本揭露亦提供蛋白質分子，其結合多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物，其中該多發性骨髓瘤新抗原包含下列之多肽：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、

317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段。

【1566】 在一些實施例中，蛋白質分子係抗體之抗原結合片段。

【1567】 在一些實施例中，蛋白質分子係多特異性分子。在一些實施例中，蛋白質分子係雙特異性分子。在一些實施例中，蛋白質分子係三特異性分子。在一些實施例中，多特異性分子會結合二或更多種不同之多發性骨髓瘤新抗原。在一些實施例中，多特異性分子會結合多發性骨髓瘤新抗原及T細胞受體(TCR)複合物。在一些實施例中，多特異性分子會結合二或更多種不同之多發性骨髓瘤新抗原及T細胞受體(TCR)複合物。

【1568】 在一些實施例中，蛋白質分子係抗體。

【1569】 在一些實施例中，蛋白質分子係多特異性抗體。在一些實施例中，蛋白質分子係雙特異性抗體。在一些實施例中，蛋白質分子係三特異性抗體。在一些實施例中，蛋白質分子係T細胞重定向分子。

【1570】 在本揭露之多發性骨髓瘤新抗原係蛋白質胞外域之一部分的情況下，多發性骨髓瘤新抗原可用作為用於招募T細胞至腫瘤或使CAR-T及其他細胞療法靶向腫瘤之腫瘤相關抗原，此利用選擇性結合腫瘤細胞上之多發性骨髓瘤新抗原的抗原結合域。

【1571】 在多發性骨髓瘤新抗原係胞內域之一部分的情況下，具有被遞送至偶聯至細胞毒性劑或治療劑之胞內區室的能力之抗原結合域可用作為治療

劑。替代地，經工程改造以表現結合多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之同源TCR的細胞可用作為治療劑。

【1572】 在一些實施例中，蛋白質分子係替代支架。

【1573】 在一些實施例中，蛋白質分子係嵌合抗原受體(CAR)。

【1574】 在一些實施例中，蛋白質分子係T細胞受體(TCR)。

【1575】 蛋白質分子與本揭露之多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物的結合可使用任何合適方法以實驗方式判定。此類方法可利用ProteOn XPR36、Biacore 3000或KinExA儀器設備、ELISA或所屬領域中具有通常知識者已知的競爭性結合檢定。如果在不同條件（例如，滲透性、pH）下測量，則所測得之結合可能有所變化。因此，親和力及其他結合參數（例如K_D、K_{on}、K_{off}）之測量一般是以標準化條件及標準化緩衝液進行，諸如本文中所述之緩衝液。所屬領域中具有通常知識者將理解，在一般偵測極限內，親和力測量（例如使用Biacore 3000或ProteOn進行）的內部誤差（測量為標準偏差(SD)）一般可在測量結果的5至33%內。「非實質(insubstantial)」係指相較於所測得蛋白質分子與本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的結合時低上100倍的結合。本揭露之蛋白質分子可進一步針對其活性及功能使用已知方法及本文所述者來表徵，諸如蛋白質分子殺滅表現多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之細胞的能力。

抗體及抗原結合域

【1576】 特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗體及抗原結合域可使用已知方法產生。此類抗體可包括任何類型（例

如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）、或子類別之免疫球蛋白分子。

【1577】 舉例而言，Kohler及Milstein, *Nature* 256:495, 1975之融合瘤法可用來產生單株抗體。在融合瘤法中，將小鼠或其他宿主動物（諸如倉鼠、大鼠、或猴）用一或多種多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物免疫，接著使用標準方法將來自經免疫動物之脾細胞與骨髓瘤細胞融合，以形成融合瘤細胞(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986))。對自單一永生化融合瘤細胞產生之群落針對是否生產出具有所欲性質之抗體進行篩選，所欲性質諸如對本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的結合特異性及親和力。

【1578】 可使用各種宿主動物來生產抗體。例如，可將Balb/c小鼠、大鼠、或雞用以產生含有VH/VL對之抗體，且可使用標準免疫規程將駱馬及羊駝用以產生僅重鏈(heavy chain only) (VHH)抗體。在非人類動物中所製造之抗體可使用各種技術來人源化，以產生更近似人類序列。

【1579】 例示性人源化技術（包括人類受體架構之選擇）係已知的，且包括CDR移植（美國專利第5,225,539號）、SDR移植（美國專利第6,818,749號）、表面重塑(resurfacing) (Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499)、特異性決定殘基表面重塑(specificity determining residues resurfacing)（美國專利公開號2010/0261620）、人類架構適應（美國專利第8,748,356）、及超人源化(superhumanization)（美國專利第7,709,226號）。在這些方法中，將親本抗體之CDR轉移至人類架構上，該等架構可基於其與親本架構之整體同源性、基於

CDR長度之相似性、或正則結構(canonical structure)同一性、或其任何組合來選擇。

【1580】 可將人源化抗體進一步最佳化以改善其對所欲抗原的選擇性或親和力，此係藉由諸如在國際專利申請案公開號WO1090/007861及WO1992/22653中所述之技術，藉由引入經修改架構支撐殘基以保持結合親和力（回復突變(backmutation)），或藉由在例如任何CDR引入變異以改善抗體的親和力。

【1581】 在其基因體中攜帶人類免疫球蛋白(Ig)基因座之基因轉殖動物（諸如小鼠或大鼠）可用以產生針對多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之多發性骨髓瘤新抗原的人類抗體，且係描述於例如美國專利第6,150,584號、國際專利公開號WO99/45962、國際專利公開號WO2002/066630、WO2002/43478、WO2002/043478、及WO1990/04036、Lonberg *et al* (1994) *Nature* 368:856-9；Green *et al* (1994) *Nature Genet.* 7:13-21；Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med.* 188:483-95；Lonberg and Huszar (1995) *Int Rev Immunol* 13:65-93；Bruggemann *et al.,* (1991) *Eur J Immunol* 21:1323- 1326；Fishwild *et al.,* (1996) *Nat Biotechnol* 14:845-851；Mendez *et al.,* (1997) *Nat Genet* 15:146-156；Green (1999) *J Immunol Methods* 231:11-23；Yang *et al.,* (1999) *Cancer Res* 59:1236-1243；Brüggemann and Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol* 8:455-458。可將此動物中之內源性免疫球蛋白基因座破壞或刪除，且可使用同源或非同源重組、使用轉染色體(transchromosome)、或使用袖珍基因(minigene)將至少一個完整或部分人類免疫球蛋白基因座插入動物基因組中。可聘用諸如Regeneron (http://_www_regeneron_com)、Harbour Antibodies

(http://_www_harbourantibodies_com)、Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net)、KyMab (http://_www_kymab_com)、Trianni (http://_www.trianni_com)及Ablexis (http://_www_ablexis_com)等公司來使用如上所述之技術提供針對所選抗原的人類抗體。

【1582】 人類抗體可選自噬菌體展示庫，其中噬菌體經工程改造以表現人類免疫球蛋白或其部分，諸如Fab、單鏈抗體(scFv)、域抗體、或未配對或配對抗體可變區(Knappik *et al.,* (2000) *J Mol Biol* 296:57-86; Krebs *et al.*, (2001) *J Immunol Meth* 254:67-84; Vaughan *et al.,* (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314; Sheets *et al.*, (1998) *PITAS (USA)* 95:6157-6162; Hoogenboom and Winter (1991) *J Mol Biol* 227:381; Marks *et al.*, (1991) *J Mol Biol* 222:581)。本揭露之抗體可例如單離自噬菌體展示庫，其以噬菌體pIX外殼蛋白將抗體重鏈及輕鏈可變區表現為異源多肽，如Shi *et al.,* (2010) *J Mol Biol* 397:385-96及國際專利公開號WO09/085462中所述。可對該等庫針對與多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之噬菌體結合進行篩選，且可將所獲得之陽性殖株進一步表徵，將Fab自殖株溶解物(lysate)單離出來，並表現為全長IgG。此類用於單離人類抗體的噬菌體展示方法係在例如下列中被描述：美國專利第5,223,409、5,403,484、5,571,698、5,427,908、5, 580,717、5,969,108、6,172,197、5,885,793；6,521,404；6,544,731；6,555,313；6,582,915及6,593,081號。可對抗體針對其等與HLA/新抗原複合物或與單獨新抗原之結合進行進一步測試。

【1583】 免疫原性抗原之製備及單株抗體生產可使用任何合適技術來執行，諸如重組蛋白質生產或藉由肽之化學合成。免疫性抗原可用經純化的蛋白質或包括全細胞或細胞或組織抽出物的蛋白質混合物之形式來投予給動物，或

者抗原可由編碼前述抗原或其之一部分的核酸於該動物體內重新地(de novo)形成。

【1584】 特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗原結合域亦可衍生自本文所述之抗體。抗原結合域包括單鏈抗體、Fab片段、Fv片段、單鏈Fv片段(scFv)、VHH域、VH、VL、替代支架（例如，非抗體抗原結合域）、二價抗體片段（諸如(Fab)2′-片段）、F(ab′)片段、雙硫鍵連接之Fv (sdFv)、胞內抗體(intrabody)、微抗體(minibody)、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、及十鏈抗體(decabody)。

【1585】 特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物及第二抗原之雙特異性及多特異性抗體可使用已知方法產生。第二抗原可係T細胞受體複合物（TCR複合物）。第二抗原可係TCR複合物內之CD3。可使用特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物及第二抗原之任何已知抗原結合域形式，將特異性結合本揭露之多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物及第二抗原之雙特異性及多特異性抗體工程改造成任何多價形式。可將特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗原結合域偶聯至一或多個Fc域或其片段，或可選地偶聯至其他支架，諸如半衰期延長部份，包括白蛋白、PEG、或轉鐵蛋白(transferrin)。

【1586】 特異性結合二或更多種多發性骨髓瘤新抗原之多特異性抗體可在改善靶向表現多發性骨髓瘤新抗原之腫瘤細胞的特異性上提供效益。

【1587】 可將特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗原結合域工程改造成全長多特異性抗體，其係使用Fab臂交換而產生，其中在促進體外Fab臂交換之Ig恆定區CH3域內將取代引入兩個單特異

性雙價抗體中。在該等方法中，二個單特異性雙價抗體係經工程改造以在CH3域具有某些促進異二聚體穩定性之取代；該等抗體係在足以讓鉸鏈區中之半胱胺酸進行雙硫鍵異構化的還原條件下一起培養；從而藉由Fab臂交換來產生該雙特異性抗體。培養條件可最佳地被回復至非還原性(non-reducing)。可使用之例示性還原劑係2-巰基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(dithiothreitol, DTT)、二硫赤蘚醇(dithioerythritol, DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸及β-巰基乙醇，還原劑較佳係選自由下列所組成之群組：2-巰基乙胺、二硫蘇糖醇及參(2-羧乙基)膦。舉例而言，可使用在至少20℃之溫度且有至少25 mM之2-MEA存在下或於至少0.5 mM之二硫蘇糖醇存在且在5至8之pH下（例如在7.0之pH下或在7.4之pH下）培養至少90 min。

【1588】　可使用之CH3突變包括諸如下列之技術：鈕扣(Knob-in-Hole)突變(Genentech)、靜電吸引突變(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed)、鏈交換工程改造之域體(SEEDbody) (EMD Serono)、Duobody®突變(Genmab)、及其他不對稱突變（例如，Zymeworks）。

【1589】　鈕扣結構突變係揭示於例如WO1996/027011中且包括在CH3區之界面上的突變，其中具有小側鏈之胺基酸（孔）被導入第一CH3區且具有大側鏈之胺基酸（鈕）被導入第二CH3區，導致在第一CH3區與第二CH3區之間的優先交互作用。形成鈕及孔之例示性CH3區突變係T366Y/F405A、T366W/F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S及T366W/T366S_L368A_Y407V。

【1590】　重鏈異二聚體形成可藉由使用藉由取代在第一CH3區上的帶正電殘基及在第二CH3區上的帶負電殘基之靜電交互作用來促進，如

US2010/0015133、US2009/0182127、US2010/028637或US2011/0123532中所述。

【1591】 可用來促進重鏈異二聚化之其他不對稱突變係L351Y_F405A_Y407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V_K409F、Y407A/T366A_K409F、或T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W，如US2012/0149876或US2013/0195849 (Zymeworks)中所述。

【1592】 SEEDbody突變涉及用IgA殘基取代選定IgG殘基以促進重鏈異二聚化，如US20070287170中所述。

【1593】 可使用的其他例示性突變係R409D_K370E/D399K_E357K、S354C_T366W/Y349C_T366S_L368A_Y407V、Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V、T366K/L351D、L351K/Y349E、L351K/Y349D、L351K/L368E、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V_K409F、K392D/D399K、K392D/ E356K、K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D、K392D_K409D/D356K_D399K，如WO2007/147901、WO 2011/143545、WO2013157954、WO2013096291及US2018/0118849中所述。

【1594】 Duobody®突變(Genmab)係揭示於例如US9150663及US2014/0303356且包括突變F405L/K409R、野生型/F405L_R409K、T350I_K370T_F405L/K409R、K370W/K409R、D399AFGHILMNRSTVWY/K409R、T366ADEFGHILMQVY/K409R、

L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH、D399FHKRQ/K409AGRH、F405IKLSTVW/K409AGRH及Y407LWQ/K409AGRH。

【1595】 額外雙特異性或多特異性結構（可於其中併入特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗原結合域）包括雙可變域免疫球蛋白(Dual Variable Domain Immunoglobulin, DVD)（國際專利公開號WO2009/134776；DVD為全長抗體，其包含具有結構VH1-連接子-VH2-CH之重鏈及具有結構VL1-連接子-VL2-CL之輕鏈；連接子係可選的）、包括各種二聚化域以連接兩個具有不同特異性之抗體臂的結構（諸如白胺酸拉鍊或膠原蛋白二聚化域，國際專利公開號WO2012/022811、美國專利第5,932,448號；美國專利第6,833,441號）、接合在一起之二或更多個域抗體(dAb)、雙鏈抗體、僅重鏈抗體（諸如駱駝(camelid)抗體及經工程改造之駱駝抗體）、雙靶向(DT)-Ig (GSK/Domantis)、二合一抗體(Genentech)、交聯Mab (Karmanos Cancer Center)、mAb2 (F-Star)及CovX-body (CovX/Pfizer)、類IgG雙特異性(InnClone/Eli Lilly)、Ts2Ab (MedImmune/AZ)及BsAb (Zymogenetics)、HERCULES (Biogen Idec)及TvAb (Roche)、ScFv/Fc融合(Academic Institution)、SCORPION（Emergent BioSolutions/Trubion、Zymogenetics/BMS）、雙親和性重靶向技術(Fc-DART) (MacroGenics)及雙$(ScFv)_2$-Fab (National Research Center for Antibody Medicine--China)、雙作用或雙-Fab (Genentech)、Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics)、雙價雙特異性(Biotecnol)、及Fab-Fv (UCB-Celltech)。基於ScFv之抗體、基於雙價抗體之抗體及域抗體包括但不限於Bispecific T Cell Engager (BiTE) (Micromet)、Tandem Diabody (Tandab) (Affimed)、Dual Affinity Retargeting Technology (DART) (MacroGenics)、Single-chain Diabody

(Academic)、TCR-like Antibodies (AIT, ReceptorLogics)、Human Serum Albumin ScFv Fusion (Merrimack)及COMBODY (Epigen Biotech)、雙靶向奈米抗體(Ablynx)、僅雙靶向重鏈域抗體(dual targeting heavy chain only domain antibody)。

替代支架

【1596】 特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之替代支架（亦稱為抗體擬似物）可使用所屬技術領域中已知及本文所述之各種支架產生。替代支架可係單抗體，設計用來併入纖連蛋白素(fibronectin)或腱生蛋白(tenascin)之纖連蛋白素III型域(Fn3)作為蛋白質支架（美國專利第6,673,901號；美國專利第6,348,584號），或併入合成FN3域（諸如tencon），如美國專利公開號2010/0216708及美國專利公開號2010/0255056中所述。額外替代支架包含Adnectin™、iMab、Anticalin®、EETI-II/AGRP、Kunitz域、硫氧化還原蛋白肽適配體(thioredoxin peptide aptamer)、Affibody®、DARPin、Affilin、Tetranectin、Fynomer、及Avimer。替代支架係單鏈多肽架構，其含有與高構形容許度之可變域相關聯的高度結構化核心，從而容許可變域內之插入、缺失、或其他取代。將多樣性引入一或多個可變域（且在一些情況下引入結構化核心）之庫可使用已知規程來產生，且可對所得之庫針對與本揭露之新抗原的結合進行篩選，且可進一步將所識別出之結合子(binder)針對其特異性使用已知方法來表徵。替代支架可衍生自蛋白質A（尤其是其Z域（親和抗體(affibody)））、ImmE7（免疫蛋白）、BPTI/APPI（Kunitz域）、Ras結合蛋白AF-6（PDZ域）、卡律蝎毒素(charybdotoxin)（蠍毒素）、CTLA-4、Min-23

（打結素(knottin)）、脂質運載蛋白(lipocalin) (anticalin)、新抑癌素(neokarzinostatin)、纖連蛋白域、錨蛋白共有重複域(ankyrin consensus repeat domain)、或硫氧化還原蛋白(Skerra, A.，「Alternative Non-Antibody Scaffolds for Molecular Recognition，」*Curr. Opin. Biotechnol.* 18:295-304 (2005); Hosse et al.，「A New Generation of Protein Display Scaffolds for Molecular Recognition，」*Protein Sci.* 15:14-27 (2006); Nicaise et al.，「Affinity Transfer by CDR Grafting on a Nonimmunoglobulin Scaffold，」*Protein Sci.* 13:1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen，「Scaffolds for Engineering Novel Binding Sites in Proteins，」*Curr. Opin. Struc. Biol.* 7:463-469 (1997)。

嵌合抗原受體(CAR)

【1597】 可產生結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之CAR，其係藉由將特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗原結合域併入CAR之胞外域中。CAR係經基因工程改造受體。這些經工程改造受體可根據所屬技術領域中已知之技術輕易插入免疫細胞並由免疫細胞表現，包括T細胞。利用CAR，單一受體可經設定(programmed)以辨識特異性抗原，且當與抗原結合時，活化免疫細胞以攻擊及摧毀帶有該抗原之細胞。當這些抗原存在於腫瘤細胞上時，表現CAR之免疫細胞可靶向且殺滅腫瘤細胞。

【1598】 CAR一般包含結合抗原（例如，多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物）之胞外域、可選的連接子、跨膜域、及胞質域（包含共刺激(costimulatory)域及/或信號傳導域）。

【1599】 CAR之胞外域可含有任何特異性結合所欲抗原（例如，多發性骨髓瘤新抗原）之多肽。胞外域可包含scFv、抗體的一部分或替代支架。CAR亦可經工程改造以結合二或更多種所欲抗原，該等抗原可係串聯排列且由連接子序列隔開。例如，一或多個域抗體、scFv、駱馬VHH抗體或其他僅VH抗體片段可經由連接子串聯組織，以提供雙特異性或多特異性給CAR。

【1600】 CAR之跨膜域可衍生自下列之跨膜域：CD8、T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1（CDI la、CD18）、ICOS (CD278)、4-1 BB (CD137)、4-1 BBL、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD1 9、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R a、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CDI Id、ITGAE、CD103、ITGAL、CDI la、LFA-1、ITGAM、CDI lb、ITGAX、CDI lc、ITGB1、CD29、ITGB2、CD1 8、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及/或NKG2C。

【1601】 CAR之細胞內共刺激域可衍生自一或多個共刺激分子之胞內域。共刺激分子係抗原受體或Fc受體以外之熟知的細胞表面分子，其提供T淋巴球與抗原結合時有效活化及作用所需的第二信號。可用於CAR中之例示性共

刺激域係下列之胞內域：4-1BB、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD134 (OX40)、CD150 (SLAMF1)、CD152 (CTLA4)、CD223 (LAG3)、CD270 (HVEM)、CD278 (ICOS)、DAP10、LAT、NKD2C SLP76、TRIM、BTLA、GITR、CD226、HVEM、及ZAP70。

【1602】　CAR之胞內信號傳導域可衍生自例如下列之信號傳導域：CD3ζ、CD3ε、CD22、CD79a、CD66d、CD39 DAP10、DAP12、Fcε受體Iγ鏈(FCER1G)、FcR β、CD3δ、CD3γ、CD5、CD226、或CD79B。「胞內信號傳導域(intracellular signaling domain)」係指CAR多肽參與傳遞有效CAR與目標抗原結合之訊息至免疫效應細胞內部以誘發效應細胞功能的CAR多肽部分，效應細胞功能例如活化、細胞介素生產、增生及細胞毒性活性（包括將細胞毒性因子釋放至CAR結合之目標細胞）、或在抗原結合至胞外CAR域後所誘發的其他細胞反應。

【1603】　位於胞外域與跨膜域之間的CAR之可選連接子可係長度約2至100個胺基酸之多肽。連接子可包括可撓性殘基或由可撓性殘基構成，諸如甘胺酸及絲胺酸，使得相鄰蛋白質域可相對於彼此自由移動。當確保二個相鄰結構域在空間上不互相干擾係為所欲時，可使用較長連接子。連接子可為可切割或不可切割。可切割連接子之實例包括2A連接子（例如T2A）、2A樣連接子或其功能等效物及其組合。連接子亦可衍生自任何免疫球蛋白之鉸鏈區或鉸鏈區的一部分。連接子之非限制性實例包括人類CD8α鏈之一部分、CD28之部分胞外域、FcyRIlla受體、IgG、IgM、IgA、IgD、IgE、Ig鉸鏈、或其功能片段。

【1604】　可使用之例示性CAR係例如含有結合本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的胞外域、CD8跨膜域、及CD3ζ信號傳導域之CAR。其他例示性CAR含有

結合本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的胞外域、CD8或CD28跨膜域、CD28、41BB、或OX40共刺激域、及CD3ζ信號傳導域。

【1605】 CAR係藉由標準分子生物學技術產生。與所欲抗原結合之胞外域可衍生自使用本文所述之技術所產製之抗體或其抗原結合片段。

T細胞受體(TCR)

【1606】 可產生結合多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之TCR。TCR可基於T細胞與多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之結合而加以識別，無論是在體內或作為體外系統，例如作為新抗原結合HLA分子之多聚體複合物，從而單離T細胞並將T細胞中表現之TCR定序。所識別之TCR可自αβ T細胞或γδ T細胞中識別出來。所識別之TCR可進一步經工程改造以改善其親和力、穩定性、溶解度、或類似者。TCR可利用親和力成熟免疫球蛋白所用之相同技術來進行親和力成熟。TCR可表現為已經半胱胺酸穩定化之可溶性TCR，其等可藉由將突變工程改造至α/β交互作用表面上來穩定化，例如G192R在α鏈及R208G在β鏈上。TCR亦可藉由將形成雙硫鍵之半胱胺酸殘基工程改造至TCR恆定域中來穩定化，此係藉由將突變引入疏水性核心（諸如在α鏈之位置11、13、19、21、53、76、89、91、或94），利用域交換，包括α及β鏈V域、跨膜域、或恆定域間之交換，如US7329731、US7871817B2、US7569664、US9133264、US9624292、US20120252742A1、US2016/0130319、EP3215164A1、EP3286210A1、WO2017091905A1、或US9884075中所述。

表現本揭露之 CAR 或 TCR 的細胞

【1607】 表現特異性結合本揭露之多發性骨髓瘤新抗原或本揭露之多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物的CAR或TCR之細胞係在本揭露之範疇內。本揭露亦提供經單離細胞，其包含本揭露之CAR或本揭露之TCR。在一些實施例中，經單離細胞經本揭露之CAR或TCR轉導，從而導致本揭露之CAR或TCR在細胞表面上之持續性表現。表現本揭露之CAR或TCR的細胞可進一步經工程改造以表現一或多種共刺激分子。例示性共刺激分子係CD28、ICOS、LIGHT、GITR、4-1BB、及OX40。表現本揭露之CAR或TCR的細胞可進一步經工程改造以生產一或多種細胞介素或趨化激素或促發炎介質，諸如TNFα、IFNγ、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、或IL-21。細胞可使用已知基因編輯技術來讓其內源性TCR基因座及/或HLA基因座不活化。在一些實施例中，包含本揭露之CAR或TCR的細胞係T細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性T淋巴球(CTL)、調節性T細胞(Treg)、人類胚胎幹細胞、淋巴樣前驅細胞(lymphoid progenitor cell)、T細胞前體細胞(T cell-precursor cell)、或多能幹細胞、或誘發性多能幹細胞(iPSC)（自其可分化出淋巴樣細胞）。

【1608】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或TCR的經單離細胞係T細胞。T細胞可係任何T細胞、諸如經培養T細胞（例如初代T細胞）、或來自經培養之T細胞系（例如，Jurkat、SupT1等）的T細胞、或獲自哺乳動物之T細胞。如果獲自哺乳動物，則T細胞可獲自任何來源，包括骨髓、血液、淋巴結、胸腺、或其他組織或流體。T細胞亦可經富集或純化。T細胞可係人類T細胞。T細胞可係單離自人類之T細胞。T細胞可係任何類型之T細胞，且可處於任何發育階段，包括$CD4^+CD8^+$雙陽性T細胞、$CD8^+$ T細胞（例如，細胞毒性T細胞）、$CD4^+$輔助T細胞（例如，Th1及Th2細胞）、周邊血液單核細胞

(PBMC)、周邊血液白血球(PBL)、腫瘤浸潤細胞(tumor infiltrating cell)、記憶T細胞、初始T細胞、及類似者。T細胞可係$CD8^+$ T細胞或$CD4^+$ T細胞。T細胞可係αβ T細胞或γδ T細胞。

【1609】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係NK細胞。

【1610】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係αβ T細胞。

【1611】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係γδ T細胞。

【1612】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係CTL。

【1613】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係人類胚胎幹細胞。

【1614】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係淋巴樣前驅細胞。

【1615】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係多能幹細胞。

【1616】 在一些實施例中，包含本揭露之CAR或本揭露之TCR的經單離細胞係誘發性多能幹細胞(iPSC)。

【1617】 本揭露之細胞可藉由使用已知方法將包含所欲CAR或TCR引入細胞中來產生。本揭露之細胞能夠在體內複製，從而導致可造成持續腫瘤控制之長期持久性。

與細胞毒性劑、藥物、可偵測標示、及類似者之偶聯物

【1618】 可將多肽、異源多肽、及結合其等之蛋白質分子偶聯至細胞毒性劑、治療劑、可偵測標示、及類似者。這些分子在本文中稱為免疫偶聯物。包含多發性骨髓瘤新抗原之免疫偶聯物可用以偵測、遞送有效負載(payload)、或殺滅表現結合多發性骨髓瘤新抗原之HLA分子的細胞。包含特異性結合多發性骨髓瘤新抗原或多發性骨髓瘤新抗原/HLA複合物之抗體、抗原結合片段、或替代支架的免疫偶聯物可用以偵測、遞送有效負載、或殺滅在其表面上表現在背景或較大蛋白質中或與HLA複合之多發性骨髓瘤新抗原的細胞、或偵測細胞裂解後之胞內多發性骨髓瘤新抗原。

【1619】 在一些實施例中，免疫偶聯物包含可偵測標示。

【1620】 在一些實施例中，免疫偶聯物包含細胞毒性劑。

【1621】 在一些實施例中，免疫偶聯物包含治療劑。

【1622】 可偵測標示包括可經由光譜學、光化學、生物化學、免疫化學、或化學手段視覺化之組成物。可偵測標示亦可包括細胞毒性劑，細胞毒性劑可包括可偵測標示。

【1623】 例示性可偵測標記包括放射性同位素、磁珠、金屬珠、膠態粒子、螢光染料、電子緻密試劑、酶（例如，如通常用於ELISA中）、生物素、長葉毛地黃配質(digoxigenin)、半抗原、發光分子、化學發光分子、螢光染劑、螢光團、螢光淬熄劑、有色分子、放射性同位素、閃爍劑(scintillate)、卵白素、鏈黴親和素、蛋白A、蛋白G、抗體或其片段、多組胺酸、Ni^{2+}、Flag標

籤、myc標籤、重金屬、酶、鹼性磷酸酶、過氧化酶、螢光素酶、電子供體/受體、吖啶酯(acridinium ester)、及比色基質。

【1624】 可偵測標示可自發地發射信號，諸如在可偵測標示為放射性同位素時。在其他情況下，可偵測標示由於外部場刺激而發射信號。

【1625】 例示性放射性同位素可為γ發射性、鄂惹發射性(Auger-emitting)、β發射性、α發射性、或正電子發射性放射性同位素。例示性放射性同位素包括^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{15}N、^{18}F、^{19}F、^{55}Co、^{57}Co、^{60}Co、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{72}As、^{75}Br、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Sr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{115}In、^{123}1、^{124}1、^{125}I、^{131}1、^{211}At、^{212}Bi、^{213}Bi、^{223}Ra、^{226}Ra、^{225}Ac、及^{227}Ac。

【1626】 例示性金屬原子為原子序大於20之金屬，諸如鈣原子、鈧原子、鈦原子、釩原子、鉻原子、錳原子、鐵原子、鈷原子、鎳原子、銅原子、鋅原子、鎵原子、鍺原子、砷原子、硒原子、溴原子、氪原子、銣原子、鍶原子、鋯原子、鈮原子、鉬原子、鍀原子、釕原子、銠原子、鈀原子、銀原子、鎘原子、銦原子、錫原子、銻原子、碲原子、碘原子、氙原子、銫原子、鋇原子、鑭原子、鉿原子、鉭原子、鎢原子、錸原子、鋨原子、銥原子、鉑原子、金原子、汞原子、鉈原子、鉛原子、鉍原子、釙原子、鐳原子、鋼原子、鈰原子、鐠原子、釹原子、鉕原子、釤原子、銪原子、釓原子、鋱原子、鏑原子、鈥原子、鉺原子、銩原子、鐿原子、鎦原子、鉿原子、鉭原子、鎢原子、鐽原子、鋨原子、銥原子、鉑原子、金原子、汞原子、鉈原子、鉛原子、鉍原子、釙原子、砈原子、氡原子、鍅原子、鐒原子、鑪原子、或鐒原子。

【1627】 在一些實施例中，金屬原子可為原子序大於二十之鹼土金屬。

【1628】 在一些實施例中，金屬原子可為鑭系元素。

【1629】 在一些實施例中，金屬原子可為鋼系元素。

【1630】 在一些實施例中，金屬原子可為過渡金屬。

【1631】 在一些實施例中，金屬原子可為貧金屬(poor metal)。

【1632】 在一些實施例中，金屬原子可為金原子、鉍原子、鉭原子、及釙原子。

【1633】 在一些實施例中，金屬原子可為原子序為53（即，碘）至83（即，鉍）之金屬。

【1634】 在一些實施例中，金屬原子可為適用於磁共振成像之原子。

【1635】 金屬原子可為呈+1、+2、或+3氧化態形式之金屬離子，諸如Ba^{2+}、Bi^{3+}、Cs^{+}、Ca^{2+}、Cr^{2+}、Cr^{3+}、Cr^{6+}、Co^{2+}、Co^{3+}、Cu^{+}、Cu^{2+}、Cu^{3+}、Ga^{3+}、Gd^{3+}、Au^{+}、Au^{3+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、F^{3+}、Pb^{2+}、Mn^{2+}、Mn^{3+}、Mn^{4+}、Mn^{7+}、Hg^{2+}、Ni^{2+}、Ni^{3+}、Ag^{+}、Sr^{2+}、Sn^{2+}、Sn^{4+}、及Zn^{2+}。金屬原子可包含金屬氧化物，諸如氧化鐵、氧化錳、或氧化釙。

【1636】 合適染料包括任何市售可得之染料，諸如例如5(6)-羧基螢光素、IRDye 680RD順丁烯二醯亞胺或IRDye 800CW、釕聚吡啶基染料、及類似者。

【1637】 合適螢光團為螢光異硫氰酸鹽(FITC)、螢光素胺基硫脲(fluorescein thiosemicarbazide)、玫瑰紅(rhodamine)、德克薩斯紅(Texas Red)、CyDye（例如，Cy3、Cy5、Cy5.5）、Alexa Fluor（例如，Alexa488、Alexa555、Alexa594；Alexa647）、近紅外(NIR)（700至900 nm）螢光染料、及羰花青(carbocyanine)及胺基苯乙烯基染料。

【1638】 免疫偶聯物包含可用作為顯像劑之可偵測標示。

【1639】 在一些實施例中，細胞毒性劑為化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素（例如細菌、真菌、植物、或動物來源之酶促活性毒素或其片段）、或放射性同位素（即放射接合物(radioconjugate)）。

【1640】 在一些實施例中，細胞毒性劑為道諾黴素(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、胺甲喋呤(methotrexate)、長春地辛(vindesine)、細菌毒素諸如白喉毒素、蓖麻毒素、格爾德黴素(geldanamycin)、類美登素(maytansinoid)、或卡奇黴素(calicheamicin)。細胞毒性劑可藉由包括微管蛋白結合、DNA結合、或拓撲異構酶抑制之機制來誘發其細胞毒性效應及細胞生長抑制效應。

【1641】 在一些實施例中，細胞毒性劑為酶促活性毒素，諸如白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈（來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)）、蓖麻毒素A鏈、雞母珠毒蛋白A鏈、莫迪素(modeccin) A鏈、α-帚曲霉素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹(dianthin)蛋白、美洲商陸(*Phytolacca americana*)蛋白（PAPI、PAPII、及PAP-S）、苦瓜(*momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crotin)、肥皂草(*sapaonaria officinalis*)抑制劑、多花白樹毒蛋白(gelonin)、絲林黴素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)、及新月毒素(tricothecene)。

【1642】 在一些實施例中，細胞毒性劑為放射性核種，諸如^{212}Bi、^{131}I、^{131}In、^{90}Y、及^{186}Re。

【1643】 在一些實施例中，細胞毒性劑為尾海兔素(dolastatin)或尾海兔素肽類似物及衍生物、阿里他汀(auristatin)或單甲基阿里他汀苯丙胺酸。例示性分子係揭示於美國專利第5,635,483號及第5,780,588號中。已顯示尾海兔素及阿

里他汀干擾微管動力學、GTP水解、以及核分裂及細胞分裂（Woyke等人(2001) Antimicrob Agents and Chemother. 45(12):3580-3584），且具有抗癌及抗真菌活性。尾海兔素或阿里他汀藥物部分可透過肽藥物部分之N（胺基）端或C（羧基）端附接至本發明之抗體(WO02/088172)，或經由任何半胱胺酸工程改造至抗體中。

【1644】 免疫偶聯物可使用已知方法製造。

【1645】 在一些實施例中，可偵測標示與螯合劑錯合。

【1646】 可偵測標示、細胞毒性劑、或治療劑可與多肽、異源多肽、或結合多肽或異源多肽之蛋白質分子直接連接、或經由連接子間接連接。合適連接子為所屬技術領域中已知的，且包括例如輔基、非酚連接子（N-琥珀醯亞胺基苯甲酸酯；十二硼酸酯之衍生物）、大環及非環狀螯合劑兩者之螯合部分，諸如1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10,四乙酸(DOTA)之衍生物、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)之衍生物、S-2-(4-異硫氰基苄基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)之衍生物、及1,4,8,11-四氮雜環十二烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA)之衍生物、N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫烷鹽(IT)、亞胺酯之雙官能衍生物（諸如己二亞胺二甲酯鹽酸鹽(dimethyl adipimidate HCl)）、活性酯（諸如雙琥珀醯亞胺辛二酸酯）、醛（諸如戊二醛）、雙疊氮化合物（諸如雙(對疊氮苯甲醯基)己二胺）、雙重氮衍生物（諸如雙(對重氮苯甲醯基)乙二胺）、二異氰酸酯（諸如甲苯2,6-二異氰酸酯）、及雙活性氟化合物（諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯）、及其他螯合部分。合適肽連接子為熟知的。

本文中之組成物中之任一者的治療方法、用途、及投予

【1647】 本文提供使用本文所揭示之組成物治療對象之方法。本文所提供之方法包含投予包含本揭露之多核苷酸、多肽、載體、及重組病毒中之任一者的組成物。包含本揭露之多核苷酸、多肽、載體、重組病毒的組成物、及投予方案可用於治療、預防臨床病況、或減少其風險。

【1648】 在一些實施例中，臨床病況係多發性骨髓瘤。

【1649】 「多發性骨髓瘤(multiple myeloma)」係指漿細胞之惡性病症，其特徵在於一或多種惡性漿細胞的不受控制及進行性增生。漿（骨髓瘤）細胞的異常增生會造成正常骨髓遭到替代，導致造血組織功能異常及骨髓架構遭到破壞，進而導致發病率逐漸增加，最終死亡。

【1650】 在大多數患者中，多發性骨髓瘤係由癌前、無症狀漿細胞病症（諸如非IgM型意義不明單株球蛋白症(monoclonal gammopathy of undeterminated significance, MGUS)或燜燃型多發性骨髓瘤(SMM)）演變而來，這些病症的特徵在於骨髓中之單株漿細胞增生及不存在終端器官損傷（諸如腎衰竭、貧血、及溶解性骨病變）。燜燃型多發性骨髓瘤佔所有骨髓瘤患者的13%至15%，且在前5年會以每年10%的速率進展成症狀性多發性骨髓瘤，在接下來的5年會降成每年3%。

【1651】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤係非IgM型意義不明單株球蛋白症(MGUS)或燜燃型多發性骨髓瘤(SMM)。

【1652】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤係新診斷之多發性骨髓瘤。

【1653】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤係復發性或難治性，或同時係復發性且難治性。

【1654】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤對抗CD38抗體、麩胺酸衍生物、蛋白酶體抑制劑、烷化劑、微管(microtubule)抑制劑、來那度胺(lenalinomide)、硼替佐米(bortezomib)、泊馬度胺(pomalidomide)、卡非佐米(carfilzomib)、埃羅妥珠單抗(elotozumab)、伊沙佐米(ixazomib)、美法侖(melphalan)、或沙利度胺(thalidomide)、或其任何組合之治療係復發或難治。

【1655】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤對使用抗CD38抗體之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對麩胺酸衍生物之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對蛋白酶體抑制劑之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對烷化劑之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對微管劑之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對來那度胺之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對硼替佐米之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對泊馬度胺之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對卡非佐米之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對埃羅妥珠單抗之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對伊沙佐米之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對美法侖之治療係復發或難治。在一些實施例中，多發性骨髓瘤對沙利度胺之治療係復發或難治。

【1656】 在一些實施例中，對象患有高風險多發性骨髓瘤。如果對象具有一或多種下列細胞遺傳異常，則可將其分類為「高風險」：t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)、或del17p。因此，患有高風險多發性骨髓瘤之對象可具有一或多種包含染色體異常，其包含：

a. t(4;14)(p16;q32)；

b. t(14;16)(q32;q23)；

c. del17p;

d. t(4;14)(p16;q32)及 t(14; 16)(q32;q23)；

e. t(4;14)(p16;q32)及 del17p；

f. t(14;16)(q32;q23)及 del17p；或

g. t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)及 del17p。

【1657】 細胞遺傳異常可藉由例如螢光原位雜交(FISH)偵測。在染色體易位中，致癌基因係易位至染色體14q32上的IgH區，導致這些基因的失調。t(4;14)(p16;q32)涉及纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)及含有多發性骨髓瘤SET結構域之蛋白質(MMSET)（亦稱為WHSC1/NSD2）的易位，且t(14;16)(q32;q23)涉及MAF轉錄因子C-MAF的易位。缺失17p (del17p)涉及喪失p53基因座。

【1658】 在一些實施例中，對象從未接受治療(treatment naïve)。

【1659】 在一些實施例中，對象已接受過高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)。

【1660】 在一些實施例中，對象具有升高之單株副蛋白（M蛋白）水平。亦可將M蛋白水平與高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)後之水平比較。罹患多發性骨髓瘤之對象滿足CRAB（鈣離子升高、腎功能不全、貧血、及骨異常）標準，且具有≥10%的同源(clonal)骨髓漿細胞或活檢切片證實之骨或髓外漿細胞瘤、及可測量之疾病。可測量之疾病係藉由下列中任一者定義：

- IgG 骨髓瘤：血清單株副蛋白（M 蛋白）水平≥1.0 g/dL 或尿液 M 蛋白水平≥200 mg/24 小時；或

- IgA、IgM、IgD、或 IgE 多發性骨髓瘤：血清 M 蛋白水平≥0.5 g/dL 或尿液 M 蛋白水平≥200 mg/24 小時；或
- 血清或尿液中沒有可測量之疾病的輕鏈多發性骨髓瘤：血清免疫球蛋白游離輕鏈≥10 mg/dL 及異常的血清免疫球蛋白 κλ 游離輕鏈比率。

【1661】 CRAB標準係藉由下列定義：

- 高血鈣症：血清鈣高於正常範圍上限[ULN]>0.25 mM/L (>1 mg/dL)或>2.75 mM/L (>11 mg/dL)
- 腎功能不全：肌酸酐清除率<40 mL/min 或血清肌酸酐>177 μM/L (>2 mg/dL)
- 貧血：血紅素低於正常下限>2 g/dL 或血紅素<10 g/dL
- 骨病變：骨骼放射線攝影、CT、或 PET-CT 上有一或多處溶骨性病變。

【1662】 對治療之反應可使用國際骨髓瘤工作小組(International Myeloma Working Group, IMWG)統一反應標準建議（國際統一反應標準一致建議(International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations)）評估，如**表1**中所示。

〔**表 1**〕

反應	**反應標準**
嚴格完全反應(sCR)	• 如下所定義之 CR、加上 • 正常 FLC 比率、及 • 不存在同源 PC（藉由免疫組織化學、免疫螢光、或 2 色至 4 色流動式細胞測量術）
完全反應(CR)	• 血清及尿液上之陰性免疫固定、及 • 任何軟組織漿細胞瘤消失、及 • 骨髓中<5% PC

非常好的部分反應(VGPR)	• 藉由免疫固定可偵測到但電泳無法偵測到之血清及尿液 M 成分、 或 • 血清 M 蛋白降低≥90%加上尿液 M 蛋白<100 mg/24 小時
部分反應(PR)	• 血清 M 蛋白降低≥50%且 24 小時血液 M 蛋白降低達≥90%或降至<200 mg/24 小時 • 如果血清及尿液 M 蛋白無法測量，則受影響(involved)與未受影響(uninvolved) FLC 水平之間的差異必須有≥50%下降才能代替 M 蛋白標準 • 如果血清及尿液 M 蛋白無法測量，且血清游離輕鏈檢定亦無法測量，則骨髓 PC 必須有≥50%降低才能代替 M 蛋白，前提是基線骨髓漿細胞百分比≥30% • 除了以上標準外，如果在基線時存在，則軟組織漿細胞瘤的大小亦必須有≥50%降低。
疾病穩定(SD)	• 不符合 CR、VGPR、PR、或疾病進展的標準
疾病進展(PD)	下列中之任一者相較於最低反應值有 25%增加： • 血清 M 成分（絕對增加必須≥0.5 g/dL）、 • 尿液 M 成分（絕對增加必須≥200 mg/24 小時）、 • 僅限在沒有可測量之血清及尿液 M 蛋白水平的對象中：受影響與未受影響 FLC 水平之間的差異（絕對增加必須>10 mg/dL） • 僅限在沒有可測量之血清及尿液 M 蛋白水平且沒有可藉由 FLC 水平測量之疾病的對象中，骨髓 PC 百分比（絕對百分比必須>10%） • 骨髓漿細胞百分比：絕對百分比必須>10% • 新的骨病變或軟組織漿細胞瘤之明確發展或現有的骨病變或軟組織漿細胞瘤之明確增加 • 只能歸因於 PC 增生性病症的高血鈣症之發展（校正後血清鈣>11.5 mg/dL）
EBMT =歐洲血液及骨髓移植小組(European Group for Blood and Marrow Transplantation)；FLC =游離輕鏈；PC =漿細胞	

【1663】 本文提供用於治療、預防對象的多發性骨髓瘤、或降低其風險之方法，其包含投予本揭露之各種組成物，該等組成物可用於將本揭露之多發性骨髓瘤新抗原引入對象中，例如本揭露之多核苷酸、異源多核苷酸、多肽、異源多肽、載體、重組病毒、及疫苗可用於治療對象的多發性骨髓瘤。此外，結合本揭露之多發性骨髓瘤新抗原的蛋白質分子可用於本揭露之方法中。

【1664】 本揭露提供用於在對象中誘發免疫反應之方法，其包含投予本揭露之各種組成物，該等組成物可用於將本揭露之多發性骨髓瘤癌症新抗原引入該對象中，例如本揭露之多核苷酸、異源多核苷酸、多肽、異源多肽、載體、重組病毒、及疫苗。

【1665】 在一些實施例中，本文中所識別出之多發性骨髓瘤新抗原係以至少約1%或更高、約2%或更高、約3%或更高、約4%或更高、約5%或更高、約6%或更高、約7%或更高、約8%或更高、約9%或更高、約10%或更高、約11%或更高、約12%或更高、約13%或更高、約14%或更高、約15%或更高、約16%或更高、約17%或更高、約18%或更高、約19%或更高、約20%或更高、約21%或更高、約22%或更高、約23%或更高、約24%或更高、約25%或更高、約26%或更高、約27%或更高、約28%或更高、約29%或更高、約30%或更高、約35%或更高、約40%或更高、約45%或更高、約50%或更高、約55%或更高、約60%或更高、約65%或更高、或約70%或更高之頻率存在於患有多發性骨髓瘤之對象群體中。

【1666】 在一些實施例中，治療、預防對象的多發性骨髓瘤癌症、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含向有需要之對象投予本文所揭示之組成物中之任一者，且其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

【1667】 在一些實施例中，誘發免疫反應之方法包含向有需要之對象投予本文所揭示之組成物中之任一者，且其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

【1668】 在本文所揭示之方法之任一者中，向對象投予之組成物可包含選自腺病毒、α病毒、痘病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒之重組病毒，或者可包含自我複製RNA分子、或其組合。

【1669】 在一些實施例中，重組病毒包含本揭露之多發性骨髓瘤癌症新抗原，例如本揭露之多核苷酸、異源多核苷酸、多肽、異源多肽、及載體。

【1670】 在一些實施例中，病毒或重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20、及其組合。

【1671】 在一些實施例中，疫苗包含本揭露之rAd26。

【1672】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rMVA。

【1673】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rGAd。

【1674】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rGAd20。

【1675】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rCh20。

【1676】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rAd26及本揭露之rMVA。

【1677】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之rGAd20及本揭露之rMVA。

【1678】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之自我複製RNA分子及本揭露之rMVA。

【1679】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之異源多肽。

【1680】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之異源多核苷酸。

【1681】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之多核苷酸。

【1682】 在一些實施例中，組成物包含本揭露之多肽。

第二投予

【1683】　在一些實施例中，在本文中揭示之方法包含一或多次投予本揭露所提供之組成物。例如，方法包含第一投予、及隨後的第二投予，且在兩次投予之間相隔一段時間。

【1684】　在一些實施例中，第一投予及第二投予可包含相同或不同組成物。例如，第一投予可包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼本揭露之多肽中之任一者、或其組合的多核苷酸。在一些實施例中，第二投予可包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼本揭露之多肽中之任一者、或其組合的多核苷酸。

【1685】　在一些實施例中，第一投予及第二投予在對象的壽命期間投予一次。在一些實施例中，第一投予及第二投予在對象的壽命期間投予二或更多次。

【1686】　在一些實施例中，介於第一投予與第二投予之間的該段時間係約1週至約2週、約1週至約4週、約1週至約6週、約1週至約8週、約1週至約12週、約1週至約20週、約1週至約24週、或約1週至約52週。

【1687】　在一些實施例中，介於第一投予與第二投予之間的該段時間係約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週、約12週、約13週、約14週、約15週、約16週、約17週、約18週、約19週、約20週、約21週、約22週、約23週、約24週、約25週、約26週、約27週、約28

週、約29週、約30週、約31週、約32週、約33週、約34週、約35週、約36週、約37週、約38週、約39週、約40週、約41週、約42週、約43週、約44週、約45週、約46週、約47週、約48週、約49週、約50週、約51週、或約52週。

【1688】 在一些實施例中，介於第一投予與第二投予之間的該段時間係約2週。

【1689】 在一些實施例中，介於第一投予與第二投予之間的該段時間係約4週。

【1690】 在一些實施例中，第一投予及第二投予構成週期，且治療方案可包括二或更多個週期，各週期相隔約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、或約12個月。

【1691】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。該等實例意欲說明而非限制所揭露之實施例。在一些實施例中，第一投予及第二投予可包含**表2**中所提供之重組病毒或自我複製RNA分子（包含編碼一或多個本揭露之多肽、或其任何組合的多核苷酸）的任何組合。

〔**表 2**〕第一及第二投予中之重組病毒及自我複製 RNA 分子組成物

第一投予	**第二投予**
Ad26	MVA
Ad26	GAd20
Ad26	自我複製 RNA 分子
Ad26	Ad26
MVA	Ad26
MVA	GAd20

MVA	自我複製 RNA 分子
MVA	MVA
GAd20	Ad26
GAd20	MVA
GAd20	自我複製 RNA 分子
GAd20	GAd20
自我複製 RNA 分子	Ad26
自我複製 RNA 分子	MVA
自我複製 RNA 分子	GAd20
自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子

【1692】 在一些實施例中，第一投予及第二投予可包含編碼本揭露之任何多肽或其組合的多核苷酸。在一些實施例中，第一投予及第二投予可包含編碼任何選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。在一些實施例中，第一投予及第二投予可包含多核苷酸，該多核苷酸編碼本揭露之任何多肽的二或更多個銜接重複序列。

【1693】 在一些實施例中，第一及第二投予可包含不同之重組病毒。

【1694】 在一些實施例中，第一及第二投予包含重組病毒，該重組病毒包含編碼不同胺基酸序列之多肽的多核苷酸。

【1695】 在一些實施例中，一種誘發免疫反應之方法或一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含治療週期，其中各週期包含：

【1696】 第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之多肽或其組合的多核苷酸，其中該病毒或重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20；及

【1697】 第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼本揭露之任何多肽或其組合的多核苷酸，其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20。

第三投予

【1698】 在一些實施例中，在本文中揭示之方法之任一者可進一步包含第三投予。例如，方法可包含第一投予、第二投予、及隨後的第三投予，且在各次投予之間相隔一段時間。

【1699】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、及第三投予可包含相同或不同組成物。例如，第一投予可包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼該組成物之多肽中之任一者或其組合的多核苷酸。在一些實施例中，第二投予可包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製

RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼該組成物之多肽中之任一者或其組合的多核苷酸。在一些實施例中，第三投予可包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼該組成物之多肽中之任一者或其組合的多核苷酸。

【1700】　在一些實施例中，第一投予、第二投予、及第三投予包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。

【1701】　在一些實施例中，第一、第二、或第三投予包含多核苷酸，該多核苷酸編碼本揭露之任何多肽的二或更多個銜接重複序列。

【1702】　在一些實施例中，第一、第二、或第三投予可包含不同之重組病毒。

【1703】 在一些實施例中，第一、第二、或第三投予可包含重組病毒，該重組病毒包含編碼不同胺基酸序列之多肽的多核苷酸。

【1704】 例如，第一投予可包含編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。在一些實施例中，第二投予可包含編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。在一些實施例中，第三投予可包含編碼一

或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。

【1705】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、及第三投予在對象的壽命期間投予一次。在一些實施例中，第一、第二、及第三投予在對象的壽命期間投予二或更多次。

【1706】 在一些實施例中，介於第二投予與第三投予之間的該段時間係約1週至約2週、約1週至約4週、約1週至約6週、約1週至約8週、約1週至約12週、約1週至約20週、約1週至約24週、或約1週至約52週。

【1707】 在一些實施例中，介於第二投予與第三投予之間的該段時間係約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週、約12週、約13週、約14週、約15週、約16週、約17週、約18週、約19週、約20週、約21週、約22週、約23週、約24週、約25週、約26週、約27週、約28週、約29週、約30週、約31週、約32週、約33週、約34週、約35週、約36週、

約37週、約38週、約39週、約40週、約41週、約42週、約43週、約44週、約45週、約46週、約47週、約48週、約49週、約50週、約51週、或約52週。

【1708】 在一些實施例中，介於第二投予與第三投予之間的該段時間係約6週。

【1709】 在一些實施例中，介於第二投予與第三投予之間的該段時間係約8週。

【1710】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、及第三投予一起構成週期，且治療方案可包括二或更多個週期，各週期相隔約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、或約12個月。

【1711】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。用於本文所揭示之方法的第一、第二、及第三投予可包含**表3**中所提供之表位及組成物的任何組合。

〔**表 3**〕第一、第二、及第三投予中之重組病毒及自我複製 RNA 分子組成物

第一投予	**第二投予**	**第三投予**
Ad26	Ad26	Ad26
Ad26	Ad26	MVA
Ad26	Ad26	GAd20
Ad26	Ad26	自我複製 RNA 分子
Ad26	MVA	Ad26
Ad26	MVA	MVA
Ad26	MVA	GAd20
Ad26	MVA	自我複製 RNA 分子
Ad26	GAd20	Ad26
Ad26	GAd20	MVA

Ad26	GAd20	GAd20
Ad26	GAd20	自我複製 RNA 分子
Ad26	自我複製 RNA 分子	Ad26
Ad26	自我複製 RNA 分子	MVA
Ad26	自我複製 RNA 分子	GAd20
Ad26	自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子
MVA	Ad26	Ad26
MVA	Ad26	MVA
MVA	Ad26	GAd20
MVA	Ad26	自我複製 RNA 分子
MVA	MVA	Ad26
MVA	MVA	MVA
MVA	MVA	GAd20
MVA	MVA	自我複製 RNA 分子
MVA	GAd20	Ad26
MVA	GAd20	MVA
MVA	GAd20	GAd20
MVA	GAd20	自我複製 RNA 分子
MVA	自我複製 RNA 分子	Ad26
MVA	自我複製 RNA 分子	MVA
MVA	自我複製 RNA 分子	GAd20
MVA	自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子
GAd20	Ad26	Ad26
GAd20	Ad26	MVA
GAd20	Ad26	GAd20
GAd20	Ad26	自我複製 RNA 分子
GAd20	MVA	Ad26
GAd20	MVA	MVA
GAd20	MVA	GAd20
GAd20	MVA	自我複製 RNA 分子
GAd20	GAd20	Ad26
GAd20	GAd20	MVA
GAd20	GAd20	GAd20
GAd20	GAd20	自我複製 RNA 分子

GAd20	自我複製 RNA 分子	Ad26
GAd20	自我複製 RNA 分子	MVA
GAd20	自我複製 RNA 分子	GAd20
GAd20	自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子
自我複製 RNA 分子	Ad26	Ad26
自我複製 RNA 分子	Ad26	MVA
自我複製 RNA 分子	Ad26	GAd20
自我複製 RNA 分子	Ad26	自我複製 RNA 分子
自我複製 RNA 分子	MVA	Ad26
自我複製 RNA 分子	MVA	MVA
自我複製 RNA 分子	MVA	GAd20
自我複製 RNA 分子	MVA	自我複製 RNA 分子
自我複製 RNA 分子	GAd20	Ad26
自我複製 RNA 分子	GAd20	MVA
自我複製 RNA 分子	GAd20	GAd20
自我複製 RNA 分子	GAd20	自我複製 RNA 分子
自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子	Ad26
自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子	MVA
自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子	GAd20
自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子	自我複製 RNA 分子

【1712】 在一些實施例中，一種誘發免疫反應之方法或一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含治療週期，其中各週期包含：

第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製 RNA 分子，該重組病毒或自我複製 RNA 分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自 Ad26、MVA、GAd20；及

第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20；及

第三投予，其包含第三組成物，該第三組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20。

第四投予

【1713】 在一些實施例中，在本文中揭示之方法之任一者可進一步包含第四投予。例如，方法可包含第一投予、第二投予、第三投予、及第四投予，且在各次投予之間相隔一段時間。在一些實施例中，第一投予、第二投予、第三投予、及第四投予可包含相同或不同組成物。

【1714】 例如，第四投予可包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子編碼一或多個本揭露之多肽。

【1715】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、第三投予、及第四投予包含組成物，該組成物包含選自Ad26、GAd20、或MVA之重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、

163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、及421、及其組合。

【1716】 在一些實施例中，第一、第二、第三、或第四投予包含多核苷酸，該多核苷酸編碼本揭露之任何多肽的二或更多個銜接重複序列。

【1717】 在一些實施例中，第一、第二、第三、或第四投予可包含不同之重組病毒。

【1718】 在一些實施例中，第一、第二、第三、或第四投予可包含重組病毒，該重組病毒包含編碼不同胺基酸序列之多肽的多核苷酸。

【1719】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、第三投予、及第四投予在對象的壽命期間投予一次。在一些實施例中，第一、第二、第三、及第四投予在對象的壽命期間投予二或更多次。

【1720】 在一些實施例中，介於第三投予與第四投予之間的該段時間係約1週至約2週、約1週至約4週、約1週至約6週、約1週至約8週、約1週至約12週、約1週至約20週、約1週至約24週、或約1週至約52週。

【1721】 在一些實施例中，介於第三投予與第四投予之間的該段時間係約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週、約12週、約13週、約14週、約15週、約16週、約17週、約18週、約19週、約20週、約21週、約22週、約23週、約24週、約25週、約26週、約27週、約28週、約29週、約30週、約31週、約32週、約33週、約34週、約35週、約36週、

約37週、約38週、約39週、約40週、約41週、約42週、約43週、約44週、約45週、約46週、約47週、約48週、約49週、約50週、約51週、或約52週。

【1722】 在一些實施例中，介於第三投予與第四投予之間的該段時間係約4週。

【1723】 在一些實施例中，介於第三投予與第四投予之間的該段時間係約8週。

【1724】 在一些實施例中，第一投予、第二投予、第三投予、及第四投予一起構成週期，且治療方案可包括二或更多個週期，各週期相隔約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、或約12個月。

【1725】 在一些實施例中，一種誘發免疫反應之方法或一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含治療週期，其中各週期包含：

第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20；及

第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20；及

第三投予，其包含第三組成物，該第三組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個本揭露之

多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自 Ad26、MVA、GAd20、或自我複製 RNA 分子；及

第四投予，其包含第四組成物，該第四組成物包含重組病毒或自我複製 RNA 分子，該重組病毒或自我複製 RNA 分子包含編碼一或多個本揭露之多肽的多核苷酸，其中該重組病毒係選自 Ad26、MVA、GAd20。

維持投予

【1726】 在一些實施例中，方法進一步包含在治療週期期間以規律間隔向對象投予組成物，且即使在治療週期已結束之後仍可持續。例如，可在治療方案期間每個月向對象投予組成物，且可持續額外6個月。在一些實施例中，組成物可在二個治療週期之間投予。在一些實施例中，組成物可為本文所揭示之組成物中之任一者，諸如包含載體之組成物，該載體係選自Ad26載體、GAd20載體、MVA載體、或自我複製RNA分子且編碼表位序列。

投予劑量及途徑

【1727】 本揭露之組成物可藉由各種途徑投予至對象，諸如皮下、局部、口服、及肌內。組成物之投予可以口服或腸胃外方式達成。腸胃外遞送之方法包括局部、動脈內（直接遞送至組織）、肌內、皮內、皮下、髓內、鞘內、室內(intraventricular)、靜脈內、腹膜內、或鼻內投予。本揭露之目的亦在於提供適用於疾病預防及治療方法之局部、口服、全身性、及腸胃外配方。

【1728】 在一些實施例中，疫苗組成物之肌內投予可藉由使用針頭達成。替代方式係使用無針頭注射裝置來投予組成物（使用例如Biojector(TM)）或含有疫苗之凍乾粉末。

【1729】 針對靜脈內、皮膚、或皮下注射、或在病痛部位之注射，疫苗組成物可呈腸胃外可接受水溶液之形式，其係無熱原(pyrogen)的且具有合適pH、等滲性、及穩定性。所屬技術領域中具有通常知識者有充份能力使用例如等滲媒劑來製備合適溶液，等滲媒劑諸如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、乳酸林格氏注射液(Lactated Ringer's Injection)。可視需要包括防腐劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑、及/或其他添加劑。亦可採用緩釋配方。

【1730】 一般而言，投予將具有疾病預防目的，以在多發性骨髓瘤癌症之症狀出現前對多發性骨髓瘤新抗原產生免疫反應。

【1731】 本揭露之組成物係投予至對象，從而在對象中產生免疫反應。將能夠誘發可偵測免疫反應之疫苗量定義為「免疫有效劑量(immunologically effective dose)」。本揭露之組成物可誘發體液以及細胞介導之免疫反應。在典型實施例中，免疫反應係保護性免疫反應。

【1732】 在一些實施例中，治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含向該對象投予治療有效量的一或多種本揭露之疫苗。

【1733】 在一些實施例中，治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含向該對象投予治療有效量的一或多種本揭露之組成物。

【1734】 在一些實施例中，在對象中產生免疫反應之方法包含向該對象投予免疫治療有效量的一或多種本揭露之組成物。

【1735】 在一些實施例中，治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法包含向該對象投予治療有效量的疫苗或組成物，該疫苗或組成物包含編碼一或多個下列之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，藉以治療、預防該對象的該多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作，其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

【1736】 在本文所揭示之方法之任一者中，向對象投予之組成物可包含選自腺病毒、α病毒、痘病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒之重組病毒，或者可包含自我複製RNA分子、或其組合。在一些實施例中，對象疑似患有或疑似發展多發性骨髓瘤。

【1737】 實際投予量（及投予速率與時程）將取決於要治療者之本質及嚴重性。治療之處方（例如，對於劑量之決定等）係屬於全科醫師及其他醫學

醫生之責任，且一般會考量所要治療之病症、個別患者之病況、遞送部位、投予方法、及醫師所知之其他因素。

【1738】 在一些實施例中，包含重組腺病毒之組成物係以每劑約1×10^4 IFU（感染單位）至約1×10^{12} IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^{11} IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^{10} IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^9 IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^8 IFU、或每劑約1×10^4 IFU至約1×10^6 IFU的劑量投予。

【1739】 在一些實施例中，包含重組腺病毒之組成物係以每劑約1×10^6個VP（病毒顆粒）至約1×10^{14}個VP、每劑約1×10^6個VP至約1×10^{12}個VP、每劑約1×10^6個VP至約1×10^{10}個VP、每劑約1×10^6個VP至約1×10^8個VP、或每劑約1×10^6個VP至約1×10^7個VP的劑量投予。

【1740】 在一些實施例中，包含重組Ad26病毒之組成物係以每劑約1×10^{10} IFU投予。在一些實施例中，包含重組Ad26病毒之組成物係以每劑約1×10^{11} IFU投予。在一些實施例中，包含重組Ad26病毒之組成物係以每劑約1×10^{10}個VP投予。在一些實施例中，包含重組Ad26病毒之組成物係以每劑約1×10^{11}個VP投予。

【1741】 在一些實施例中，包含重組GAd20病毒之組成物係以每劑約1×10^8 IFU投予。在一些實施例中，包含重組GAd20病毒之組成物係以每劑約1×10^{10} IFU投予。在一些實施例中，包含重組GAd20病毒之組成物係以每劑約1×10^{10}個VP投予。在一些實施例中，包含重組GAd20病毒之組成物係以每劑約1×10^{11}個VP投予。

【1742】 在一些實施例中，包含重組痘病毒之組成物係以每劑約1×10^4 IFU（感染單位）至約1×10^{12} IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^{11} IFU、每劑約

1×10^4 IFU至約1×10^{10} IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^9 IFU、每劑約1×10^4 IFU至約1×10^8 IFU、或每劑約1×10^4 IFU至約1×10^6 IFU的劑量投予。

【1743】 在一些實施例中，包含重組MVA病毒之組成物係以每劑約1×10^8 IFU投予。在一些實施例中，包含重組MVA病毒之組成物係以每劑約1×10^{10} IFU投予。

【1744】 在一些實施例中，包含自我複製RNA分子之組成物係以約1微克至約100微克、約1微克至約90微克、約1微克至約80微克、約1微克至約70微克、約1微克至約60微克、約1微克至約50微克、約1微克至約40微克、約1微克至約30微克、約1微克至約20微克、約1微克至約10微克、或約1微克至約5微克的自我複製RNA分子之劑量投予。

【1745】 在一個例示性方案中，包含腺病毒之組成物係以範圍在約100 μL至約10 ml（含有約10^4至10^{12}個病毒顆粒/ml之濃度）之間的體積投予（例如，肌內）。腺病毒載體可以範圍在0.25與1.0 ml之間的體積投予，諸如以0.5 ml之體積。

【1746】 腺病毒可在一次投予期間以約10^9至約10^{12}個病毒顆粒(vp)之量投予至人類對象，更一般而言以約10^{10}至約10^{12}個vp之量。

【1747】 在一個例示性方案中，包含本揭露之rMVA病毒的組成物係以範圍在約100 μL至約10 ml之間的體積的鹽水溶液投予（例如，肌內），該鹽水溶液含有約1×10^7 $TCID_{50}$至1×10^9 $TCID_{50}$（50%組織培養感染劑量(Tissue Culture Infective Dose)）或Inf.U.（感染單位）之劑量。rMVA病毒可以範圍在0.25與1.0 ml之間的體積投予。組成物可在投予初免組成物後數週或數月投予二或更多次，例如在第一組成物之第一投予後約1或2週、或3週、或4週、或6週、或8

週、或12週、或16週、或20週、或24週、或28週、或32週、或一至二年。組成物之額外投予可在加強步驟(b)後6週至5年投予，諸如在初次加強接種後6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25週、或7、8、9、10、11、或12個月、或2、3、4、或5年。可選地，進一步投予步驟(c)可視需要重複一或多次。

組合療法

【1748】 本揭露之疫苗及組成物可與至少一種用於治療多發性骨髓瘤之額外癌症治療劑組合使用。

【1749】 額外癌症治療劑可係化學治療劑、免疫調節劑、皮質類固醇、放射療法、標靶療法、高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)、檢查點抑制劑、抗生素、免疫刺激劑、或細胞療法、或手術、或其任何組合。

【1750】 例示性化學治療劑係蛋白酶體抑制劑；烷化劑；微管抑制劑；亞硝基脲(nitrosourea)；抗癌抗代謝藥；抗腫瘤抗生素；植物生物鹼；紫杉烷(taxane)；荷爾蒙劑(hormonal agent)；及其他藥劑，諸如白消安(busulfan)、鉑化合物（例如，卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)）、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴仁(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽(mechlorethamine hydrochloride)、美法侖(melphalan)、丙卡巴肼(procarbazine)、噻替哌(thiotepa)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、5-氟尿嘧啶、6-巯嘌呤、卡培他濱(capecitabine)、胞嘧啶阿拉伯醣(cytosine arabinoside)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、胺甲喋呤(methotrexate)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、放線菌素

(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、及米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、紫杉醇(paclitaxel)、及歐洲紫杉醇(docetaxel)。

【1751】 在一些實施例中，化學治療劑係蛋白酶體抑制劑。

【1752】 在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係硼替佐米、卡非佐米、馬瑞佐米(marizomib)、或伊沙佐米、或其任何組合。

【1753】 在一些實施例中，化學治療劑係烷化劑。

【1754】 「烷化劑(alkylating agent)」係指DNA烷化劑家族，包括環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖、或亞硝基脲。環磷醯胺係以商品名稱Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商品名稱Holoxan™銷售。美法侖係以商品名稱ALKERAN®銷售。亞硝基脲包括卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、及司莫司汀(semustine)。卡莫司汀係以商品名稱BiCNU®銷售。洛莫司汀係以商品名稱GLEOSTINE®銷售。

【1755】 在一些實施例中，烷化劑係美法侖、環磷醯胺、異環磷醯胺、或亞硝基脲、或其任何組合。

【1756】 在一些實施例中，化學治療劑係微管抑制劑。

【1757】 「微管抑制劑(microtubule inhibitor)」(MTI)係指微管去穩定化合物及微管聚合抑制劑，包括紫杉烷(taxane)（諸如紫杉醇及歐洲紫杉醇）、長春花生物鹼(vinca alkaloid)（諸如長春鹼或長春鹼硫酸鹽、長春新鹼或長春新鹼硫酸鹽、及長春瑞濱）。紫杉醇係以商品名稱TAXOL®銷售。歐洲紫杉醇係以商品名稱TAXOTERE®銷售。長春鹼硫酸鹽係以商品名稱Vinblastin R.P™銷

售。長春新鹼硫酸鹽係以商品名稱Farmistin™銷售。長春瑞濱係以商品名稱NAVELBINE®銷售。

【1758】 在一些實施例中，微管抑制劑係紫杉烷、或長春花生物鹼、或其任何組合。

【1759】 在一些實施例中，長春花生物鹼係長春新鹼。

【1760】 在一些實施例中，化學治療劑係抗癌抗代謝藥。

【1761】 「抗癌抗代謝藥(antineoplastic antimetabolite)」包括但不限於5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱、吉西他濱、DNA去甲基化合物（諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine)）、胺甲喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)、及葉酸拮抗劑（諸如培美曲塞(pemetrexed)）。卡培他濱係以商品名稱XELODA®銷售。吉西他濱係以商品名稱GEMZAR®銷售。

【1762】 例示性免疫調節劑包括麩胺酸衍生物。

【1763】 「麩胺酸衍生物(glutamic acid derivative)」係指屬於麩胺酸衍生物之免疫調節藥物，諸如來那度胺(lenalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、及泊馬度胺(pomalidomide)。來那度胺係以商品名稱REVLIMID®銷售。沙利度胺係以商品名稱THALOMID®銷售。泊馬度胺係以商品名稱POMALYST®銷售。

【1764】 在一些實施例中，麩胺酸衍生物係來那度胺、泊馬度胺、或沙利度胺、或其任何組合。

【1765】 例示性皮質類固醇包括地塞米松(dexamethasone)、或強體松(prednisone)、或其任何組合。

【1766】 可使用各種方法施用放射療法，包括體外射線療法、體內放射療法、植入放射、立體定位放射手術、全身放射療法、放射療法、及永久或暫

時的組織間近接治療(interstitial brachytherapy)。體外射線療法涉及三維順形放射療法(three-dimensional, conformal radiation therapy)（其中放射場經設計）、局部放射（例如指向預選目標或器官的放射）、或聚焦放射。聚焦放射可選自立體定位放射手術、分次立體定位放射手術、或強度調控放射療法。聚焦放射可具有作為放射源的粒子束（質子）、鈷-60（光子）線性加速器（x射線）（參見例如WO 2012/177624）。「近接治療(brachytherapy)」係指藉由在腫瘤或其他增生組織疾病部位或其附近插入體內的空間受限放射性物質(spatially confined radioactive materia)遞送的放射療法，且包括暴露於放射性同位素（例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、及Lu之放射性同位素）。用作細胞調節劑的合適放射源包括固體及流體。放射源可以是放射性核種，例如作為固體源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、作為固體源的I-125、或發射光子、β粒子、γ輻射、或其他治療射線的其他放射性核種。該放射性物質亦可為由任何放射性核種溶液（例如I-125或I-131的溶液）製成的流體，或者可使用含固體放射性核種（例如Au-198、Y-90）之小顆粒的合適流體的漿料來產生放射性流體。放射性核種可被包含在凝膠或放射性微球中。

【1767】　標靶療法包括但不限於抗CD38抗體（例如，達拉單抗(daratumumab)及埃羅妥珠單抗(elotuzumab)）、抗BCMA抗體或CAR-T、抗GPRC5D抗體或CAR-T、及抗SLAMF7抗體（例如，埃羅妥珠單抗）。

【1768】　幹細胞移植(SCT)可係自體SCT (ASCT)、同種異體SCT、或同系(syngeneic) SCT。在一些實施例中，SCT係ASCT。

【1769】　在一些實施例中，額外治療劑包含硼替佐米及地塞米松。

【1770】 在一些實施例中，硼替佐米係以約1.3 mg/m^{2}之劑量投予，而地塞米松係以約20 mg之劑量投予。

【1771】 在一些實施例中，額外治療劑包含來那度胺及地塞米松。

【1772】 在一些實施例中，來那度胺係以約25 mg之劑量投予，而地塞米松係以介於約20 mg與約40 mg之間之劑量投予。

【1773】 在一些實施例中，額外治療劑包含泊馬度胺及地塞米松。

【1774】 在一些實施例中，泊馬度胺係以約25 mg之劑量投予，而地塞米松係以介於約20 mg與約40 mg之間之劑量投予。

【1775】 在一些實施例中，額外治療劑包含硼替佐米、美法侖、及強體松。

【1776】 在一些實施例中，硼替佐米係以約1.3 mg/m^{2}之劑量投予，美法侖係以約9 mg/m^{2}之劑量投予，而強體松係以約60 mg/m^{2}之劑量投予。

【1777】 在一些實施例中，額外治療劑包含硼替佐米、沙利度胺、及地塞米松。

【1778】 在一些實施例中，硼替佐米係以約1.3 mg/m^{2}之劑量投予，沙利度胺係以約25 mg之劑量投予，而地塞米松係以約介於約20 mg與約40 mg之間之劑量投予。

【1779】 在一些實施例中，對象適宜進行高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)。

【1780】 「高劑量化學療法(high dose chemotherapy, HDC)」及「自體幹細胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)」係指新診斷多發性骨髓瘤之對象的治療，且該對象被認為是合適的（例如，對象是「適宜的(eligible)」）。

患有一或多種可能對HDC及ASCT具有負面影響之共病的年齡65歲以下之對象或年齡超過65歲之對象通常不被視為適宜進行HDC及ASCT，因為其身體狀態虛弱而會增加死亡及移植相關併發症之風險（例如，對象係「不適宜的(ineligible)」）。例示性共病係腎功能異常。例示性HDC方案係美法侖（劑量為200 mg/m^{2}身體表面積，並基於年齡及腎功能進行劑量減少），環磷醯胺及美法侖，卡莫司汀、依託泊苷(etoposide)、阿糖胞苷(cytarabine)、及美法侖(BEAM)，高劑量艾達黴素、環磷醯胺、噻替哌、白消安、及環磷醯胺，白消安及美法侖，及高劑量來那度胺(Mahajan *et al., Ther Adv Hematol* 9:123-133, 2018)。環磷醯胺係以商品名稱Cyclostin™銷售。美法侖係以商品名稱ALKERAN®銷售。卡莫司汀係以商品名稱BiCNU®銷售。依託泊苷係以商品名稱VEPESID®銷售。阿糖胞苷係以商品名稱CYTOSAR-U®銷售。艾達黴素係以商品名稱IDAMYCIN®銷售。噻替哌係以商品名稱THIOPLEX®銷售。來那度胺係以商品名稱REVLIMID®銷售。

【1781】　在一些實施例中，SCT係自體SCT (ASCT)、同種異體SCT、或同系SCT。

【1782】　在一些實施例中，SCT係ASCT。

【1783】　在一些實施例中，HDC係美法侖。

【1784】　例示性檢查點抑制劑係下列之拮抗劑：PD-1、PD-L1、PD-L2、VISTA、BTNL2、B7-H3、B7-H4、HVEM、HHLA2、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、BTLA、CD160、CEACAM-1、LAIR1、TGFβ、IL-10、Siglec家族蛋白、KIR、CD96、TIGIT、NKG2A、CD112、CD47、SIRPA、或CD244。「拮抗劑」係指當與細胞蛋白質結合時，會抑制至少一種由該蛋白質的天然配體所

誘發的反應或活性的分子。當該至少一種反應或活性比起在不存在該拮抗劑的情況下所抑制的該至少一種反應或活性（例如陰性對照）被抑制多出至少約30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%，或當與不存在該拮抗劑時的抑制相比，該抑制係統計顯著的，則該分子係拮抗劑。拮抗劑可以是抗體、可溶性配體、小分子、DNA或RNA，例如siRNA。檢查點抑制劑之例示性拮抗劑係描述於美國專利公開號2017/0121409。

【1785】　在一些實施例中，一或多種本揭露之疫苗或組成物係與下列組合投予：CTLA-4抗體、CTLA4配體、PD-1軸抑制劑、PD-L1軸抑制劑、TLR促效劑、CD40促效劑、OX40促效劑、羥脲、魯索替尼(ruxolitinib)、菲達替尼(fedratinib)、41BB促效劑、aa CD28促效劑、STING促效劑、RIG-I促效劑、TCR-T療法、CAR-T療法、FLT3配體、硫酸鋁、BTK抑制劑、CD38抗體、CDK抑制劑、CD33抗體、CD37抗體、CD25抗體、GM-CSF抑制劑、IL-2、IL-15、IL-7、CD3重定向分子、普馬利米(pomalimib)、IFNγ、IFNα、TNFα、VEGF抗體、CD70抗體、CD27抗體、BCMA抗體、或GPRC5D抗體、或其任何組合。

【1786】　在一些實施例中，檢查點抑制劑係伊匹單抗(ipilimumab)、塞特瑞利單抗(cetrelimab)、派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、信迪利單抗(sintilimab)、賽米單抗(cemiplimab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、多斯利單抗(dostralimab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、普哥利單抗(prolgolimab)、AK-105、HLX-10、巴斯特利單抗(balstilimab)、MEDI-0680、HX-008、GLS-010、BI-754091、

杰諾單抗(genolimzumab)、AK-104、MGA-012、F-520、609A、LY-3434172、AMG-404、SL-279252、SCT-I10A、RO-7121661、ICTCAR-014、MEDI-5752、CS-1003、XmAb-23104、Sym-021、LZM-009、hAB21、BAT-1306、MGD-019、JTX-4014、布地哥利單抗(budigalimab)、XmAb-20717、AK-103、MGD-013、IBI-318、薩善利單抗(sasanlimab)、CC-90006、阿維單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、CS-1001、濱他福α (bintrafusp alpha)、恩弗利單抗(envafolimab)、CX-072、GEN-1046、GS-4224、KL-A167、BGB-A333、SHR-1316、CBT-502、IL-103、KN-046、ZKAB-001、CA-170、TG_1501、LP-002、INCB-86550、ADG-104、SHR-1701、BCD-135、IMC-001、MSB-2311、FPT-155、FAZ-053、HLX-20、艾達普利單抗(iodapolimab)、FS-118、BMS-986189、AK-106、MCLA-145、IBI-318、或CK-301、或其任何組合。

【1787】 在一些實施例中，一或多種本揭露之疫苗或組成物係與下列組合投予：伊匹單抗(ipilimumab)、塞特瑞利單抗(cetrelimab)、派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、信迪利單抗(sintilimab)、賽米單抗(cemiplimab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、多斯利單抗(dostralimab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、普哥利單抗(prolgolimab)、巴斯特利單抗(balstilimab)、布地哥利單抗(budigalimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、阿維單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、恩弗利單抗(envafolimab)、或艾達普利單抗(iodapolimab)、或其任何組合。

【1788】 在一些實施例中，一或多種本揭露之疫苗或組成物係與下列組合投予：CTLA-4抗體、CTLA4配體、PD-1軸抑制劑、PD-L1軸抑制劑、TLR促效劑、CD40促效劑、OX40促效劑、羥脲、魯索替尼、菲達替尼、41BB促效劑、aa CD28促效劑、STING促效劑、RIG-I促效劑、TCR-T療法、CAR-T療法、FLT3配體、硫酸鋁、BTK抑制劑、CD38抗體、CDK抑制劑、CD33抗體、CD37抗體、CD25抗體、GM-CSF抑制劑、IL-2、IL-15、IL-7、CD3重定向分子、普馬利米、IFNγ、IFNα、TNFα、VEGF抗體、CD70抗體、CD27抗體、BCMA抗體、或GPRC5D抗體、或其任何組合。

【1789】 在一些實施例中，第二治療劑可與第一投予之第一組成物、或第二投予之第二組成物、或第三投予之第三組成物、或第四投予之第四組成物組合投予。

【1790】 在一些實施例中，抗CTLA-4抗體係與本揭露之組成物的第一、或第二、或第三、或第四投予中之任一者組合。

【1791】 在一些實施例中，抗PD-1或抗PD-L1抗體係與本揭露之組成物的第一、或第二、或第三、或第四投予中之任一者組合。

【1792】 在一些實施例中，檢查點抑制劑係以約0.5至約5 mg/kg、約5至約10 mg/kg、約10至約15 mg/kg、約15至約20 mg/kg、約20至約25 mg/kg、約20至約50 mg/kg、約25至約50 mg/kg、約50至約75 mg/kg、約50至約100 mg/kg、約75至約100 mg/kg、約100至約125 mg/kg、約125至約150 mg/kg、約150至約175 mg/kg、約175至約200 mg/kg、約200至約225 mg/kg、約225至約250 mg/kg、或約250至約300 mg/kg之劑量投予。

實例

【1793】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。該等實例意欲說明而非限制所揭露之實施例。

實例 1：藉由生物資訊學識別新抗原

【1794】 開發計算架構以藉由生物資訊學手段分析各種多發性骨髓瘤RNA-seq資料集，從而識別出基因融合事件所導致之常見多發性骨髓瘤新抗原，該等基因融合事件導致新穎肽序列產生、內含子保留(intron retention)、選擇性剪接變體、及發育靜默基因(developmentally silenced gene)之異常表現、或點突變。

【1795】 所查詢之資料集係：

- 基因型-組織表現聯盟(Genotype-Tissue Expression (GTEx) Consortium)。此資料集涵蓋來自 49 個正常組織之 6137 個 RNA-seq 資料集，且係用於評估正常組織中之多發性骨髓瘤新抗原候選者的頻率。
- 免疫細胞類型特異性 RNA-seq 資料集。此內部研究包含獲自 20 種免疫細胞類型（T 細胞、B 細胞、NK 細胞、及骨髓細胞類型）之 110 個 RNA-seq 資料集，其來自五位健康捐贈者。
- MMRF CoMMpass 研究(https://themmrf.org/we-are-curing-multiple-myeloma/mmrf-commpass-study/)。此研究涵蓋獲自新診斷多發性骨髓瘤患者之 807 個 RNA-seq 資料集。
- SMM 2001 研究。此研究包含獲自燜燃型多發性骨髓瘤患者之 130 個 RNA-seq 資料集。

- MMY3007 研究。此研究涵蓋獲自達拉單抗臨床試驗中所收案之患者的 586 個 RNA-seq 資料集。
- MMY3003-3004 研究。此研究涵蓋獲自達拉單抗臨床試驗中所收案之患者的 861 個 RNA-seq 資料集。

【1796】 RNA-seq資料集（MMRF及上述臨床試驗研究）中所包括之所有樣本係自患者骨髓抽吸物中富集得到的CD138+細胞。

【1797】 在分析前進行原始資料之品質控制(QC)。定序讀序(read)會先經過裁剪以移除Illumina的配接序列(adapter sequence)，並移除對應於人類tRNA及rRNA之讀序以進行下游分析。亦將讀序裁剪掉在任一端之低品質鹼基判讀(base call)（<10 Phred品質分數；指示鹼基有10分之1可能性是不正確的）。將小於25個鹼基對(bp)的經裁剪讀序自資料集中移除。此外，在QC步驟後考慮移除品質不佳的讀序：移除最大鹼基品質分數小於15之讀序、移除平均鹼基品質分數小於10之讀序、移除polyATCG率>80%之讀序、移除兩個讀序中有一個失敗之RNA序列。

【1798】 之後使用ArrayStudio ((https_//www_omicsoft_com/array-studio/)平台，將讀序對應於Human Genome Build 38。使用NCBI的Refseq基因模型（發布日期2017年6月6日）以將讀序對應於已知的人類基因體外顯子區(exonic region)。

基因融合事件之識別

【1799】 FusionMap演算法(Ge H et al., Bioinformatics. 2011 Jul 15; 27(14):1922-8.)係用於識別上述癌症資料集中之基因融合事件。FusionMap會基

於在定序讀序之中間區域中含有融合位置的讀序來偵測融合接合處(fusion junction)。接著從種子讀序之共有部分搜尋可能的融合接合處位置。FusionMap會基於擬融合庫(pseudo fusion library)建立參考指標，並將未對應潛在融合讀序與此擬參考比對。將此步驟期間所對應的讀序視為復原讀序(rescue read)。

【1800】 此演算法同時識別出嵌合通讀融合（如**圖1**中所示）及由染色體易位所導致之基因融合事件（如**圖2**中所示）。當符合下列標準時，便在RNA-seq資料集中調用基因融合事件：至少二個種子讀序在基因體中具有不同對應位置、至少四個種子及所復原之讀序支持融合接合處、及至少一個接合處橫跨讀序對(junction spanning read pair)。來自共有高序列相似性之基因對（異種同源物及蛋白質家族）的基因融合事件會在下游分析中略過。

【1801】 源自基因融合事件之共有新抗原係使用下列標準識別：基因融合事件在疾病群組中之發生率大於5%、使用寬鬆標準（至少2個種子讀序及一個接合處橫跨讀序）下基因融合事件在整個GTEx資料集中之發生率小於1%、及基因融合事件之發生率為<= 2個衍生自正常免疫細胞類型之RNA-seq資料集。來自基因A之開讀框（**圖1**及**圖2**）係用於獲得源自所識別出之新穎接合處的蛋白質序列。

剪接變體之識別

【1802】 開發客製生物資訊學程序以分析雙端(paired-end) RNA-seq資料，以識別出由選擇性剪接事件產生之潛在新抗原。利用所開發之程序，識別出具有選擇性5’或3’剪接位點之剪接變體、經保留之內含子、經排除之外顯子、新穎匣之選擇性終止或（多個）插入，如**圖3**中所示。該程序透過下列兩

個主要功能識別出不存在於NCBI的RefSeq基因模型中之剪接變體：1)新穎接合處之識別，此係基於比對缺口> 5個鹼基對且在缺口各側上有≥ 15個經比對鹼基對的定序讀序，此後稱為分離對應讀序(split-mapped read)。針對各RNA-seq資料集，如果新穎接合處受到至少5個分離對應讀序及一對接合處橫跨讀序配對，便調用該等新穎接合處。2)經比對讀序島之識別，此後稱為覆蓋島(coverage island)。**圖4**顯示該方法之草圖。

【1803】 為了評估各樣本中之信號雜訊比（其中基因體DNA及前mRNA係潛在的雜訊貢獻者），從200個高度表現之管家基因集中計算出兩個參數：

1. 內含子覆蓋深度(IDC)：所有管家基因內含子鹼基之第 90 百分位數覆蓋深度。如果特定區域之覆蓋低於此值，則將此出現處之第一個鹼基定義為覆蓋島邊界。
2. 內含子/外顯子覆蓋比率(IECR)：所有管家基因內含子之中位數內含子覆蓋與最鄰近上游外顯子之中位數覆蓋間之比率的第 90 百分位數。

使用下列標準來將各種剪接變體分類：

【1804】 選擇性3’/5’剪接位點識別：

- 新穎剪接位點邊界係以分離對應讀序界定
- 使用該剪接位點（如果適用）所產生之內含子區超過 IECR 且整個區域超過 IDC

【1805】 新穎匣識別：

- 在內含子區中以分離對應讀序所界定之兩個新穎剪接位點
- 這兩個剪接位點之間的區域超過 IECR 且整個區域超過 IDC

【1806】 內含子保留識別：

- 內含子區超過 IECR 且整個區域超過 IDC
- 至少 5 個讀序橫跨兩個內含子-外顯子邊界，且在該等邊界之各側有至少 15 bp 經比對

【1807】 選擇性終止識別：

- 3’邊界係界定為覆蓋島未落入典型外顯子(canonical exon) 3’端之 60 bp 內的邊緣
- 典型外顯子之 5’端與 3’邊界間之任何內含子區超過 IECR 且整個區域超過 IDC

【1808】 外顯子排除識別：

- 分離對應讀序所界定之新穎接合處（其中略過一或多個典型外顯子）

【1809】 源自異常剪接事件之共有新抗原係使用下列標準識別：剪接事件在疾病群組中之發生率大於5%、使用寬鬆標準（至少2個分離對應讀序）下剪接事件在整個GTEx資料集中之發生率小於1%、及剪接事件存在於≤ 2個衍生自正常免疫細胞類型之RNA-seq資料集中。針對外顯子排除、新穎匣、及選擇性3’/5’剪接位點，事件要具有≥ 0.05的中位數每百萬對應讀序之分離對應讀序計數(CPM)及≥ 0.1的中位數拼接百分比(percent spliced-in, PSI)，其使用下式計算：

$$PSI = \frac{\text{入選讀序數}}{\text{入選讀序數} + \text{排除讀序數}}$$

【1810】 如果發現異常剪接基因相對於健康組織差異基因表現分析在疾病群組中有2倍的上調，便將具有0.05 ≤ PSI ≤ 0.1的中位數值之事件選入。針對選擇性終止及經保留之內含子，事件要有≥ 0.1的中位數分離對應CPM及> 0.5的中位數PSI。其等亦要在至少兩個疾病群組之≥1%中偵測到。

異構體預測及轉譯：

【1811】 為了組裝含有選擇性剪接新抗原之異構體，使用分離對應讀序來識別新穎剪接特徵附近的典型外顯子。選擇可能含有所預測新表位的最高度表現異構體，以用於藉由選擇適當開讀框來轉譯成對應蛋白質。將蛋白質序列之新抗原部分擷取出來，且用第一個經改變胺基酸上游的額外8個胺基酸殘基加以串連(concatenated)。然後將此蛋白質序列用於後續驗證研究。

DNA 突變\新抗原之識別

【1812】 檢驗由Broad Institute所產生之資料集，其含有來自多發性骨髓瘤患者之外顯子定序數據(Lohr, J.G. et. al Cancer Cell 2014, Jan 13; 25(1) 91-101)。下載由產生此資料集之聯盟所發表的突變調用(mutation call)，並識別存在於> 5%的患者群體中或存在於已知為癌症關鍵驅動因子之基因中的基因突變。針對這些基因，選擇最常頻發的點突變以進行進一步研究，而在一位置處沒有頻發點突變之基因則不納入考量。針對所選擇之各個單點突變，識別具有突變胺基酸在其中心之17 mer肽以進行進一步驗證研究

剪接異構體預測

【1813】 在某些情況下，有多個在所識別出之剪接事件上游的讀框及外顯子，其可能影響新表位(neoepitope)序列前面的典型肽序列。在這些基因中，基於存在於外顯子邊界處之分離對應讀序來判定哪些典型外顯子相鄰於各新表位特徵。選擇在可能含有所預測新表位之事件的盛行率最高之疾病群組中具有最高平均表現的最高度表現異構體，以用於藉由選擇與該異構體相關聯之開讀框來轉譯成對應蛋白質。將蛋白質序列之新表位部分擷取出來，且包括第一個經改變胺基酸上游之額外8個胺基酸殘基並將其等用於後續驗證研究。依循類似程序以自DNA框移改變中識別出推定免疫原性抗原。針對框移缺失及插入兩者，將所得DNA序列藉由選擇適當開讀框來轉譯成對應蛋白質，並將蛋白質序列之框移改變部分擷取出來，且包括第一個經改變胺基酸上游之額外8個胺基酸殘基。

【1814】 **表5**顯示由基因融合(FUS)事件所產生之所識別新抗原的基因來源及胺基酸序列。在**表5**中，粗體字母指示來自基因1的典型(canonical)胺基酸。斜體字母指示來自框內基因融合事件之基因2的典型胺基酸。非粗體字母指示由框外基因融合事件產生的新穎胺基酸序列。**表6**顯示融合基因之完整名稱。**表7**顯示其等之對應多核苷酸序列。

〔**表 5**〕

新抗原 ID	融合基因	胺基酸序列	SEQ ID NO:
FUS1	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**ISNKIALL**QTF	1
FUS2	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**WLVKQRGW**ANLLEKSAEQICT GEFKAKASQS	3
FUS3	MCL1->ADAMTSL4-AS1	**NHETAFQG**KPFREVS	5
FUS4	CD5L->FCRL1	**DVAVICSG***RRSARDP*	7

FUS5	CD5L->FCRL1	**DVAVICSG***VPVADVS*	9
FUS6	CD5L->FCRL1	**EDVAVICS***ELFLIASP*	11
FUS7	FAM98A->LOC105374454	**GRAGQGGG**MISVSQEFIK	13
FUS8	ANKRD44->ANKRD44-IT1	**AVLKLTDQ**HNAVKMGEERCVSSEI	15
FUS9	EAF2->SLC15A2	**SGLLMNTLT***VLILYFLY*	17
FUS10	DDX21->JCHAIN	**APKPKKMK***NHLLFW*	19
FUS11	GAB1->SMARCA5	**GKSTPPRK***EIFDDASP*	21
FUS12	NUDT12->LINC02115	**ARWFTREQ**GSEN	23
FUS13	KCNQ5->KCNQ5-IT1	**AFIYHAFV**GSTKTAWRTTL	25
FUS14	UBE2J1->GABRR2	**LARQISFK**SLI	27
FUS15	UBE2J1->GABRR2	**QPRDNHTD**QVTYIRRTLM	29
FUS16	UBE2J1->GABRR2	**PRDNHTDH**ENPRGSDGQGRWKCPSQVTYIRRTLM	31
FUS17	HBS1L->ALDH8A1	**AAGVVTEI***EAAVKA*	33
FUS18	CADPS2->RNF148	**NAVRSYYE***GTENIVAV*	35
FUS19	CADPS2->RNF148	**NAVRSYYE**TNGG*MSFLRITP*	37
FUS20	PTGES2->SLC25A25-AS1	**ISKRLKSR**RRSGWQLNRAGNRGLSPGLGLFPRGCCRWGGAYTRLPSANQT	39
FUS21	FOSB->KLF6	**PPTAAASQ***TCLELER*	41
FUS22	IGLL5->COMMD3-BMI1,BMI1	**ACGACGAG**FFIKQKCIEQRESRSLS	43
FUS23	NDUFB8->SEC31B	**VYPVYQPV**VSQAGLGELWQWASGKLRGYCWRRGQWHAYSIQCDPHPVFGEGACDCSETEAHGGCQSPRLESFPGQPPGFRGQRF	45
FUS24	B2M->DUSP5	**SGLEAIQR***GYETFYSE*	47
FUS25	CTSD->IFITM10	**SPEDYTLK***AQGPGQCP*	49
FUS26	P2RY6->ARHGEF17	**ARHLLTLG**TCGSTWP	51
FUS27	TBCEL->TECTA	**PQEEVPFR**SITTELFPSMC	53
FUS28	NCOR2->UBC	**QIIYDENR***TMQIFVKT*	55
FUS29	TPM4->UBC	**GERERREK***TMQIFVKT*	57
FUS30	ZFP36->UBC	**MDLTAIYE***TMQIFVKT*	59
FUS31	FOSB->UBC	**PPTAAASQ***TMQIFVKT*	61
FUS32	GANC->CAPN3	**SSVTTHSS**GNLRESPIYH	63
FUS33	B2M->KLF2	**SGLEAIQR***EKPYHCNW*	65
FUS34	CLN6->CALML4	**VAPSGLYY**CG	67

FUS35	TMED3->KIAA1024	**NRVTALTQ**N	69
FUS36	TNFRSF17->SNX29	**IEKSISAR**ITEQ	71
FUS37	NLRP1->LOC728392	**PSDCSIRK**TLLSLPGGVETGTRR SCLTRRPRPGSVRDSRDLWLQTP PARRPRAGALLRMRLWGP	73
FUS38	CD79B->GH1	**GEVKWSV***GSRTSLLL*	75
FUS39	TPM4->KLF2	**LTEKKASD**VRSPTTATGTAAAG SLRAQTSSRATTESTRATGHSSA ICAIVPSRAPITWRCT	77
FUS40	KLF2->TPM4	**CRERGLQE***AEGDVAAL*	79
FUS41	FOSB->KLF2	**PPTAAASQ**VRSPTTATGTAAAG SLRAQTSSRATTESTRATGHSSA ICAIVPSRAPITWRCT	81
FUS42	RBM42->ETV2	**GGPPFVGP**LRGPRAQPSLSGLC GRRTGSRDTIKIPGQT	83
FUS43	STX16->STX16-NPEPL1,NPEPL1,NPEPL1	**GLKQLHKA**GYEEETQNNRSGL WNY*MELWQAAL*	85
FUS44	ZGPAT->LIME1	**LDQCVET***LCSLSKSD*	87
FUS45	IFNAR2->IL10RB	**LLPPGQES**A*IIGPPGMQ*	89
FUS46	GCNA->LOC101059915	**YECTGCKT**SFPHRSQS	91
FUS47	CCAR1->SNORD98	**QHPARLVK**CGTQ	93
FUS48	NDUFA11->FUT5	**GLTLGART**TLTHGSPGPSQATV AVAPLSGRAAVSAAGGCVFLLL PACVPRRCHWIP	95
FUS49	ZFP36->PLEKHG2	**MDLTAIYE***CCNLSVSE*	97
FUS50	ZNF772->VN1R1	**VIVDPIQG**YLRQWQLLD	99
FUS51	POU2AF1->COLCA1	**PPLITNVT**EKPWKHTRIEMPLA RLTRP	101
FUS52	SELPLG->TMEM119	**MEPTTKRG**PGGT*MVSAAAPS*	103
FUS53	PTPRG->C3orf14	**RPGVFTDI**L	105
FUS54	ZFP36->PLEKHG2	**MDLTAIYE**DSAGPLSHA	107
FUS55	FAM214A->ARPP19	**LRYLIHLR**KWKIK	109
FUS56	ZNF772->VN1R1	**FALMASL***GIPQTMAA*	111
FUS57	MED12->NLGN3	**RQLQQQLS**SLSGPEGVPFLKLW CLDDLLSTLLGTCRCPSRAQF	113

〔表 6〕

新抗原 ID	融合基因 1 之完整名稱	融合基因 2 之（多個）完整名稱
FUS1	BCL2 家族細胞凋亡調節劑	ADAMTSL4 反義 RNA 1
FUS2	BCL2 家族細胞凋亡調節劑	ADAMTSL4 反義 RNA 1
FUS3	BCL2 家族細胞凋亡調節劑	ADAMTSL4 反義 RNA 1
FUS4	類 CD5 分子	類 Fc 受體 1
FUS5	類 CD5 分子	類 Fc 受體 1
FUS6	類 CD5 分子	類 Fc 受體 1
FUS7	序列相似性家族 98 成員 A	未表徵 LOC105374454
FUS8	錨蛋白重複域 44	ANKRD44 內含子轉錄物 1
FUS9	ELL 相關因子 2	溶質載體家族 15 成員 2
FUS10	DExD-box 解旋酶 21	多聚體 IgA 與 IgM 之連接鏈
FUS11	GRB2 相關結合蛋白 1	SWI/SNF 相關，基質相關，染色質之肌動蛋白依賴性調節劑，次家族 a，成員 5
FUS12	nudix 水解酶 12	長基因間非蛋白質編碼 RNA 2115
FUS13	電壓門控鉀離子通道次家族 Q 成員 5	KCNQ5 內含子轉錄物 1
FUS14	泛素偶聯酶 E2 J1	γ-胺基丁酸 A 型受體 rho2 次單元
FUS15	泛素偶聯酶 E2 J1	γ-胺基丁酸 A 型受體 rho2 次單元
FUS16	泛素偶聯酶 E2 J1	γ-胺基丁酸 A 型受體 rho2 次單元
FUS17	類 HBS1 轉譯 GTP 酶	醛去氫酶 8 家族成員 A1
FUS18	鈣依賴性分泌活化劑 2	環指蛋白 148
FUS19	鈣依賴性分泌活化劑 2	環指蛋白 148
FUS20	前列腺素 E 合成酶 2	SLC25A25 反義 RNA 1
FUS21	FosB 原致癌基因，AP-1 轉錄因子次單元	類 Kruppel 因子 6
FUS22	免疫球蛋白 λ 樣多肽 5	COMMD3-BMI1 通讀，多梳複合蛋白 BMI-1
FUS23	NADH:泛醌氧化還原酶次單元 B8	SEC31 同源物 B，COPII 外殼複合成分
FUS24	β-2-微球蛋白	雙特異性磷酸酶 5
FUS25	組織蛋白酶(cathepsin) D	干擾素誘發跨膜蛋白 10
FUS26	嘧啶能受體(pyrimidinergic receptor) P2Y6	Rho 鳥嘌呤核苷酸交換因子 17

FUS27	類微管蛋白摺疊輔因子 E	覆膜蛋白 α (tectorin alpha)
FUS28	核受體輔抑制物 2	泛素 C
FUS29	肌旋蛋白(tropomyosin) 4	泛素 C
FUS30	ZFP36 環指蛋白	泛素 C
FUS31	FosB 原致癌基因，AP-1 轉錄因子次單元	泛素 C
FUS32	葡萄糖苷酶 α，中性 C	鈣蛋白酶(calpain) 3
FUS33	β-2-微球蛋白	類 Kruppel 因子 2
FUS34	臘樣質脂褐質儲積症，神經元 6，嬰兒晚發型，變體	類鈣調蛋白 4
FUS35	跨膜 p24 運輸蛋白 3	主要固有無序 Notch2 結合受體 1
FUS36	TNF 受體超家族成員 17	分選連接蛋白(sorting nexin) 29
FUS37	含 pyrin 域 NLR 家族 1	未表徵 LOC728392
FUS38	CD79b 分子	生長激素 1
FUS39	肌旋蛋白(tropomyosin) 4	類 Kruppel 因子 2
FUS40	類 Kruppel 因子 2	肌旋蛋白(tropomyosin) 4
FUS41	FosB 原致癌基因，AP-1 轉錄因子次單元	類 Kruppel 因子 2
FUS42	RNA 結合模體蛋白 42	ETS 變體 2
FUS43	突觸融合蛋白(syntaxin) 16	STX16-NPEPL1 通讀，類胺肽酶 1
FUS44	CCCH 型鋅指及含 G-patch 域	Lck 交互作用跨膜轉接子 1
FUS45	干擾素 α 及 β 受體次單元 2	介白素 10 受體次單元 β
FUS46	生殖細胞核抗原	類染色體 X 開讀框 49
FUS47	細胞分裂週期及細胞凋亡調節劑 1	小核仁 RNA，C/D box 98
FUS48	NADH:泛醌氧化還原酶次單元 A11	岩藻糖基轉移酶 5
FUS49	ZFP36 環指蛋白	普列克受質蛋白(pleckstrin)同源及含 RhoGEF 域 G2
FUS50	鋅指蛋白 772	犁鼻 1 受體 1
FUS51	POU 第 2 類相關因子 1	大腸直腸癌相關 1
FUS52	選擇素 P 配體	跨膜蛋白 119
FUS53	蛋白酪胺酸磷酸酶，G 型受體	染色體 3 開讀框 14
FUS54	ZFP36 環指蛋白	普列克受質蛋白(pleckstrin)同源及含 RhoGEF 域 G2

FUS55	序列相似性家族 214 成員 A	cAMP 調節之磷蛋白 19
FUS56	鋅指蛋白 772	犁鼻 1 受體 1
FUS57	仲介體複合物次單元 12	神經連接蛋白(neuroligin) 3

〔表 7〕

新抗原 ID	多核苷酸序列	SEQ ID NO:
FUS1	ATATCTAATAAGATAGCCTTACTGCAAACCTTT	2
FUS2	TGGCTAGTTAAACAAAGAGGCTGGGCAAACCTTTTAGAGAAGTCAGCTGAGCAAATATGTACAGGTGAATTCAAAGCAAAAGCCTCACAAAGT	4
FUS3	AACCACGAGACGGCCTTCCAAGGCAAACCTTTTAGAGAAGTCAGC	6
FUS4	GATGTGGCTGTCATCTGCTCAGGAAGACGTTCAGCCAGGGATCCA	8
FUS5	GATGTGGCTGTCATCTGCTCAGGGGTCCCTGTCGCTGATGTGAGC	10
FUS6	GAAGATGTGGCTGTCATCTGCTCAGAGCTGTTTTTGATAGCCAGCCCC	12
FUS7	GGTCGTGCAGGCCAGGGAGGAGGCATGATTTCTGTGAGTCAGGAATTCATTAAG	14
FUS8	GCAGTGCTCAAACTCACCGACCAGCATAATGCAGTGAAGATGGGTGAAGAGAGATGTGTTTCATCTGAAATT	16
FUS9	AGTGGCCTTCTGATGAATACTTTAACTGTGCTGATCCTGTATTTCCTGTAT	18
FUS10	GCTCCTAAGCCCAAGAAGATGAAGAACCATTTGCTTTTCTGG	20
FUS11	GGGAAATCCACACCACCACGTAAGGAAATATTTGATGATGCGTCACCT	22
FUS12	GCCCGCTGGTTCACTAGAGAACAGGGCAGTGAAAAC	24
FUS13	GCGTTCATCTACCACGCTTTCGTTGGGTCAACCAAAACCGCATGGCGTACTACTCTC	26
FUS14	CTGGCTAGGCAAATAAGCTTTAAGTCACTTATA	28
FUS15	CAGCCAAGAGACAACCACACTGATCAAGTCACTTATATAAGAAGAACCTTGATG	30
FUS16	CCAAGAGACAACCACACTGATCATGAAAACCCAAGAGGAAGCGATGGACAGGGCAGGTGGAAATGCCCAAGCCAAGTCACTTATATAAGAAGAACCTTGATG	32
FUS17	GCTGCTGGTGTTGTCACTGAGATCGAAGCCGCGGTCAAGGCC	34

FUS18	AACGCAGTTCGGAGTTATTATGAGGGGACGGAAAATATAG TCGCGGTG	36
FUS19	AACGCAGTTCGGAGTTATTATGAGACAAATGGAGGCATGA GCTTCCTTAGAATTACCCCT	38
FUS20	ATCAGCAAGCGACTCAAGAGCAGAAGGAGATCCGGTTGG CAGCTAAACCGCGCTGGGAACAGGGGCCTGAGTCCTGGAC TAGGGCTCTTTCCCCGGGGCTGCTGCAGATGGGGAGGAGC CTACACCCGCCTCCCGAGTGCTAATCAGACC	40
FUS21	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGACCTGCCTAGAGCTGG AACGT	42
FUS22	GCCTGCGGAGCCTGTGGGGCAGGATTTTTTATCAAGCAGA AATGCATCGAACAACGAGAATCAAGATCACTGAGC	44
FUS23	GTGTACCCTGTCTACCAGCCTGTGGTTTCACAAGCTGGTCT GGGGGAGCTTTGGCAGTGGGCTTCTGGAAAGCTCCGGGGT TATTGTTGGCGGCGGGGACAATGGCATGCTTATTCTATAC AATGTGACCCACATCCTGTCTTCGGGGAAGGAGCCTGTGA TTGCTCAGAAACAGAAGCACACGGGGGCTGTCAGAGCCCT CGACTTGAATCCTTTCCAGGGCAACCTCCTGGCTTCAGGG GCCAGCGATTC	46
FUS24	TCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGGGGATATGAGACTTTCT ACTCGGAA	48
FUS25	TCCCCAGAGGACTACACGCTCAAGGCCCAGGGCCCCGGCC AGTGCCCA	50
FUS26	GCGAGGCACTTGCTAACTCTTGGGACATGCGGAAGCACGT GGCCA	52
FUS27	CCACAGGAAGAAGTGCCATTCAGGTCAATAACAACGGAGT TGTTTCCTTCAATGTGC	54
FUS28	CAGATCATCTACGACGAGAACCGGACAATGCAGATCTTCG TGAAGACT	56
FUS29	GGCGAGCGCGAGCGGCGCGAGAAAACAATGCAGATCTTC GTGAAGACT	58
FUS30	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGACAATGCAGATCTTCG TGAAGACT	60
FUS31	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGACAATGCAGATCTTCG TGAAGACT	62
FUS32	TCTTCTGTGACTACCCACTCATCTGGAAATTTGCGAGAATC CCCGATTTATCAT	64
FUS33	TCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGAAGCCCTACCACT GCAACTGG	66
FUS34	GTGGCACCCAGTGGCCTGTACTACTGTGGA	68
FUS35	AACAGGGTCACAGCTCTCACCCAGAAC	70
FUS36	ATAGAGAAATCAATTTCTGCTAGGATCACAGAACAA	72

FUS37	CCAAGTGACTGCTCCATTCGGAAGACTTTGTTGTCGCTGCC CGGAGGAGTCGAGACTGGTACCCGGAGGAGCTGTCTCACC AGGAGACCACGTCCTGGAAGTGTCCGGGACTCGCGGGACC TGTGGCTGCAGACCCCGCCGGCACGCAGGCCCAGAGCTGG CGCACTCCTGAGGATGAGACTCTGGGGGCCC	74
FUS38	GGGGAAGTGAAGTGGTCTGTAGGCTCCCGGACGTCCCTGC TCCTG	76
FUS39	CTCACGGAGAAGAAGGCCTCCGACGTGAGAAGCCCTACCA CTGCAACTGGGACGGCTGCGGCTGGAAGTTTGCGCGCTCA GACGAGCTCACGCGCCACTACCGAAAGCACACGGGCCACC GGCCATTCCAGTGCCATCTGTGCGATCGTGCCTTCTCGCGC TCCGATCACCTGGCGCTGCACA	78
FUS40	TGCCGCGAGCGCGGCCTGCAGGAGGCTGAAGGTGATGTGG CCGCCCTC	80
FUS41	CCACCCACCGCCGCCGCCTCCCAGGTGAGAAGCCCTACCA CTGCAACTGGGACGGCTGCGGCTGGAAGTTTGCGCGCTCA GACGAGCTCACGCGCCACTACCGAAAGCACACGGGCCACC GGCCATTCCAGTGCCATCTGTGCGATCGTGCCTTCTCGCGC TCCGATCACCTGGCGCTGCACA	82
FUS42	GGTGGCCCTCCTTTTGTAGGCCCGCTTCGGGGGCCGCGTGC CCAGCCTAGCCTATCCGGACTGTGCGGGAGGCGGACGGGG AGCAGAGACACAATAAAAATTCCCGGTCAAACC	84
FUS43	GGTTTGAAACAGCTTCACAAGGCAGGTTATGAAGAAGAAA CTCAAAATAACAGGAGTGGCTTATGGAACTACATGGAGCT CTGGCAGGCTGCCCTG	86
FUS44	CTGGACCAGTGTGTGGAGACCCTCTGCTCCCTCAGCAAGT CGGAC	88
FUS45	CTCCTTCCACCTGGCCAGGAATCAGCCATTATTGGACCCCC TGGAATGCAA	90
FUS46	TATGAATGTACTGGATGCAAAACGAGCTTCCCACACAGAA GCCAGAGC	92
FUS47	CAACATCCTGCTAGACTTGTTAAGTGTGGAACACAA	94
FUS48	GGCCTGACTCTGGGAGCACGCACTACTCTGACCCATGGAT CCCCTGGGCCCAGCCAAGCCACAGTGGCTGTGGCGCCGCT GTCTGGCCGGGCTGCTGTTTCAGCTGCTGGTGGCTGTGTGT TTCTTCTCCTACCTGCGTGTGTCCCGAGACGATGCCACTGG ATCCCC	96
FUS49	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGTGCTGCAACCTGAGCG TGAGCGAG	98
FUS50	GTAATTGTGGACCCTATACAGGGATACCTCAGACAATGGC AGCTTTTGGAT	100
FUS51	CCGCCACTCATCACCAATGTCACGGAAAAGCCGTGGAAAC ACACCCGGATTGAAATGCCCCTGGCCCGCCTGACCCGACC C	102

FUS52	ATGGAACCTACTACCAAAAGAGGTCCTGGGGGCACCATGGTTTCGGCGGCAGCCCCCAGC	104
FUS53	AGGCCTGGAGTATTCACAGACATTCTT	106
FUS54	ATGGATCTGACTGCCATCTACGAGGACTCTGCTGGGCCGCTCAGCCATGCC	108
FUS55	TTACGCTACCTCATACATCTGAGGAAATGGAAGATAAAG	110
FUS56	TTTGCACTTATGGCCTCTCTGGGGATACCTCAGACAATGGCAGCT	112
FUS57	CGGCAACTTCAACAACAGCTCTCTAGCCTGTCTGGCCCTGAGGGAGTCCCCTTTCTGAAGCTGTGGTGCTTGGACGACCTGCTCTCTACATTGCTGGGCACCTGTAGGTGTCCCTCGAGAGCTCAGTTT	114

【1815】 **表8**顯示由選擇性剪接(AS)事件所產生之所識別新抗原的基因來源及胺基酸序列。粗體字母代表來自野生型蛋白質之序列，而正常字母代表因選擇性剪接事件所致之突變序列。**表9**顯示選擇性剪接事件之基因體座標及完整基因名稱。**表10**顯示其等之對應多核苷酸序列。

〔表 8〕

新表位 ID	基因	胺基酸序列	SEQ ID NO:
AS1	ASPM	**LKTTNRAS**VSISQLPFFKIIFLWS	115
AS2	ATP8B2	**RLASIYEE**LLGATAIE	117
AS3	BBS9	**SLLSLFPG**KTVEITCLQHQKC	119
AS4	BTBD3	**TQRLPGHK**VSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPVTWCGQLADVRQCMFHSIRERAHPLQRALATLNFFFVSFYTALYLTHPLLTLQTWEVVVTVCFSCWELCVPCDVLRRTCRGQR	121
AS5	C3orf79	**LQAILQPG**NFILVNEI	123
AS6	CTHRC1	**RQREVVDL**VSPREPSRDRRAGGGDLAARPTGRASVWLLGVSVCTAVCRVSCCAGVSCFLFTGEEGPGYACSESWNSEGRPKWEAIVERTCDMG**PYNGMCLQG**	125
AS7	ERC2	**LVHQLKQQ**VGPPARQ**TQNRMKLM**	127
AS8	FRA10AC1	**FHLIAMDA**VSFFYFQIFITSRIF	129
AS9	GAS2	**GEKILFIR**VKFYFSLILFLWEDSEFELGEI	131

AS10	PDK1	**MKQFLDFG**ECGPGPWAFLRGPGRGAAAAAP GRVGAGQLSPEAHPSSSAFPPPAP	133
AS11	TSG101	**QLKKMVSK**VRLRRARLPGRAHRSLPRPVESV PAQPSKLPRRAGSPGAVLSDLLRTPPRGACRL VRESPYGSWEGGGRRQSTKAWSGGYLTPAA HPPSSLPLSLELSVGQCSFSFVFINTNKGSYLV VDLRQSSTPVPI	135
AS12	XRN1	**DALIQNQH**VSTVVCIVSFRIDKLLKY	137
AS13	ANKRD36B	**GGNNSNQQ**LDDARNKA	139
AS14	ARMC2	**NSGHLLVQ**RWSLALSPRPECSGMISAHCNLH LPGSSSSPASASQVDGITGTCRHFFNDVFVNG KETAIFYLWGFLPIKELPAA	141
AS15	B4GALT2	**YGVYVINQ**KGHSGCIWSMDGEGRLETAWPV WKRGRCPGKRR	143
AS16	CAMSAP1	**SRAPIKMS**VLGQGHSRCLLHCLCLVAPMAFP VRLRVPCGG	145
AS17	DCC	**SATTRSIT**GQDILSLEKERR	147
AS18	FCRLB	**LTALLLLA**STPTP	149
AS19	GABRR2	**FSMRPAFG**ETALGCKKW	151
AS20	IGLL5	**SSLRSLWGSRLLLQPSP**	153
AS21	KLHL14	**QLPPMQER**ATISLQGTEYPKY	155
AS22	KMT2C	**TFTHLKQQ**LSLLPLMEPIIGVNFAHFLPYGSG QFNSGNRLLGTFGSATLEGVSDYYSQLIYKVC FSAKVLSCFIFG	157
AS23	KMT2C	**CKVCQNCK**NPKMARAS	159
AS24	ST3GAL6	**DLFDEFDN**SRLVSRSWFFFYLRNKWNLALGF	161
AS25	TBCEL	**RSISLHKS**DPSLLSPN	163
AS26	AGFG1	**FLQKHGNE**NTVLMLETLSEIRYGYVSCVCCP LLSPYGRCLN	165
AS27	AKAP9	**PPEILSNE**SLHGGIWPLRFWLPHWIISMERSQY GTQTRKTVYEN	167
AS28	ARHGAP26	**EAMDGREP**HLLDKNDDRSISW	169
AS29	ARHGAP42	**SLLIGALR**ITWKREAGRKSFFKCGLRVHMWK GLQFIEITRRNWMLIFQSCSLFGTSQYRSLTKK CQLCFRFKRVSSKGSDITDKREVTH	171
AS30	BLNK	**TVPASQKL**SCSLDPKHLRQFHL	173
AS31	BMP6	**MVMSFVNL**ALARLTQLQQESPARVWPSWEE GSSVRFSPLNCRLLPPNLECSFPTETFRESDSG WEL	175
AS32	CARMIL1	**LEDLDTCM**KPHAFQHAMMTFASTTFRLCQK SSKLSLLSS	177

AS33	CFAP54	**FGTSHMMV**RHF	179
AS34	CNTN5	**GHFESIRA**VLFHWIPVTTLLVSQVIYK	181
AS35	DYRK1A	**MHTG**TISQHCQLLDCSLGAILHIGYTK	183
AS36	EPHA6	**EIEGSCHG**GMITMDIKMGSYSCDYLKHSETL SAMVVSCGISFLFLFPRKKIAKLIFKEQVP	185
AS37	FAM13A	**CEIMPLQS**YILL	187
AS38	FEM1C	**VNRKSVKG**FHVAHLPSA	189
AS39	GOSR2	**FQDKYFMI**ATN	191
AS40	ITGA8	**VAQVEIRG**LEPPVHDQ	193
AS41	KMT2A	**GGGGGSGE**LTTQIPCSWRTKGHIHDKKTEPF RLLAWSWCLNVS	195
AS42	LARP1B	**VAPSQSRQ**EECWRHKMSW	197
AS43	LYSMD3	**IALQYCCT**CSISQ	199
AS44	NBEA	**SAVDDMIA**AFPFKRA	201
AS45	NEDD9	**MWTR**KARGTTICDRRRQICRWRE	203
AS46	NLGN4X	**INYRLGIL**DNVS	205
AS47	NRG3	**TSTSPKFP**VFIFRLVCWVRTELVLR	207
AS48	NSRP1	**MAIPGRQ**NIVLRSHRKRVGI	209
AS49	OXR1	**EAEFDKTT**RTFLQIFNRKRGKIQ	211
AS50	PDZRN4	**KLLYEVSQ**KMVL	213
AS51	PHC3	**WAFIHSLP**ALLGIFSYPPSR	215
AS52	PRDM5	**SSLQEHRK**LLS	217
AS53	RUFY4	**RFSRRYPC**SARTSLGREESEPPGEAAMWRWR LWRGRASGHPSGEGRPPETNQGHSTGR	219
AS54	SETBP1	**ERSHSKKK**DGLVRNDGPGFPPMFSTSENTNL D	221
AS55	TYW5	**AGDVLFIP**GISLKVHKVQHSKVINICN	223
AS56	ADGRE5	**IENEGGQV**RSRPAPS	225
AS57	ALOX5AP	**LISVVQNG**KESPSLREEQKGRFSLMVVWKSG LNNCVCVCACTNTFTLSLFSSFYLNV	227
AS58	ATP11B	**EHQRNSSK**VFYGVIDCVIKETITWHD	229
AS59	CASP10	**DSLPKTEM**VSGSYRMGLCEHCLNQ	231
AS60	DDX3Y	**RPRKDTWK**VRDPALRYTPLLIQSLDSRLAES CAVFIWYCIFTLGDTCRSRPVEN	233
AS61	DOCK8	**PVGSVSFQ**VGCVQLFP	235
AS62	FCAR	**QRIQAQEG**KCPVNLSQPL	237
AS63	GAB1	**NLKPDRKG**KESMAK	239

AS64	ITGA8	**DLNQDGYN**GNLNQSVEVIYVSSPLHKGDHAC FKVFSMVCVGAVIITDF	241
AS65	MORF4L1	**APHLLRLF**GNMSCRK	243
AS66	MTCH1	**SLKKVVKE**VGVESWRGRGAWRGA	245
AS67	MTMR14	**PVILFKGK**VRPIP	247
AS68	NFKB1	**QILEQPKQ**VRLKGWDFKC	249
AS69	PARP8	**IATGAQVV**TQDTNYFLFCFEKFVPVH	251
AS70	PDZRN4	**LLYEVSQV**SAGSDTSN	253
AS71	PPFIBP2	**WKLKATKV**NGTPDAYGESMRALWGGSAFQ LGGFQ	255
AS72	RGPD2	**SPAIYKLK**VNIQNIKGENLRHNHF	257
AS73	SMC5	**DMEVFLKE**ASTNQHNTLIHLTLTFST	259
AS74	TBC1D23	**LQANQLQG**VSKGNPVC	261
AS75	TFG	**LTDDQVSG**KLVSNSFTPFVSFIFPFFPFLLSLIE E	263
AS76	TLE4	**QRDRDSIK**VGLKIYRLRNGLKGL	265
AS77	TRAF3	**KRYGCVFQ**VSIRHLSFPVTDILP	267
AS78	UBE2B	**EGTPFEDG**KSYSLCFL	269
AS79	USP38	**SMTQALCRY**FFMTLLMVIVDLGKRKYFVFCE	271
AS80	WASHC4	**LLDGMIFQ**VSRSVSDCNSGAHIRRQSSEL	273
AS81	ZNF215	**EIPRKTIF**GKNQVDMRP	275
AS82	ANKRD36	**SQKQPAEK**CLLRNNQLRRLQVTRKILFQI	277
AS83	ANKRD36	**SRKKPALK**CLLRNNQH	279
AS84	ANKRD36	**SQKQPALK**CLLRNNRP	281
AS85	ANKRD36C	**SEQPPGLK**CLLGKKQP	283
AS86	ATP10B	**VYYLYKNV**AYKGSDID	285
AS87	BMP6	**QLSVVTRD**DYNSSELK	287
AS88	CADPS2	**LEDKELGR**ISVCPWTEGLEKMEKTLLCSSSG	289
AS89	CCDC88A	**ENQRLSKK**DLVSEKLK	291
AS90	CSAG1	**MSATT**GSQDNPEGKRDPSRKFQEQKALPKRP PLQKNLRNGVGQHYPATLTSRTRNSIKMRHS RTTRARRPPPSPVLPWAASNSQARPETSSLSEK SPEV	293
AS91	KMT2B	**QDLATEDT**GSVTK	295
AS92	MSI2	**DPTTKRSR**LTPKLHFLVERNPRWSQEQRKYL	297
AS93	TJP1	**ILAQKKKD**ELSS	299
AS94	TTLL7	**AKFWSDIS**INRAPSFG	301

AS95	WDR64	**LDPPHDEK**ALACPQWTLLWIFWTAKAL	303
AS96	ANKRD28	**KKEDVNFQ**VKQLIH	305
AS97	ANKRD28	**GNVLVRYV**SLYVYYILLN	307
AS98	ARHGAP26	**QRSFIKAA**SKSFLSQF	309
AS99	DST	**FSGRSRSR**GKTRRDGFLRATRNN	311
AS100	HDAC9	**RESKRHQG**KRWTLFPHR	313
AS101	IZUMO4	**HLAIPAKI**SECRSPAQSRLPRQRDPGAGRSPGF SSCPQPGRSWTKWRQQCTR	315
AS102	MAGEC3	**LDLANPQG**KGPKGELRDFAPRTEEAPVCPAL P	317
AS103	PLEKHG2	**RDLRSIVE**VRRADTRGQWVPRPAPWPP	319
AS104	QRICH2	**LLTEMDNK**VRQGHGGALHPTALPPGSGQHH LLLGQPPTCFLRGPLAPLSPPQ**LDRLELDP**	321
AS105	ST3GAL6	**MLR**RCPCVTNVVLAL	323
AS106	TEX14	**AGKERSTQ**VRVGPTL	325
AS107	TEX9	**AGRSLCLT**VSSTPGSWGASGFRRLGRLTSFNF GSESLWLFYREAAFQGLRSRHPFSNPLHLDPT SSPWRKNISV	327
AS108	ACIN1	**VEDEEKKE**AGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPA TTLRREVF	329
AS109	ADAMTS15	**TAILFTRQ**QSKALPSLGITNRHGFWAGQGNT VMHGRDSDGKQVKGTVVILAQGAFHQ	331
AS110	CCDC88A	**NASLHEVK**DFFVPFPLPLLHLTSLKRNKLFN	333
AS111	CD55	**GTTRLLSG**EDFS	335
AS112	CFAP54	**SEMVAHER**YVFEATGNDSFRTLCLLMK	337
AS113	CLCC1	**IIMALAILD**LFAVLKIEAHKQLLLK**SFCYGAG K**	339
AS114	CNTN5	**QIRVPSYS**DEG	341
AS115	CTHRC1	**RQREVVDL**VKKDLVMRAVSLGTQRGDQNG RPSWSGHAIWARIMECAYKGQQECLVETGAL GPMAFRVHLGSQVGMDSKEKRGNV	343
AS116	FCRL5	**VHLDFSSA**EMGFPHAAQANVELLGSSDLLT	345
AS117	GAS2	**GEKILFIR**GLHGCDYISTAKAKQTFK**MLHNK HVM**	347
AS118	IARS	**GFFETEMA**VPFFSRKIRKVRRAIMKWTFCCY FY	349
AS119	NBEA	**DSQVETTV**WGVGNRQEWREILYGSTQNFASL L	351
AS120	NCAM1	**WTRPEKQE**LNSSCCSLIL	353

AS121	OGT	**LGRLEEAK**SFETEEN	355
AS122	OGT	**LGRLEEAK**VPLKMLLF	357
AS123	PCNX3	**WLLRTWER**ADSGL	359
AS124	PDZRN4	**LVARPEIQ**IFMEEDVMKVE	361
AS125	PRDM5	**RHQENVH**TVLVHGKVKGLFYI	363
AS126	RAB2B	**IMLIGNKS**NCQKQLLRDMKILNEFYHGLILTL QLS	365
AS127	ST3GAL6	**PKVFPKNQ**VISLIPKAQEDPEHT	367
AS128	STARD5	**GWKICREGI**GPVMLTMTSGEWSFSFLEAICG VSREPVPRRRHCIWDTRGGVGLCEASCWRPT SEVG	369
AS129	TET1	**IDPSSPLH**TYYERITKGRNPERRYMKPERISPG HEAM**EKNLEDNL**	371
AS130	TMTC2	**NMADMLYN**FLSQTSAAAKLNLQFEMITAVFR LNRCAECL**GLLLQENS**	373
AS131	USP25	**QILQQALK**KLPFSLCITECETIAYHLAR**DSNG NLEL**	375
AS132	USP25	**QILQQALK**IAFLKVVVPLKLHPYSFCH	377
AS133	WNT10A	**YESPIFSR**DRVNPGALSGSLGQARAACWRTL GSLKPGGEFRAAEQRRAGWVPGAPGFTCSLIS SRFPRERFCLRHRSSWRGARRVQCVCPGQTE GLWL	379
AS134	XPO1	**FSQNMNTK**MIRGTERKQQ**YYGLQILE**	381
AS135	ZBP1	**GEPGEDAGI**GRPEEREREEEMADQ	383
AS136	ZNF592	**PPGGHSPQ**DLSIREIFCLGHKEVC	385
AS137	ZNF680	**NYRNLVFL**DPCFQENL	387
AS138	BTBD3	**TQRLPGHK**VSNSCMTGLVLTFTKRDPFHKPV TWCGQLADVRQCMFHSIRERAHPLQRALATL NFFFVSFYTALYLTHPLLTLQTWEVVVTGQES RMFTLLLEISYVSYYCMYLVMRGHVH	421

〔表 9〕

新表位 ID	AS 基因體座標	完整基因名稱
AS1	ASPM.197087073	異常紡錘體微管組裝
AS2	ATP8B2.154344039	磷脂轉運 ATP 酶 8B2
AS3	BBS9.33358079	Bardet-Biedl 氏症候群 9
AS4	BTBD3.11919423	含 BTB 域 3

AS5	C3orf79.153486182	染色體 3 開讀框 79
AS6	CTHRC1.103372064	含膠原蛋白三螺旋重複序列 1
AS7	ERC2.55734750	ELKS/RAB6-交互作用/CAST 家族成員 2
AS8	FRA10AC1.93695770	FRA10A 相關 CGG 重複序列 1
AS9	GAS2.22756255	生長停滯特異性 2
AS10	PDK1.172556874	丙酮酸去氫酶激酶 1
AS11	TSG101.18525661	腫瘤易感性 101
AS12	XRN1.142376697	5'-3'核糖核酸外切酶 1
AS13	ANKRD36B.97511347	錨蛋白重複域 36B
AS14	ARMC2.108920209	含犰狳重複序列 2
AS15	B4GALT2.43982817	β-1,4-半乳糖轉移酶 2
AS16	CAMSAP1.135882376	鈣調蛋白調節之血影蛋白相關蛋白 1
AS17	DCC.53388643	DCC 軸突導向因子(netrin) 1 受體
AS18	FCRLB.161723047	類 Fc 受體 B
AS19	GABRR2.89272016	γ-胺基丁酸 A 型受體 rho2 次單元
AS20	IGLL5.22893697	免疫球蛋白 λ 樣多肽 5
AS21	KLHL14.32680935	類 kelch 家族成員 14
AS22	KMT2C.152157925	離胺酸甲基轉移酶 2C
AS23	KMT2C.152263362	離胺酸甲基轉移酶 2C
AS24	ST3GAL6.98784799	ST3 β-半乳糖苷 α-2,3-唾液酸轉移酶 6
AS25	TBCEL.121057508	類微管蛋白摺疊輔因子 E
AS26	AGFG1.227510727	ArfGAP 附 FG 重複序列 1
AS27	AKAP9.92043282	A 激酶錨定蛋白 9
AS28	ARHGAP26.142961909	Rho GTP 酶活化蛋白 26
AS29	ARHGAP42.100738266	Rho GTP 酶活化蛋白 42
AS30	BLNK.96257140	B 細胞連接子
AS31	BMP6.7727950	骨成形性蛋白 6
AS32	CARMIL1.25563202	加帽蛋白調節劑及肌凝蛋白 1 連接子 1
AS33	CFAP54.96645158	纖毛及鞭毛相關蛋白 54
AS34	CNTN5.100202717	接觸蛋白(contactin) 5
AS35	DYRK1A.37421774	雙特異性酪胺酸磷酸化調節激酶 1A
AS36	EPHA6.97028432	EPH 受體 A6

AS37	FAM13A.88822753	序列相似性家族 13 成員 A
AS38	FEM1C.115529578	fem-1 同源物 C
AS39	GOSR2.46948943	高基氏 SNAP 受體複合物成員 2
AS40	ITGA8.15580920	整合素次單元 α 8
AS41	KMT2A.118439024	離胺酸甲基轉移酶 2A
AS42	LARP1B.128168818	La 核糖核蛋白域家族成員 1B
AS43	LYSMD3.90520461	含 LysM 域 3
AS44	NBEA.35042719	蛋白激酶錨定蛋白(neurobeachin)
AS45	NEDD9.11272293	神經前體細胞表現，發育下調 9
AS46	NLGN4X.5936111	神經連接蛋白 4，X 性聯
AS47	NRG3.81880826	神經調節蛋白(neuregulin) 3
AS48	NSRP1.30117302	核散斑剪接調控蛋白 1
AS49	OXR1.106690929	氧化抗性 1
AS50	PDZRN4.41462796	含 PDZ 域環指 4
AS51	PHC3.170102305	多同源異形同源物(polyhomeotic homolog) 3
AS52	PRDM5.120808021	PR/SET 域 5
AS53	RUFY4.218089687	含 RUN 及 FYVE 域 4
AS54	SETBP1.44758802	SET 結合蛋白 1
AS55	TYW5.199934863	tRNA-yW 合成蛋白 5
AS56	ADGRE5.14405748-QVRSRPAPS*	黏合型 G 蛋白偶合受體 E5
AS57	ALOX5AP.30735508-LFSSFYLNV*	花生四烯酸鹽 5-脂肪加氧酶活化蛋白
AS58	ATP11B.182857878-IKETITWHD*	磷脂轉運 ATP 酶 11B
AS59	CASP10.201187706-GLCEHCLNQ*	凋亡蛋白酶 10
AS60	DDX3Y.12905705-TCRSRPVEN*	DEAD-box 解旋酶 3，Y 性聯
AS61	DOCK8.434783-QVGCVQLFP*	胞質分裂付出蛋白(dedicator of cytokinesis) 8
AS62	FCAR.54875330-CPVNLSQPL*	IgA 受體之 Fc 片段
AS63	GAB1.143440079-RKGKESMAK*	GRB2 相關結合蛋白 1
AS64	ITGA8.15647051-	整合素次單元 α 8

	VGAVIITDF*	
AS65	MORF4L1.78894058-LFGNMSCRK*	死亡因子 4 樣 1
AS66	MTCH1.36978155-STSCKWMVR*	粒線體載體 1
AS67	MTMR14.9662267-FKGKVRPIP*	肌微管素(myotubularin)相關蛋白 14
AS68	NFKB1.102533845-RLKGWDFKC*	核因子 κB 次單元 1
AS69	PARP8.50815432-RIATGIKTE*	聚(ADP-核糖)聚合酶家族成員 8
AS70	PDZRN4.41437739-VSAGSDTSN*	含 PDZ 域環指 4
AS71	PPFIBP2.7620935-SAFQLGGFQ*	PPFIA 結合蛋白 2
AS72	RGPD2.86953498-GENLRHNHF*	類 RANBP2 及含 GRIP 域 2
AS73	SMC5.70305247-IHLTLTFST*	染色體結構維持蛋白 5
AS74	TBC1D23.100297923-GVSKGNPVC*	TBC1 域家族成員 23
AS75	TFG.100732508-PFLLSLIEE*	TRK 融合基因
AS76	TLE4.79654059-RLRNGLKGL*	轉導蛋白樣分裂強化子 4
AS77	TRAF3.102889560-SFPVTDILP*	TNF 受體相關因子 3
AS78	UBE2B.134376669-GKSYSLCFL*	泛素偶聯酶 E2 B
AS79	USP38.143187826-KRKYFVFCE*	泛素特異性肽酶 38
AS80	WASHC4.105122118-HIRRQSSEL*	WASH 複合物次單元 4
AS81	ZNF215.6943546-GKNQVDMRP*	鋅指蛋白 215
AS82	ANKRD36.97179766-97181598	錨蛋白重複域 36
AS83	ANKRD36.97194754-97211546	錨蛋白重複域 36
AS84	ANKRD36.97142668-97144518	錨蛋白重複域 36
AS85	ANKRD36C.95895590-	錨蛋白重複域 36C

	95903053	
AS86	ATP10B.160589696-160602577	磷脂轉運 ATP 酶 10B
AS87	BMP6.7861599-7879074	骨成形性蛋白 6
AS88	CADPS2.122513315-122581179	鈣依賴性分泌活化劑 2
AS89	CCDC88A.55332693-55339464	含捲曲螺旋域 88A
AS90	CSAG1.152727863-152732445	軟骨肉瘤相關基因 1
AS91	KMT2B.35722718-35723447	離胺酸甲基轉移酶 2B
AS92	MSI2.57257547-57262151	musashi RNA 結合蛋白 2
AS93	TJP1.29732815-29734274	緊密連接蛋白 1
AS94	TTLL7.83929230-83937852	類微管蛋白酪胺酸連接酶 7
AS95	WDR64.241780062-241787849	WD 重複域 64
AS96	ANKRD28.15781656-15795222	錨蛋白重複域 28
AS97	ANKRD28.15795307-15796395	錨蛋白重複域 28
AS98	ARHGAP26.143056087-143057641	Rho GTP 酶活化蛋白 26
AS99	DST.56953820-56954406	Dystonin
AS100	HDAC9.18590502-18591515	組蛋白去乙醯酶 9
AS101	IZUMO4.2097163-2097251	IZUMO 家族成員 4
AS102	MAGEC3.141895408-141895484	MAGE 家族成員 C3
AS103	PLEKHG2.39415261-39415338	普列克受質蛋白(pleckstrin)同源及含 RhoGEF 域 G2
AS104	QRICH2.76280155-76280286	富含麩醯胺酸 2
AS105	ST3GAL6.98782969-98784944	ST3 β-半乳糖苷 α-2,3-唾液酸轉移酶 6
AS106	TEX14.58621787-58622846	睪丸表現 14，細胞間橋形成因子

AS107	TEX9.56365478-56365578	睪丸表現 9
AS108	ACIN1.23067314-23068008	細胞凋亡染色質凝聚誘發物 1
AS109	ADAMTS15.130456502-130458465	具有 1 型血小板反應蛋白模體之 ADAM 金屬蛋白酶 15
AS110	CCDC88A.55297925-55298414	含捲曲螺旋域 88A
AS111	CD55.207345733-207347256	補體衰變加速因子
AS112	CFAP54.96638664-96638718	纖毛及鞭毛相關蛋白 54
AS113	CLCC1.108938166-108938216	類氯離子通道 CLIC 1
AS114	CNTN5.100352805-100352912	接觸蛋白(contactin) 5
AS115	CTHRC1.103371967-103372064	含膠原蛋白三螺旋重複序列 1
AS116	FCRL5.157546188-157546283	類 Fc 受體 5
AS117	GAS2.22770929-22770982	生長停滯特異性 2
AS118	IARS.92255535-92255620	異白胺醯-tRNA 合成酶
AS119	NBEA.35095996-35096101	蛋白激酶錨定蛋白(neurobeachin)
AS120	NCAM1.113221738-113224044	神經細胞黏附分子 1
AS121	OGT.71544734-71545037	O 連結 N-乙醯葡萄糖胺(GlcNAc)轉移酶
AS122	OGT.71544997-71545037	O 連結 N-乙醯葡萄糖胺(GlcNAc)轉移酶
AS123	PCNX3.65635969-65636031	類山核桃素(pecanex)蛋白 3
AS124	PDZRN4.41564311-41564348	含 PDZ 域環指 4
AS125	PRDM5.120812551-120812814	PR/SET 域 5
AS126	RAB2B.21466652-21466752	RAB2B，RAS 致癌基因家族成員
AS127	ST3GAL6.98789807-98791015	ST3 β-半乳糖苷 α-2,3-唾液酸轉移酶 6

AS128	STARD5.81323802-81323835	含 StAR 相關脂質轉移域 5
AS129	TET1.68673401-68673487	tet 甲基胞嘧啶雙加氧酶 1
AS130	TMTC2.82964071-82964160	含跨膜及三角形四肽(tetratricopeptide)重複序列 2
AS131	USP25.15764238-15764297	泛素特異性肽酶 25
AS132	USP25.15764805-15764884	泛素特異性肽酶 25
AS133	WNT10A.218884155-218884323	Wnt 家族成員 10A
AS134	XPO1.61525492-61525521	外輸蛋白(exportin) 1
AS135	ZBP1.57605234-57605602	Z-DNA 結合蛋白 1
AS136	ZNF592.84800773-84801603	鋅指蛋白 592
AS137	ZNF680.64544077-64544201	鋅指蛋白 680
AS138	BTBD3.11919177-11919717	含 BTB 域 3

〔表 10〕

新表位 ID	多核苷酸序列	SEQ ID NO:
AS1	CTGAAGACAACAAATAGAGCCTCTGTAAGTATTAGTCAGTTGCCTTTCTTTAAGATTATTTTTCTGTGGTCT	116
AS2	AGGCTGGCTAGCATCTATGAGGAGCTGCTGGGTGCAACGGCCATTGAG	118
AS3	AGTCTTCTTAGTCTCTTCCCAGGTAAGACTGTTGAAATAACATGCCTGCAGCATCAAAAATGC	120
AS4	ACTCAACGGTTGCCAGGACACAAAGTAAGCAACAGCTGCATGACCGGTTTAGTCCTGACGTTTACAAAGAGGGACCCTTTCCATAAGCCTGTAACTTGGTGTGGGCAGCTTGCCGATGTCAGGCAGTGCATGTTTCACTCGATTAGGGAGAGAGCGCACCCTCTCCAGAGGGCTTTGGCCACGCTTAATTTTTTCTTTGTTTCCTTCTATACTGCTTTATATCTCACACATCCCCTCTTAACTCTCCAGACATGGGAAGTTGTTGTGACAGTATGTTTTAGCTGTTGGGAGCTCTGTGTTCCATGCGATGTTTTACGGAGAACTTGCAGAGGACAAAGA	122
AS5	TTGCAGGCAATTTTGCAACCAGGTAACTTCATTCTGGTCA	124

	ACGAGATT	
AS6	CGGCAGAGGGAGGTGGTGGACCTGGTGAGTCCGAGGGAG CCGAGCCGGGACCGCCGCGCTGGTGGAGGGGACCTGGCC GCGCGCCCCACGGGCAGGGCGTCAGTCTGGCTGTTGGGG GTGTCTGTCTGTACAGCTGTGTGTCGTGTGTCTTGCTGCG CCGGGGTGTCATGCTTTTTATTTACAGGTGAAGAAGGACC TGGTTATGCGTGCAGTGAGTCTTGGAACTCAGAGGGGAG ACCAAAATGGGAGGCCATCGTGGAGCGGACATGCGATAT GGGCCCGTATAATGGAATGTGCTTACAAGGG	126
AS7	CTAGTACATCAATTAAAGCAGCAGGTGGGGCCTCCTGCA AGACAGACCCAGAACAGAATGAAGTTGATG	128
AS8	TTTCATCTCATAGCTATGGATGCTGTATCCTTTTTTTATTT CCAGATTTTTATAACTAGTAGAATATTT	130
AS9	GGAGAAAAGATCCTCTTCATTAGGGTAAAGTTTTACTTTT CACTTATCTTGTTTTTATGGGAAGATTCAGAATTTGAGTT AGGGGAAATA	132
AS10	ATGAAGCAGTTCCTGGACTTCGGTGAGTGCGGCCCGGGA CCTTGGGCCTTTTTGCGCGGTCCCGGGCGGGGAGCTGCGG CCGCTGCCCCAGGCCGGGTCGGCGCCGGCCAGCTCTCGC CTGAGGCGCACCCCTCCTCCTCAGCGTTTCCGCCCCCAGC GCCT	134
AS11	CAGCTCAAGAAAATGGTGTCCAAGGTGAGGCTGCGACGC GCTCGCCTCCCAGGGCGCGCCCACCGCTCCCTTCCGCGCC CTGTCGAGTCCGTCCCGGCCCAGCCAAGCAAGCTTCCCAG ACGGGCCGGAAGCCCCGGTGCAGTCCTTAGCGACCTCCT CAGAACCCCGCCCCGAGGCGCCTGTCGCCTGGTGCGGGA ATCCCCGTACGGGAGCTGGGAGGGTGGGGGACGGCGACA GTCAACAAAGGCGTGGAGCGGAGGCTACCTGACACCTGC CGCCCACCCGCCCTCCTCTCTTCCACTGAGTTTGGAGCTG TCTGTGGGGCAGTGTAGTTTTTCGTTTGTTTTTATAAACAC AAACAAGGGATCATACTTAGTTGTAGATCTGAGGCAATC CTCTACTCCTGTCCCAATC	136
AS12	GATGCTTTAATACAGAACCAGCATGTGAGTACAGTAGTTT GTATTGTTTCATTTAGAATTGATAAACTTTTAAAATAT	138
AS13	GGAGGAAATAATTCAAATCAGCAACTGGATGATGCTCGC AACAAAGCT	140
AS14	AATTCGGGCCACTTGCTAGTCCAGAGATGGAGTCTTGCTC TGTCGCCCAGGCCAGAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCTC ACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGCAGTTCTCCTGC CTCAGCCTCCCAAGTAGATGGGATTACAGGCACGTGCCG CCACTTTTTTAATGATGTATTTGTTAATGGGAAGGAGACA GCTATTTTCTACTTATGGGGCTTCCTTCCTATAAAAGAATT GCCAGCAGCA	142
AS15	TACGGCGTCTATGTCATCAACCAGAAAGGTCACTCTGGTT GCATATGGAGCATGGATGGAGAGGGGAGATTAGAGACA GCGTGGCCCGTTTGGAAGAGAGGACGATGCCCAGGAAAG AGGCGG	144

AS16	AGTCGCGCACCCATAAAAATGAGCGTTCTGGGTCAGGGC CATTCTCGGTGCCTCCTGCACTGCCTTTGTTTGGTTGCTCC CATGGCGTTCCCGGTGAGACTGCGGGTGCCGTGCGGTGG T	146
AS17	AGTGCCACCACCAGGTCTATAACCGGACAAGATATCTTG AGCCTGGAGAAGGAAAGAAGA	148
AS18	CTGACAGCCCTTCTGCTCCTGGCTTCCACTCCAACCCCC	150
AS19	TTCAGCATGAGACCCGCCTTCGGAGAGACAGCCCTGGGA TGTAAAAAGTGG	152
AS20	TCCAGCCTGCGGAGCCTGTGGGGCAGCAGGCTCCTGCTCC AGCCCAGCCCC	154
AS21	CAACTTCCACCCATGCAGGAAAGAGCTACGATATCCTTAC AAGGTACCGAATATCCCAAATAT	156
AS22	ACGTTTACCCACTTGAAACAGCAGCTCTCTCTGCTCCCTC TAATGGAACCAATCATTGGAGTGAACTTTGCGCACTTTCT TCCTTATGGCAGTGGCCAATTTAATAGTGGGAATCGACTT CTAGGAACTTTTGGCAGTGCTACCCTGGAAGGGGTTTCGG ACTACTATTCTCAGTTGATCTACAAGGTATGTTTCTCTGCC AAGGTGTTGTCTTGCTTCATCTTTGGG	158
AS23	TGCAAAGTGTGCCAGAACTGCAAGAATCCTAAAATGGCT AGAGCAAGT	160
AS24	GATCTCTTTGATGAGTTTGACAACTCTAGACTTGTAAGTC GCAGTTGGTTCTTTTTCTACTTGCGCAACAAGTGGAATTT GGCACTGGGTTTC	162
AS25	CGATCCATCAGCCTCCACAAGTCAGATCCATCTCTCCTGT CACCAAAT	164
AS26	TTCTTACAAAAACATGGAAATGAAAACACAGTTCTGATG TTAGAGACCTTAAGTGAAATAAGGTATGGGTATGTGAGC TGTGTGTGCTGCCCTTTACTAAGTCCTTATGGTAGATGTCT GAAT	166
AS27	CCTCCTGAGATTTTGTCTAATGAAAGCTTGCATGGAGGAA TTTGGCCCCTAAGATTTTGGCTTCCCCATTGGATCATCAG TATGGAACGCAGTCAGTATGGAACTCAAACAAGAAAGAC AGTGTATGAAAAT	168
AS28	GAAGCCATGGATGGCCGGGAACCTCATCTGTTAGACAAA AATGACGACAGATCCATTTCCTGG	170
AS29	TCTCTGCTCATTGGGGCGTTGAGGATAACGTGGAAGCGG GAAGCTGGGAGAAAGTCATTTTTTAAATGTGGATTGAGA GTTCATATGTGGAAAGGGCTGCAATTCATTGAAATAACC AGGAGAAATTGGATGCTGATATTTCAGAGCTGCAGTCTGT TTGGAACCTCACAGTACCGCAGTCTAACAAAGAAGTGCC AGCTTTGTTTTAGATTTAAAAGAGTATCATCTAAAGGATC TGACATTACAGACAAAAGAGAGGTAACTCAC	172
AS30	ACCGTCCCCGCCAGTCAGAAGTTGAGCTGCTCACTGGACC CGAAACATCTCAGACAGTTTCACCTC	174

AS31	ATGGTCATGAGCTTTGTGAACCTGGCTCTGGCCAGGTTAACTCAACTGCAGCAGGAGAGTCCAGCCCGAGTGTGGCCATCCTGGGAAGAGGGCTCTTCAGTACGATTTTCCCCTCTAAACTGCCGCCTTTTGCCCCCTAACTTGGAGTGCAGTTTTCCCACCGAGACTTTTAGGGAATCCGACAGCGGCTGGGAACTT	176
AS32	TTGGAAGATCTGGATACCTGTATGAAACCTCATGCTTTTCAACATGCCATGATGACATTTGCATCAACGACGTTTCGTTTATGTCAAAAAAGCTCCAAATTATCACTGCTTTCCAGT	178
AS33	TTTGGCACATCACATATGATGGTCAGACATTTT	180
AS34	GGACATTTTGAAAGCATCAGGGCCGTATTATTTCATTGGATTCCTGTAACTACACTGTTAGTCAGCCAAGTTATATATAAA	182
AS35	ATGCATACAGGAACTATTTCTCAGCATTGTCAGCTCCTGGATTGCTCCTTGGGCGCTATACTGCACATTGGCTATACCAAG	184
AS36	GAAATTGAGGGTTCTTGCCATGGTGGTATGATCACTATGGATATCAAAATGGGAAGTTACAGTTGCGATTACTTAAAACATTCAGAAACATTATCTGCTATGGTGGTTAGCTGTGGAATATCCTTTCTCTTTCTCTTTCCAAGGAAAAAAATTGCAAAATTGATTTTTAAGGAACAAGTACCA	186
AS37	TGTGAAATCATGCCTCTGCAAAGTTATATCCTTCTC	188
AS38	GTTAATAGAAAAAGTGTCAAAGGCTTCCACGTGGCTCATCTTCCTTCTGCC	190
AS39	TTCCAGGACAAGTACTTTATGATAGCTACGAAC	192
AS40	GTAGCGCAGGTGGAAATAAGAGGACTAGAACCACCAGTGCATGATCAA	194
AS41	GGCGGGGGAGGCGGCAGCGGAGAGCTAACAACACAGATCCCATGTAGTTGGAGAACCAAAGGCCACATACATGACAAAAAGACTGAACCGTTCAGGTTACTTGCATGGAGTTGGTGCTTAAATGTGAGT	196
AS42	GTAGCACCTTCACAGTCCAGGCAAGAGGAATGCTGGCGTCATAAAATGAGTTGG	198
AS43	ATAGCCCTTCAGTACTGTTGTACGTGTTCCATTTCTCAA	200
AS44	AGTGCTGTAGATGACATGATAGCAGCATTTCCCTTCAAAAGAGCT	202
AS45	ATGTGGACAAGGAAAGCAAGAGGAACTACCATTTGTGATAGACGAAGACAGATTTGCAGGTGGAGGGAG	204
AS46	ATTAACTACCGTCTGGGAATACTAGATAATGTTTCA	206
AS47	ACTAGCACCAGCCCCAAATTTCCTGTTTTTATCTTTAGACTCGTGTGTTGGGTAAGGACAGAGCTGGTACTGCGT	208
AS48	ATGGCGATTCCGGGCAGGCAGAATATTGTTCTGAGAAGCCACAGAAAAAGGGTAGGCATA	210
AS49	GAGGCTGAATTTGATAAGACCACTAGAACATTTCTACAA	212

	ATTTTCAATCGCAAAAGAGGAAAAATACAA	
AS50	AAACTGCTGTATGAAGTTTCCCAGAAAATGGTCTTA	214
AS51	TGGGCCTTCATCCATTCTTTGCCTGCACTACTGGGTATTTT CTCATACCCCCCAAGTCGA	216
AS52	TCAAGCCTACAGGAACATAGAAAGCTTCTCTCC	218
AS53	CGATTTTCTCGGCGGTATCCATGCAGTGCTAGGACCAGCC TTGGGAGAGAGGAAAGTGAGCCACCAGGAGAAGCTGCC ATGTGGAGGTGGAGGCTCTGGAGGGGTCGGGCATCAGGA CACCCTTCAGGAGAGGGGAGACCTCCTGAGACAAACCAA GGGCATTCCACTGGGAGA	220
AS54	GAAAGAAGCCACTCCAAAAAGAAGGATGGTCTTGTGAGA AATGACGGACCTGGATTCCCACCTATGTTTTCCACATCAG AAAATACCAACTTGGAT	222
AS55	GCTGGTGATGTATTATTCATTCCTGGCATTAGTTTGAAAG TCCATAAAGTTCAACACAGCAAGGTAATTAACATCTGTA AT	224
AS56	ATCGAGAACGAAGGCGGCCAGGTGAGGTCCCGCCCCGCT CCCTCC	226
AS57	CTCATCAGCGTGGTCCAGAATGGTAAGGAAAGCCCTTCA CTCAGGGAAGAACAGAAGGGGAGATTTTCTTTGATGGTT GTTTGGAAGTCAGGCTTAAACAATTGTGTCTGTGTGTGCG CATGCACAAACACTTTTACCTTATCTTTATTTTCTTCTTTT TATTTGAATGTA	228
AS58	GAACATCAAAGAAATAGCAGTAAGGTATTTTATGGTGTT ATTGACTGTGTCATAAAGGAAACTATTACTTGGCACGAT	230
AS59	GACTCGCTTCCCAAAACTGAAATGGTGAGTGGGTCATAC AGAATGGGTCTGTGTGAGCACTGTCTTAATCAA	232
AS60	CGCCCGCGGAAAGACACCTGGAAGGTTAGAGATCCAGCA TTGCGCTACACCCCTTTGTTAATTCAGTCACTGGACAGCC GCCTAGCCGAGAGCTGTGCGGTTTTTATATGGTATTGTAT CTTTACTTTAGGCGATACATGCAGAAGTCGTCCGGTAGAA AAC	234
AS61	CCCGTGGGCAGTGTCAGCTTCCAGGTAGGGTGTGTGCAG CTTTTCCCT	236
AS62	CAGAGGATTCAGGCACAGGAAGGTAAGTGTCCTGTAAAT CTCTCCCAGCCCCTT	238
AS63	AACCTCAAGCCAGACAGAAAAGGTAAGGAGAGCATGGC AAAG	240
AS64	GACCTGAACCAAGATGGATACAATGGTAATTTAAACCAA AGCGTGGAAGTCATTTATGTGTCGTCACCACTGCATAAAG GAGACCATGCCTGTTTTAAAGTATTCAGTATGGTGTGTGT GGGTGCAGTTATTATTACTGATTTT	242
AS65	GCGCCACATCTCCTGAGATTATTTGGTAATATGTCATGTA GAAAA	244

AS66	TCCCTGAAGAAAGTTGTGAAGGAGGTGGGTGTTGAGAGT TGGAGAGGGAGAGGTGCGTGGAGGGGAGCC	246
AS67	CCAGTAATCCTGTTCAAGGGCAAGGTAAGGCCCATACCA	248
AS68	CAAATATTAGAGCAACCTAAACAGGTAAGATTAAAGGGG TGGGACTTTAAATGT	250
AS69	ATAGCAACTGGAGCTCAGGTAGTAACACAGGATACTAAT TATTTCTTATTTTGCTTTGAAAAATTTGTTCCAGTCCAC	252
AS70	CTGCTGTATGAAGTTTCCCAGGTGAGTGCAGGGTCTGATA CCAGCAAC	254
AS71	TGGAAGCTAAAGGCCACTAAGGTAAACGGCACTCCTGAT GCTTATGGAGAGAGTATGAGGGCCTTGTGGGGAGGGTCT GCATTCCAACTTGGGGGTTTCCAG	256
AS72	AGTCCTGCAATTTATAAACTAAAGGTAAACATACAAAAC ATAAAGGGAGAAAACTTAAGACATAACCATTTC	258
AS73	GATATGGAGGTTTTCCTCAAAGAGGCAAGTACTAACCAA CACAACACTTTGATTCACTTGACACTTACTTTCAGCACT	260
AS74	CTTCAAGCGAATCAGCTACAAGGGGTAAGTAAAGGAAAC CCAGTTTGT	262
AS75	TTAACAGATGATCAGGTTTCAGGTAAGTTGGTTTCCAACT CCTTTACACCCTTCGTTTCCTTCATCTTTCCGTTCTTCCCTT TCCTTCTTTCTTTAATTGAAGAA	264
AS76	CAAAGAGACAGAGACTCCATCAAGGTAGGACTCAAAATT TACAGACTAAGGAATGGCTTAAAAGGGCTG	266
AS77	AAGCGCTATGGCTGCGTTTTTCAGGTCAGTATCCGACATT TGTCCTTCCCAGTCACTGACATTCTGCCA	268
AS78	GAAGGGACACCTTTTGAAGATGGTAAGTCATACTCATTAT GTTTTCTA	270
AS79	AGTATGACCCAAGCCCTTTGCAGGTACTTCTTCATGACAC TATTAATGGTAATTGTAGATTTGGGGAAGAGGAAGTATTT TGTATTTTGTGAG	272
AS80	TTACTGGATGGAATGATATTCCAGGTAAGTAGGTCTGTAT CAGACTGTAACAGTGGGGCTCATATTAGACGACAAAGCT CAGAATTA	274
AS81	GAAATACCAAGGAAGACTATTTTTGGTAAGAACCAGGTA GATATGAGGCCA	276
AS82	TCTCAGAAACAACCAGCTGAGAAGTGTCTTCTCAGAAAC AACCAGCTGAGAAGGCTACAAGTGACGAGAAAGATTCTG TTTCAAATA	278
AS83	TCTCGGAAAAAACCAGCCTTGAAGTGTCTTCTCCGAAACA ACCAGCAT	280
AS84	TCTCAGAAACAACCAGCCTTGAAGTGTCTTCTCAGAAACA ACCGGCCT	282

AS85	TCTGAGCAACCACCAGGCTTGAAGTGTCTTCTCGGAAAA AAGCAGCCT	284
AS86	GTGTACTACCTCTACAAGAACGTGGCCTATAAGGGCTCTG ATATAGAT	286
AS87	CAGCTGAGCGTGGTGACAAGGGATGATTACAACAGCAGT GAATTGAAA	288
AS88	CTGGAAGATAAAGAACTGGGAAGGATATCTGTATGCCCT TGGACAGAAGGTTTGGAAAAGATGGAAAAAACGTTACTT TGTTCTAGTTCAGGT	290
AS89	GAAAATCAAAGGCTCAGTAAAAAGGATTTGGTGAGTGAA AAGTTGAAG	292
AS90	ATGTCGGCGACTACAGGTTCCCAAGACAACCCAGAAGGG AAAAGGGACCCGTCAAGGAAGTTCCAGGAACAAAAGGCT CTCCCTAAAAGACCACCGCTTCAAAAAAACCTGAGGAAT GGAGTGGGCCAACACTATCCAGCCACTCTGACCAGCCGA ACGAGGAACTCAATCAAAATGCGCCATAGCAGGACCACA AGGGCAAGGAGACCACCGCCTTCTCCAGTGCTTCCTTGGG CAGCCAGTAATTCCCAGGCAAGGCCAGAGACTTCAAGTC TATCTGAAAAGTCTCCAGAAGTC	294
AS91	CAGGACCTCGCCACAGAGGATACCGGAAGTGTGACAAAA	296
AS92	GATCCCACTACGAAACGCTCCAGATTGACCCCAAAGTTG CATTTCCTCGTCGAGCGCAACCCAAGATGGTCACAAGAA CAAAGAAAATATTTG	298
AS93	ATATTGGCTCAGAAGAAGAAGGATGAGCTGAGCAGC	300
AS94	GCTAAGTTTTGGAGTGATATTTCAATTAACCGAGCCCCAA GCTTTGGA	302
AS95	CTGGATCCACCTCATGATGAAAAGGCTCTGGCATGCCCTC AATGGACATTATTGTGGATATTTTGGACAGCGAAGGCTCT T	304
AS96	AAGAAAGAAGATGTTAACTTTCAGGTAAAACAGTTAATT CAC	306
AS97	GGAAATGTATTGGTAAGATATGTAAGTTTATATGTTTACT ATATTCTACTGAAC	308
AS98	CAAAGAAGTTTCATCAAAGCAGCAAGTAAGTCTTTTTTGT CTCAGTTT	310
AS99	TTCTCGGGTCGTTCAAGAAGCCGAGGTAAGACACGCCGC GACGGGTTTCTGCGGGCTACCAGGAACAAT	312
AS100	CGAGAAAGTAAGAGGCACCAGGGTAAACGATGGACTCTC TTTCCTCATCGT	314
AS101	CACCTGGCCATCCCCGCCAAGATCAGTGAGTGCCGGAGC CCAGCCCAGTCCCGACTACCCCGCCAGCGAGACCCCGGG GCAGGCCGGTCACCTGGCTTCTCCTCCTGCCCGCAGCCCG GGAGAAGCTGGACCAAGTGGCGACAGCAGTGTACCAGA	316

AS102	TTAGACCTGGCCAATCCTCAAGGTAAGGGCCCTAAGGGA GAACTGAGGGACTTCGCACCAAGGACAGAAGAAGCCCCG GTCTGCCCTGCGCTGCCA	318
AS103	AGGGACCTCCGCAGCATCGTGGAGGTAAGGCGGGCAGAC ACCAGAGGGCAGTGGGTACCCAGGCCAGCCCCTTGGCCC CCA	320
AS104	CTGCTCACAGAGATGGACAACAAGGTGAGGCAGGGGCAT GGCGGGGCTCTCCATCCCACAGCCTTGCCCCCAGGATCGG GACAGCACCACCTTCTCCTGGGTCAGCCCCCTACCTGCTT CCTTAGAGGTCCCCTGGCCCCTCTTTCCCCGCCACAGCTG GACCGCCTGGAGCTGGACCCA	322
AS105	ATGCTCAGAAGGTGCCCATGTGTGACAAATGTGGTCCTG GCATTG	324
AS106	GCAGGAAAGGAGCGTAGCACCCAGGTAAGGGTGGGTCCC ACTCTG	326
AS107	GCGGGGCGAAGTCTGTGTCTCACGGTCAGTTCAACTCCAG GCTCCTGGGGAGCGTCTGGGTTCCGGCGACTAGGACGCC TAACTTCCTTTAACTTCGGGTCTGAAAGTCTGTGGCTCTTT TACAGAGAAGCAGCGTTCCAGGGACTCCGTTCCCGCCAC CCGTTCAGCAACCCTCTACACCTGGACCCGACCTCCTCGC CTTGGAGGAAGAATATAAGCGTT	328
AS108	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGCAGGGACTCATTTC ATCCACCTGACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTG AGGAGATGCCAGCCACAACTCTCCGAAGAGAAGTATTC	330
AS109	ACTGCCATCCTCTTCACCAGGCAGCAAAGCAAGGCCCTCC CATCCTTGGGGATTACAAACAGACATGGATTTTGGGCTGG ACAAGGAAATACAGTGATGCATGGCAGAGATTCGGATGG GAAACAAGTTAAAGGTACAGTAGTAATACTAGCGCAGGG TGCTTTTCACCAG	332
AS110	AATGCTTCACTACATGAAGTCAAAGATTTCTTTGTTCCTTT CCCACTCCCACTACTTCATTTGACTAGCCTTAAAAGAAAT AAATTATTTAAT	334
AS111	GGTACTACCCGTCTTCTATCTGGGGAGGACTTTTCC	336
AS112	TCTGAAATGGTGGCACATGAAAGGTATGTTTTTGAAGCTA CCGGAAATGATTCTTTTAGAACTCTTTGTTTATTGATGAA A	338
AS113	ATAATTATGGCATTAGCCATCCTGGACCTCTTTGCAGTCT TAAAAATTGAAGCCCACAAACAGCTCTTACTTAAGAGTTT CTGCTATGGTGCTGGAAAA	340
AS114	CAAATTAGGGTACCATCATATTCAGATGAAGGC	342
AS115	CGGCAGAGGGAGGTGGTGGACCTGGTGAAGAAGGACCTG GTTATGCGTGCAGTGAGTCTTGGAACTCAGAGGGGAGAC CAAAATGGGAGGCCATCGTGGAGCGGACATGCGATATGG GCCCGTATAATGGAATGTGCTTACAAGGGCCAGCAGGAG TGCCTGGTCGAGACGGGAGCCCTGGGGCCAATGGCATTC	344

	CGGGTACACCTGGGATCCCAGGTCGGGATGGATTCAAAG GAGAAAAGGGGGAATGTC	
AS116	GTGCACTTGGATTTTTCTTCAGCAGAGATGGGATTTCCTC ATGCTGCCCAGGCTAATGTTGAACTCCTGGGCTCAAGTGA TCTGCTCACC	346
AS117	GGAGAAAAGATCCTCTTCATTAGGGGTCTTCATGGTTGTG ACTATATCTCCACAGCCAAAGCAAAGCAGACATTTAAGA TGCTGCACAACAAACATGTCATG	348
AS118	GGCTTCTTTGAGACTGAAATGGCAGTCCCCTTCTTTTCCA GAAAAATTAGAAAAGTCAGAAGAGCAATAATGAAATGG ACATTTTGCTGTTATTTCTAT	350
AS119	GACAGTCAAGTGGAAACAACTGTCTGGGGAGTTGGAAAT AGGCAAGAATGGAGAGAAATTTTGTATGGCAGTACACAG AATTTTGCAAGTTTATTG	352
AS120	TGGACTCGACCAGAGAAGCAAGAGCTCAACTCATCTTGT TGCTCACTTATTTTA	354
AS121	CTGGGTCGCTTGGAAGAAGCCAAGTCCTTTGAAACTGAG GAAAAC	356
AS122	CTGGGTCGCTTGGAAGAAGCCAAGGTGCCATTGAAAATG CTGCTCTTC	358
AS123	TGGCTCCTGCGCACCTGGGAGAGAGCTGACAGTGGCCTT	360
AS124	CTTGTTGCAAGGCCAGAGATTCAGATCTTTATGGAAGAA GATGTCATGAAAGTAGAG	362
AS125	AGACACCAGGAAAATGTCCACACTGTATTAGTACATGGA AAAGTGAAAGGCCTGTTTTATATA	364
AS126	ATCATGCTCATTGGGAATAAGAGCAACTGCCAGAAACAG CTTCTCAGAGATATGAAGATATTGAACGAATTTTATCATG GTCTGATATTGACATTGCAACTGTCT	366
AS127	CCAAAAGTGTTTCCCAAAAATCAGGTAATATCTTTAATTC CAAAAGCACAGGAAGACCCTGAGCATACT	368
AS128	GGCTGGAAGATTTGCCGGGAAGGCATTGGGCCTGTTATG CTCACAATGACTTCAGGTGAATGGAGTTTCAGTTTCCTGG AGGCCATCTGTGGAGTTTCCAGGGAACCTGTACCGAGGA GAAGGCATTGTATATGGGACACTAGAGGAGGTGTGGGAC TGTGTGAAGCCAGCTGTTGGAGGCCTACGAGTGAAGTGG GA	370
AS129	ATTGATCCAAGCTCTCCCTTACATACCTACTATGAAAGAA TTACTAAAGGACGTAATCCAGAAAGAAGATATATGAAAC CGGAACGAATCAGTCCGGGACACGAGGCCATGGAAAAA AACCTTGAAGATAACTTA	372
AS130	AACATGGCTGACATGCTTTATAATTTCCTTTCACAGACCT CAGCAGCTGCCAAGTTGAATCTGCAATTTGAGATGATAA CAGCAGTATTCAGGCTCAATAGATGTGCGGAATGTCTAG GGCTACTTCTCCAGGAGAACAGC	374

AS131	CAGATACTACAGCAAGCCTTGAAGAAACTGCCTTTTTCATTATGTATTACTGAGTGTGAGACCATAGCCTATCACCTTGCCAGGGATAGTAATGGAAACTTGGAATTA	376
AS132	CAGATACTACAGCAAGCCTTGAAGATAGCATTTTTGAAAGTGGTGGTGCCTTTGAAACTGCATCCTTACTCCTTTTGTCAC	378
AS133	TATGAGAGTCCCATCTTCAGCAGAGACCGAGTGAATCCAGGTGCCCTGAGTGGCTCGCTGGGTCAGGCCCGCGCGGCCTGCTGGAGGACCTTGGGGTCTTTGAAGCCTGGGGGAGAGTTCAGAGCGGCAGAACAGCGCAGGGCTGGCTGGGTGCCAGGCGCTCCCGGGTTCACCTGCAGTTTAATAAGCTCGAGGTTTCCGAGAGAGCGCTTTTGCCTACGCCATCGCAGCAGCTGGCGTGGTGCACGCCGTGTCCAATGCGTGTGCCCTGGGCAAACTGAAGGCCTGTGGCTG	380
AS134	TTTTCTCAGAATATGAATACGAAAATGATTAGAGGAACAGAAAGAAAGCAACAGTACTATGGACTACAAATTTTGGAA	382
AS135	GGGGAGCCAGGGGAGGACGCAGGAATAGGGAGGCCTGAGGAGAGGGAGAGAGAGGAGGAGATGGCTGATCAG	384
AS136	CCTCCGGGTGGACATTCCCCTCAGGATTTGTCTATTAGAGAGATCTTTTGCCTTGGGCATAAAGAAGTCTGC	386
AS137	AACTACAGAAACCTGGTCTTCCTGGATCCCTGTTTTCAAGAAAATCTT	388
AS138	actcaacggttgccaggacacaaaGTAAGCAACAGCTGCATGACCGGTTTAGTCCTGACGTTTACAAAGAGGGACCCTTTCCATAAGCCTGTAACTTGGTGTGGGCAGCTTGCCGATGTCAGGCAGTGCATGTTTCACTCGATTAGGGAGAGAGCGCACCCTCTCCAGAGGGCTTTGGCCACGCTTAATTTTTTCTTTGTTTCCTTCTATACTGCTTTATATCTCACACATCCCCTCTTAACTCTCCAGACATGGGAAGTTGTTGTGACAGGTCAGGAAAGTCGTATGTTTACCCTTCTCCTAGAAATTAGTTATGTAAGCTATTATTGTATGTATTTAGTAATGAGGGGACATGTGCAT	422

【1816】 **表11**顯示由點突變事件所產生之所識別新抗原的基因來源、完整基因名稱、突變、及胺基酸序列。點突變係以粗體字母指示。**表9**顯示其等之對應多核苷酸序列。

〔表 11〕

新表位 ID	基因	完整基因名稱	突變	蛋白質	SEQ ID NO
M1	KRAS	GTP 酶 KRas	G12A	YKLVVVGAAGVGKSALT	389

M2	KRAS	GTP 酶 KRas	G12D	YKLVVVGA**D**GVGKSALT	391
M3	KRAS	GTP 酶 KRas	G13D	KLVVVGAG**D**VGKSALTI	393
M4	KRAS	GTP 酶 KRas	G13R	KLVVVGAG**R**VGKSALTI	395
M5	KRAS	GTP 酶 KRas	Q61H	LDILDTAG**H**EEYSAMRD	397
M6	KRAS	GTP 酶 KRas	Q61R	LDILDTAG**R**EEYSAMRD	399
M7	KRAS	GTP 酶 KRas	Q61K	LDILDTAG**K**EEYSAMRD	401
M8	DIS3	外切體複合物核酸外切酶 RRP44	R780K	YTHFTSPI**K**RYADVIVH	403
M9	BRAF	絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 B-raf	V600E	IGDFGLAT**E**KSRWSGSH	405
M10	BRAF	絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 B-raf	G469A	QRIGSGSF**A**TVYKGKWH	407

〔表 12〕

新表位 ID	多核苷酸序列	SEQ ID NO:
M1	TATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGCTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG	390
M2	TATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGATGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG	392
M3	AAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGACGTAGGCAAGAGTGCCTTGACGATA	394
M4	AAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTCGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACGATA	396
M5	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTCACGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	398
M6	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTCGAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	400
M7	TTGGATATTCTCGACACAGCAGGTAAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGAC	402
M8	TACACACATTTTACTTCACCCATTAAAAGATACGCAGATGTCATTGTTCAT	404
M9	ATAGGTGATTTTGGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAGTGGGTCCCAT	406
M10	CAAAGAATTGGATCTGGATCATTTGCAACAGTCTACAAGGGAAAGTGGCAT	408

實例 2：腫瘤及正常組織中之多發性骨髓瘤新抗原的定量 PCR 分析

【1817】 測試多發性骨髓瘤(MM)新抗原候選者在下列樣本中之表現：

- 來自 MM 患者之 20 種 CD138+漿細胞
- 20 種 MM 及淋巴瘤細胞系（NALM6、道迪(Daudi)、MM1R、MOLP8、JIM3、ELM、H929、OPM2、RPMI8226、MM.1S、KMS11、ARH77、IM9、JIM1、KMS12-BM、MOP2、HUNS1、U266B1、及 HTK）
- 11 種獲自健康捐贈者之 PBMC，5 種來自年輕捐贈者（<30 歲）且 6 種來自年長捐贈者（>60 歲）
- 來自 3 位健康捐贈者之經分選免疫細胞（B 細胞、漿細胞、T 細胞、PBMC、及單核球）及
- 18 種來自健康捐贈者之組織（肝臟、腎臟、胰臟、前列腺、乳腺、結腸、胃、骨骼肌、肺、卵巢、胎盤、小腸、脊髓、子宮、脾臟、腦、心臟、及膀胱）

【1818】 定量PCR引子係使用Primer Express軟體（第3.0.1版）設計為橫跨斷點接合處序列。選擇Tm為60℃、GC含量介於30至80%之間、且形成穩定二級結構之可能性低的引子以用於表現分析。

【1819】 使用Qiagen RNA單離套組(# 430098094)，依照製造商規程將RNA自這些樣本單離出來。使用高容量cDNA反轉錄套組（Invitrogen料號11904018）中所提供之oligo dT引子，自200 ng的總RNA製備出互補DNA庫。接下來，使用TaqMan預擴增套組(ThermoFisher Scientific, # 4384267)，在15ul的預擴增混合料中將3至10 ng的cDNA預擴增10個PCR循環。針對各樣本，估計輸入cDNA以將內源對照組(RPL13A, GAPDH, HPRT1, B2M)之Ct值保持在13至15

Ct值之範圍內。在所測試之對照基因中，RPL13A在健康組織間顯示出最一致之表現。最後，將預擴增之cDNA稀釋5倍並裝載至Fluidigm Biomark™ HD上以進行40個PCR擴增循環。

【1820】 將新抗原候選者之表現（Ct值）相對於內源對照組RPL13A進行標準化。使用ΔCt<15之截止值（約32,000之倍數變化）來判定新抗原候選者在生物樣本中之表現。所有腫瘤限制性新抗原候選者之表現譜係示於**圖5A、圖5B、圖5C、及圖5D**中。在對照組及腫瘤樣本兩者中皆有表現之抗原係示於**圖6A、圖6B、圖6C、及圖6D**中。

實例 3：新抗原之體外免疫原性評估

【1821】 新抗原之免疫原性係使用已知方法評估。使用已知檢定，利用$CD8^+$ T及$CD4^+$ T細胞之TNFα及IFNγ生產作為讀出，對實例2中所選出之9 mer片段評估其活化T細胞之能力。肽係藉由GenScript合成，其中純度>80%。將經冷凍乾燥之肽溶解於100% DMSO中。

外源性自體健康捐贈者再刺激檢定

【1822】 重疊15-mer肽係設計為橫跨各個所指定之新抗原。其活化T細胞之能力係使用已知方法評估，諸如定義為外源性自體健康捐贈者再刺激檢定之檢定。利用$CD8^+$及$CD4^+$ T細胞之TNFα及IFNγ生產作為讀出，將這些肽用作為池。針對各肽池分析$CD8^+TNF\alpha^+IFN\gamma^+$及$CD4^+TNF\alpha^+IFN\gamma^+$ T細胞之最大頻率及相對於背景值之最大倍數變化，此係計算為$CD8^+$ $TNF\alpha^+IFN\gamma^+$及$CD4^+$

$TNF\alpha^+IFN\gamma^+$ T細胞之最高頻率及跨針對該肽所評估之正常捐贈者的所得倍數變化。

【1823】 使用培養基（補充有麩醯胺酸、HEPES、5%人類血清(Sigma)、及1X Pen-Strep之IMDM (Gibco)）將單離自人類健康PBMC之CD1c+樹突細胞(CD1c+DC)解凍。將DC細胞再懸浮於補充有IL-4 (Peprotech, 20 ng/mL)及GM-CSF (Gibco, 20 ng/mL)之培養基中，接種於6孔微量盤中，然後在37℃及5% CO2培養箱靜置整夜。隔天，將DC細胞計數並接種於96孔圓底微量盤中，濃度為每孔30,000個活細胞。將經冷凍乾燥之新抗原肽池（具有8-mer重疊肽序列之15-mer肽）溶解於100% DMSO（儲備液濃度為20 mg/mL）中。將新抗原肽池添加至DC以得到10 μg/mL之最終濃度，然後在37℃及5% CO2培養箱中靜置2小時。利用CEF肽池「Plus」(Cellular Technologies, Ltd.)作為陽性對照組（各病毒肽最終濃度為4 ug/ml），且利用最終濃度(0.05%)與實驗肽相同的DMSO作為陰性對照組。在2小時後，將DC細胞用50戈雷的游離輻射照射。使用培養基將單離自人類正常PBMC之自體CD3+泛T細胞解凍。在幅照後，以每孔300,000個活細胞將自體泛T細胞添加至經照射之DC中。以10 ng/mL之最終濃度將人類IL-15 (Peprotech)添加至所有孔中。將盤在37℃及5% CO2培養箱培養總共12天。每2至3天將培養基用IL-15（R&D System，10 ng/mL最終濃度）及IL-2（R&D systems，10 IU/mL最終濃度）補充。

【1824】 在第11天，將細胞用相同實驗肽池或對照組再刺激，濃度與第1天的肽刺激相同。將蛋白質抑制劑混合物(eBioscience)添加至每個孔中，並將盤在37℃及5% CO2培養箱培養整夜14至16小時。在第12天，將細胞染色以進行表面及胞內流動式細胞測量術分析。將細胞用PBS洗滌並用Live/Dead可固定

水性死亡細胞染色劑(Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell stain, Thermo-Fisher)染色。在活/死染色後，使用無生物素Fc受體阻斷劑(Biotin-Free Fc Receptor Blocker, Accurate Chemical & Scientific Corp)將細胞阻斷。胞外細胞流動板（每孔1 μL/抗體在50 μL中）由CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend)、CD4 BV421 (Biolegend)、及CD8 APC-Cy7 (Biolegend)組成。在胞外染色後，使用Foxp3/轉錄因子染色緩衝劑組(eBioscience)將細胞固定並透化，並使用TNFα FITC (R&D Systems)及IFNγ BV785 (Biolegend)針對胞內蛋白質（1:50稀釋）進行染色。將細胞洗滌並再懸浮於染色緩衝劑中，分析並記錄在BD Celesta流動式細胞儀中。

【1825】 流動式細胞測量術分析係在FlowJo v10.6軟體上進行。基於活的單態CD3+、CD4+、及CD8+ T細胞對細胞進行圈選。分析CD8+及CD4+ T細胞之TNFα及IFNγ表現。

【1826】 如果滿足下列標準，則將針對肽池之免疫原性反應視為陽性：

- 在用實驗肽池刺激後雙陽性 TNFα/IFNγ CD8+及/或 TNFα/IFNγ CD4+ T 細胞之頻率相對於 DMSO 對照組大於或等於 3 倍
- 雙陽性 TNFα/IFNγ CD8+及/或雙陽性 TNFα/IFNγ CD4+ T 細胞之頻率係至少 0.01%

【1827】 先在5至7位健康捐贈者中研究新抗原之免疫原性。將非反應性新抗原在新的22位健康捐贈者群組上進行進一步測試。新抗原之免疫原性數據係彙總於**表13**中。**圖7A及圖7B**展示顯示針對幾種新抗原之圈選策略及所達到之免疫原性反應的代表性點圖。有趣的是，大多數新抗原在多位捐贈者中顯示免疫原性反應（**圖8A、圖8B、圖9A、及圖9B**）。

〔**表 13**〕所有腫瘤特異性新抗原之免疫原性數據彙總。針對各新抗原，報告最大 CD8+及 CD4+ T 細胞反應（TNFα 及 IFNγ）。所報告之反應與捐贈者無關。

新肽 ID	SEQ ID	基因 ID	新抗原序列	(CD8+) 相對於 DMSO 之倍數變化	頻率（TNFα + IFNγ+ CD8 T 細胞）	(CD4+) 相對於 DMSO 之倍數變化	頻率（TNFα + IFNγ+ CD4 T 細胞）	免疫原性（是/否）
FUS4	7	CD5L->FCRL1	DVAVICSGRRSARDP	3.1	0.04	7.13	0.029	否
FUS5	9	CD5L->FCRL1	DVAVICSGVPVADVS	4.59	0.079	6.97	0.021	是
FUS6	11	CD5L->FCRL1	EDVAVICSELFLIASP	NA	NA	NA	NA	NA
FUS7	13	FAM98A->LOC105374454	GRAGQGGGMISVSQEFIK	3.04	0.093	17.18	0.21	是
FUS9	17	EAF2->SLC15A2	SGLLMNTLTVLILYFLY	5.53	0.13	3.08	0.031	是
FUS11	21	GAB1->SMARCA5	GKSTPPRKEIFDDASP	7.36	0.013	11.4	0.008	是
FUS12	23	NUDT12->LINC02115	ARWFTREQGSEN	24.68	0.58	2.77	0.027	是
FUS13	25	KCNQ5->KCNQ5-IT1	AFIYHAFVGSTKTAWRTTL	3.96	0.033	8.79	0.057	是
FUS14	27	UBE2J1->GABRR2	LARQISFKSLI	3.27	0.005	256.93	0.19	是
FUS16	31	UBE2J1->GABRR2	PRDNHTDHENPRGSDGQGRWKCPSQVTYIRRTLM	8.86	0.12	4.388	0.027	是
FUS17	33	HBS1L->ALDH8A1	AAGVVTEIEAAVKA	5.31	0.13	2.11	0.012	是
FUS18	35	CADPS2->RNF148	NAVRSYYEGTENIVAV	542.51	0.671	0.95	0.005	是
FUS19	37	CADPS2->RNF148	NAVRSYYETNGGMSFLRITP	12.96	0.016	1.26	0.009	是

FUS20	39	PTGES2->SLC25A25-AS1	ISKRLKSRRRSGWQLNRAGNRGLSPGLGLFPRGCCRWGGAYTRLPSANQT	511.064	4.85	11.664	0.068	是
FUS21	41	FOSB->KLF6	PPTAAASQTCLELER	4.24	0.04	8.08	0.023	是
FUS22	43	IGLL5->COMMD3-BMI1,BMI1	ACGACGAGFFIKQKCIEQRESRSLS	89.07	0.11	0.86	0.006	是
FUS23	45	NDUFB8->SEC31B	VYPVYQPVVSQAGLGELWQWASGKLRGYCWRRGQWHAYSIQCDPHPVFGEGACDCSETEAHGGCQSPRLESFPGQPPGFRGQRF	42.81	0.064	1.94	0.011	是
FUS24	47	B2M->DUSP5	SGLEAIQRGYETFYSE	259.11	0.48	3.13	0.014	是
FUS26	51	P2RY6->ARHGEF17	ARHLLTLGTCGSTWP	7.07	0.1	2.46	0.026	是
FUS27	53	TBCEL->TECTA	PQEEVPFRSITTELFPSMC	3.38	0.009	3.3	0.038	是
FUS 28	55	NCOR2->UBC	QIIYDENRTMQIFVKT	247.49	0.37	1.13	0.009	是
FUS30	59	ZFP36->UBC	MDLTAIYETMQIFVKT	3.5	0.13	51.81	0.1	是
FUS31	61	FOSB->UBC	PPTAAASQTMQIFVKT	14.72	0.022	0.7	0.004	是
FUS32	63	GANC->CAPN3	SSVTTHSSGNLRESPIYH	12.04	0.018	3.08	0.008	是
FUS34	67	CLN6->CALML4	VAPSGLYYCG	8.7	0.013	8.33	0.015	是
FUS35	69	TMED3->KIAA1024	NRVTALTQN	3.24	0.049	2.28	0.019	是
FUS36	71	TNFRSF17->SNX29	IEKSISARITEQ	8.7	0.013	4.69	0.008	是
FUS38	75	CD79B->GH1	GEVKWSVGSRTSLLL	23.41	0.18	4.06	0.007	是

FUS40	79	KLF2->TPM4	CRERGLQEAEGDVAAL	18.3	0.43	1.26	0.024	是
FUS41	81	FOSB->KLF2	PPTAAASQVRSPTTATGTAAAGSLRAQTSSRATTESTRATGHSSAICAIVPSRAPITWRCT	37.46	0.056	6.84	0.002	是
FUS42	83	RBM42->ETV2	GGPPFVGPLRGPRAQPSLSGLCGRRTGSRDTIKIPGQT	14.72	0.027	9.54	0.11	是
FUS44	87	ZGPAT->LIME1	LDQCVETLCSLSKSD	4.82	0.097	4.8	0.024	是
FUS45	89	IFNAR2->IL10RB	LLPPGQESAIIGPPGMQ	88.8	0.43	10.56	0.1	是
FUS46	91	GCNA->LOC101059915	YECTGCKTSFPHRSQS	143.71	1.33	9.3	0.017	是
FUS51	101	POU2AF1->COLCA1	PPLITNVTEKPWKHTRIEMPLARLTRP	200	0.06	11.93	0.061	是
FUS52	103	SELPLG->TMEM119	MEPTTKRGPGGTMVSAAAPS	46.95	2.09	6.831	0.02	是
FUS53	105	PTPRG->C3orf14	RPGVFTDIL	76.5	0.78	6.29	0.041	是
FUS54	107	ZFP36->PLEKHG2	MDLTAIYEDSAGPLSHA	15.176	2.58	9.66	0.063	是
FUS55	109	FAM214A->ARPP19	LRYLIHLRKWKIK	13.57	0.38	74.67	0.056	是
FUS56	111	ZNF772->VN1R1	FALMASLGIPQTMAA	2.73	0.007	115.03	0.75	是
FUS57	113	MED12->NLGN3	RQLQQQLSSLSGPEGVPFLKLWCLDDLLSTLLGTCRCPSRAQF	17.2	0.14	11.65	0.24	是
AS3	119	BBS9	SLLSLFPGKTVEITCLQHQKC	92.41	0.28	3.43	0.026	是
AS4	121	BTBD3	TQRLPGHKVSNSCMTGLVLTFTKRDPFH	17.3	0.77	7.26	0.025	是

			KPVTWCGQL ADVRQCMF HSIRERAHPL QRALATLNF FFVSFYTALY LTHPLLTLQT WEVVVTVCF SCWELCVPC DVLRRTCRG QR					
AS5	123	C3orf79	LQAILQPGNF ILVNEI	4.64	0.068	19.14	0.14	是
AS6	125	CTHRC1	RQREVVDLV SPREPSRDRR AGGGDLAAR PTGRASVWL LGVSVCTAV CRVSCCAGV SCFLFTGEEG PGYACSESW NSEGRPKWE AIVERTCDM GPYNGMCLQ G	2700	0.27	57.613	0.072	是
AS9	131	GAS2	GEKILFIRVK FYFSLILFLW EDSEFELGEI	358.4	1.99	20.874	0.099	是
AS10	133	PDK1	MKQFLDFGE CGPGPWAFL RGPGRGAAA AAPGRVGAG QLSPEAHPSS SAFPPPAP	70.588	12	76.818	0.028	是
AS11	135	TSG101	QLKKMVSK VRLRRARLP GRAHRSLPR PVESVPAQPS KLPRRAGSP GAVLSDLLR TPPRGACRL VRESPYGSW EGGGRRQST KAWSGGYLT PAAHPPSSLP LSLELSVGQ CSFSFVFINT NKGSYLVVD LRQSSTPVPI	4	0.033	69.02	0.45	是
AS15	143	B4GALT2	YGVYVINQK	290	0.029	2469.13	0.9	是

			GHSGCIWSM DGEGRLETA WPVWKRGR CPGKRR			6		
AS16	145	CAMSAP1	SRAPIKMSVL GQGHSRCLL HCLCLVAPM AFPVRLRVP CGG	8200	0.82	15.062	0.011	是
AS17	147	DCC	SATTRSITGQ DILSLEKERR	14.05	0.13	7.078	0.028	是
AS18	149	FCRLB	LTALLLLAST PTP	7.33	0.082	12.922	0.006	是
AS19	151	GABRR2	FSMRPAFGE TALGCKKW	140	0.031	23.16	0.12	是
AS23	157	KMT2C	CKVCQNCKN PKMARAS	3.05	0.065	18	0.063	是
AS24	161	ST3GAL6	DLFDEFDNS RLVSRSWFF FYLRNKWNL ALGF	1300	0.13	613.88	3.14	是
AS25	163	TBCEL	RSISLHKSDP SLLSPN	43.6	0.028	57.01	0.061	是
AS26	165	AGFG1	FLQKHGNEN TVLMLETLS EIRYGYVSC VCCPLLSPY GRCLN	84.36	0.75	5.7	0.097	是
AS29	171	ARHGAP42	SLLIGALRIT WKREAGRKS FFKCGLRVH MWKGLQFIE ITRRNWMLIF QSCSLFGTSQ YRSLTKKCQ LCFRFKRVSS KGSDITDKR EVTH	1100	0.29	15.34	0.1	是
AS30	173	BLNK	TVPASQKLS CSLDPKHLR QFHL	13.86	0.082	2.23	0.012	是
AS33	179	CFAP54	FGTSHMMVR HF	47.27	0.49	2.78	0.009	是
AS36	185	EPHA6	EIEGSCHGG MITMDIKMG SYSCDYLKH	100	17	111.44	0.57	是

			SETLSAMVV SCGISFLFLFP RKKIAKLIFK EQVP					
AS37	187	AM13A	CEIMPLQSYI LL	17.37	0.32	576.132	0.21	是
AS42	197	LARP1B	VAPSQSRQE ECWRHKMS W	40	0.076	3.83	0.025	是
AS43	199	LYSMD3	IALQYCCTCS ISQ	NA	NA	NA	NA	NA
AS47	207	NRG3	TSTSPKFPVFI FRLVCWVRT ELVLR	53.5	0.25	1.907	0.011	是
AS50	213	PDZRN4	KLLYEVSQK MVL	3.032	0.038	8.29	0.041	是
AS52	217	PRDM5	SSLQEHRKL LS	12.72	0.18	1.9	0.012	是
AS54	221	SETBP1	ERSHSKKKD GLVRNDGPG FPPMFSTSEN TNLD	0.73	0.008	90.535	0.033	是
AS55	223	TYW5	AGDVLFIPGI SLKVHKVQH SKVINICN	96.05	0.17	27.71	0.042	是
AS56	225	ADGRE5	IENEGGQVR SRPAPS	5	0.069	3.71	0.019	是
AS64	241	ITGA8	DLNQDGYN GNLNQSVEV IYVSSPLHKG DHACFKVFS MVCVGAVII TDF	6.83	0.8	376.11	0.57	是
AS67	247	MTMR14	PVILFKGKVR PIP	28.23	0.52	8.57	0.071	是
AS68	249	NFKB1	QILEQPKQV RLKGWDFKC	4	0.022	21.77	0.033	是
AS73	259	SMC5	DMEVFLKEA STNQHNTLIH LTLTFST	3	0.02	72.58	0.11	是
AS76	265	TLE4	QRDRDSIKV GLKIYRLRN GLKGL	6.15	0.54	224.35	0.34	是
AS77	267	TRAF3	KRYGCVFQV SIRHLSFPVT	369.64	1.12	7.547	0.046	是

			DILP					
AS78	269	UBE2B	EGTPFEDGK SYSLCFL	29.32	0.52	3.14	0.024	是
AS84	281	ANKRD36	SQKQPALKC LLRNNRP	162.14	4.54	10.66	0.019	是
AS86	285	ATP10B	VYYLYKNV AYKGSDID	2.7	0.018	12.54	0.019	是
AS87	287	BMP6	QLSVVTRDD YNSSELK	44.64	1.25	4.45	0.016	是
AS88	289	CADPS2	LEDKELGRIS VCPWTEGLE KMEKTLLCS SSG	4.55	0.025	79.18	0.12	是
AS90	293	CSAG1	MSATTGSQD NPEGKRDPS RKFQEQKAL PKRPPLQKN LRNGVGQHY PATLTSRTRN SIKMRHSRTT RARRPPPSPV LPWAASNSQ ARPETSSLSE KSPEV	6327.68	11.2	79.18	0.12	是
AS92	297	MSI2	DPTTKRSRLT PKLHFLVER NPRWSQEQR KYL	41.24	0.073	31.67	0.048	是
AS93	299	TJP1	ILAQKKKDE LSS	1.44	0.014	9.9	0.015	是
AS94	301	TTLL7	AKFWSDISIN RAPSFG	97.14	2.72	62.53	0.63	是
AS95	303	WDR64	LDPPHDEKA LACPQWTLL WIFWTAKAL	1.58	0.13	19.58	0.014	是
AS96	305	ANKRD28	KKEDVNFQV KQLIH	7.34	0.15	5.47	0.027	是
AS97	307	ANKRD28	GNVLVRYVS LYVYYILLN	13446.33	23.8	96.12	0.57	是
AS108	329	ACIN1	VEDEEKKEA GTHFIHLTGT TVSAGVPEE MPATTLRRE VF	1406.07	12.5	179.31	1.06	是
AS109	331	ADAMTS15	TAILFTRQQS	4.15	0.019	42.23	0.064	是

			KALPSLGITN RHGFWAGQ GNTVMHGR DSDGKQVKG TVVILAQGA FHQ					
AS110	333	CCDC88A	NASLHEVKD FFVPFPLPLL HLTSLKRNK LFN	228.56	4.21	36.021	0.21	是
AS111	335	CD55	GTTRLLSGE DFS	1.16	0.012	16.71	0.06	是
AS112	337	CFAP54	SEMVAHERY VFEATGNDS FRTLCLLMK	35.03	0.062	7.92	0.012	是
AS113	339	CLCC1	IMALAILDLF AVLKIEAHK QLLLKSFCY GAGK	5.07	0.38	5.7	0.009	是
AS114	341	CNTN5	QIRVPSYSDE G	7.6	0.14	2.05	0.02	是
AS115	343	CTHRC1	RQREVVDLV KKDLVMRA VSLGTQRGD QNGRPSWSG HAIWARIME CAYKGQQEC LVETGALGP MAFRVHLGS QVGMDSKE KRGNV	288.14	0.51	223.78	0.16	是
AS116	345	FCRL5	VHLDFSSAE MGFPHAAQA NVELLGSSD LLT	192.71	1.42	6.32	0.076	是
AS118	349	IARS	GFFETEMAV PFFSRKIRKV RRAIMKWTF CCYFY	106.428	1.01	7.692	0.15	是
AS120	353	NCAM1	WTRPEKQEL NSSCCSLIL	13.03	0.24	3.71	0.018	是
AS121	355	OGT	LGRLEEAKS FETEEN	194.72	0.59	1.41	0.02	是
AS122	357	OGT	LGRLEEAKV PLKMLLF	3.63	0.044	13.71	0.048	是
AS123	359	PCNX3	WLLRTWER	5.371	0.046	2.25	0.05	否

			ADSGL					
AS124	361	PDZRN4	LVARPEIQIF MEEDVMKV E	5.27	0.089	7.31	0.064	是
AS125	363	PRDM5	RHQENVHTV LVHGKVKGL FYI	28.62	0.78	6.57	0.023	是
AS126	365	RAB2B	IMLIGNKSNC QKQLLRDM KILNEFYHGL ILTLQLS	161.72	0.49	6.861	0.04	是
AS127	367	ST3GAL6	PKVFPKNQVI SLIPKAQEDP EHT	1.44	0.08	7.179	0.14	是
AS128	369	STARD5	GWKICREGI GPVMLTMTS GEWSFSFLE AICGVSREPV PRRRHCIWD TRGGVGLCE ASCWRPTSE VG	874.02	7.77	44.35	0.081	是
AS129	371	TET1	IDPSSPLHTY YERITKGRNP ERRYMKPER ISPGHEAME KNLEDNL	19.08	0.27	9.79	0.022	是
AS131	375	USP25	QILQQALKK LPFSLCITEC ETIAYHLAR DSNGNLEL	299.44	0.53	10.53	0.008	是
AS132	377	USP25	QILQQALKIA FLKVVVPLK LHPYSFCH	4.73	0.026	181.82	0.17	是
AS133	379	WNT10A	YESPIFSRDR VNPGALSGS LGQARAAC WRTLGSLKP GGEFRAAEQ RRAGWVPG APGFTCSLIS SRFPRERFCL RHRSSWRGA RRVQCVCPG QTEGLWL	38.74	0.095	12.303	0.071	是
AS134	381	XPO1	FSQNMNTK MIRGTERKQ	4.51	0.091	1.429	0.02	是

			QYYGLQILE					
AS135	383	ZBP1	GEPGEDAGI GRPEEREREE EMADQ	2.68	0.092	3.73	0.03	否
AS136	385	ZNF592	PPGGHSPQD LSIREIFCLG HKEVC	5.91	0.072	10.86	0.07	是
AS138	421	BTBD3	TQRLPGHKV SNSCMTGLV LTFTKRDPFH KPVTWCGQL ADVRQCMF HSIRERAHPL QRALATLNF FFVSFYTALY LTHPLLTLQT WEVVVTGQ ESRMFTLLLE ISYVSYYCM YLVMRGHV H	NA	NA	NA	NA	NA

實例 4：HLA 結合預測

【1828】 將使用如**實例1**中所述之各種方式所識別的新抗原之胺基酸序列分成所有可能的獨特、連續9 mer胺基酸片段，並使用netMHCpan4.0針對此等9 mer之各者執行與六種常見HLA等位基因（HLA-A*01:01、HLA-A*02:01、HLA-A*03:01、HLA-A*24:02、HLA-B*07:02、HLA-B*08:01）之HLA結合預測。選擇數種9 mer片段，以基於與一或多個所測試HLA等位基因之結合可能性的排序及其等在多發性骨髓瘤患者中之盛行率來進行進一步分析。

實例 5：新抗原與 HLA 之體外結合

【1829】 所選新抗原或其片段與HLA-A*01:01、HLA-A*02:01、HLA-A*03:01、HLA-A*24:02、HLA-B*07:02、及HLA-B*08:01、或任何其他HLA之

結合係使用已知方法評估。該方法之原理係簡述於下並由兩個部分所組成，一個涉及藉由紫外線(UV)輻射所誘發之肽與陽性對照組的交換，而第二個係用來偵測穩定HLA-肽及空白HLA複合物之酶免疫檢定。

【1830】 HLA結合之肽對於HLA複合物之穩定性極為重要。條件式HLA I類複合物係藉由UV不穩定肽來穩定化，且針對各個HLA (*Pos:* HLA-A*01:01: CTELKLSDY(**SEQ ID NO: 409**)、HLA-A*02:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 410**)、HLA-A*03:01: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO: 411**)、HLA-A*24:02: LYSACFWWL (**SEQ ID NO: 412**)、HLA-B*07:02: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 413**)、HLA-B*08:01: ELRSRYWAI (**SEQ ID NO: 414**))利用不同之肽(*Pos*)，其等在結合至HLA分子時可被UA幅照切割。一經切割，所得肽片段會與HLA I類複合物分開，因為其長度不足以穩定地結合至HLA。在肽切割已執行（中性pH，在融冰上）之情況下，無肽之HLA複合物仍維持穩定。因此，當於另一個所選HLA I類肽存在下執行切割時，此反應會導致經切割之UV不穩定肽*Pos*與所選肽之淨交換(net exchange) (Rodenko, B et al. (2006) Nature Protocols 1: 1120-32, Toebes, M et al. (2006) Nat Med 12: 246-51, Bakker, AH et al. (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105: 3825-30)。

【1831】 所關注肽與*Pos*間之交換效率係使用HLA I類ELISA分析。此組合技術使得所關注HLA分子具有潛在免疫原性的配體能夠被識別出來。

【1832】 交換對照肽*Pos*係對相關HLA I類等位基因之高親和力結合劑，而交換對照肽Neg係非結合劑。UV對照組代表於復原肽(rescue peptide)不存在下，條件式HLA I類複合物之UV幅照。交換對照肽*Neg* (HLA-A*01:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 415**)、HLA-A*02-01: IVTDFSVIK (**SEQ ID NO:**

416)、HLA-A*03:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 417**)、HLA-A*24:02: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 418**)、HLA-B*07:02: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO: 419**)、HLA-B*08:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 420**))及所有實驗肽之結合係相對於交換對照肽*Pos*之結合而評估。後者肽之吸收係設定為100%。此程序會導致一系列的不同交換百分比，其等反映不同實驗肽對所使用之HLA等位基因的親和力。

【1833】 HLA I類ELISA係基於偵測（肽穩定化）HLA I類複合物之β2微球蛋白(B2M)的酶免疫檢定。為此，將鏈黴親和素結合至聚苯乙烯微量滴定盤之孔上。在洗滌及阻斷後，將存在於交換反應混合物或ELISA對照組中之HLA複合物藉由微量滴定盤上之鏈黴親和素經由其生物素化重鏈捕捉。將未結合材料藉由洗滌移除。隨後，添加針對人類B2M之辣根過氧化酶(HRP)偶聯抗體。HRP偶聯抗體只會結合至存在於微量滴定盤孔中之完整HLA複合物，因為不成功之肽交換會導致原始UV敏感性HLA複合物在UV照明時解體。在後者情況下，B2M會在洗滌步驟期間被移除。在藉由洗滌來移除未結合HRP偶聯物後，將受質溶液添加至孔中。有色產物會與存在於樣本中之完整HLA複合物的量成比例地形成。在藉由添加停止溶液來終止反應後，在微量滴定盤讀取儀中測量吸光度。將吸光度標準化至交換對照肽之吸光度（代表100%）。對HLA I類分子具有中至低親和力之肽的次最佳HLA結合亦可藉由此ELISA技術來偵測(Rodenko, B et al. (2006) Nature Protocols 1: 1120-32)。

【1834】 根據本文所述之規程，所測試之HLA等位基因具有對應的陽性對照(*Pos*)及陰性對照(Neg)肽，所關注肽係與該等對照肽交換。與*Pos*之交換率為100%意指所關注肽對HLA等位基因之結合親和力與陽性對照肽相同。針對6

個HLA等位基因中之至少一者，考慮對與對應*Pos*肽具有至少10%交換率之肽進行進一步評估。較高百分比對應於與HLA等位基因之較強結合。

實施例

【1835】　下面的實施例列表係意在補充而非代替或取代先前的描述。

實施例1.　　一種多肽，其包含至少一或多個選自由下列所組成之群組的肽序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、或405、407、或421、或其片段。

實施例2. 一種多肽，其包含至少一或多個選自由下列所組成之群組的肽序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例3. 一種多肽，其包含二或更多個下列之銜接重複序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例4. 如實施例1至3中任一者之多肽，其中該多肽序列係以任何順序彼此連接。

實施例5.　　如實施例2之多肽，其中該多肽係選自：

SEQ ID NO: 7或與SEQ ID NO: 7具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 21或與SEQ ID NO: 21具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 23或與SEQ ID NO: 23具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 33或與SEQ ID NO: 33具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 39或與SEQ ID NO: 39具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 43或與SEQ ID NO: 43具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 45或與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 53或與SEQ ID NO: 53具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 55或與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 63或與SEQ ID NO: 63具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 79或與SEQ ID NO: 79具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 83或與SEQ ID NO: 83具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 87或與SEQ ID NO: 87具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 89或與SEQ ID NO: 89具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 109或與SEQ ID NO: 109具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 111或與SEQ ID NO: 111具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 113或與SEQ ID NO: 113具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 119或與SEQ ID NO: 119具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 121或與SEQ ID NO: 121具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 125或與SEQ ID NO: 125具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 131或與SEQ ID NO: 131具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 135或與SEQ ID NO: 135具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 143或與SEQ ID NO: 143具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 145或與SEQ ID NO: 145具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 147或與SEQ ID NO: 147具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 149或與SEQ ID NO: 149具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 151或與SEQ ID NO: 151具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 157或與SEQ ID NO: 157具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 161或與SEQ ID NO: 161具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 163或與SEQ ID NO: 163具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 165或與SEQ ID NO: 165具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 171或與SEQ ID NO: 171具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 173或與SEQ ID NO: 173具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 179或與SEQ ID NO: 179具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 185或與SEQ ID NO: 185具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 187或與SEQ ID NO: 187具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 197或與SEQ ID NO: 197具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 207或與SEQ ID NO: 207具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 221或與SEQ ID NO: 221具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 223或與SEQ ID NO: 223具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 247或與SEQ ID NO: 247具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 259或與SEQ ID NO: 259具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 281或與SEQ ID NO: 281具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 285或與SEQ ID NO: 285具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 287或與SEQ ID NO: 287具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 289或與SEQ ID NO: 289具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 293或與SEQ ID NO: 293具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 297或與SEQ ID NO: 297具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 299或與SEQ ID NO: 299具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 301或與SEQ ID NO: 301具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 303或與SEQ ID NO: 303具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 305或與SEQ ID NO: 305具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 307或與SEQ ID NO: 307具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 329或與SEQ ID NO: 329具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 331或與SEQ ID NO: 331具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 333或與SEQ ID NO: 333具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 335或與SEQ ID NO: 335具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 337或與SEQ ID NO: 337具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 339或與SEQ ID NO: 339具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 341或與SEQ ID NO: 341具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 343或與SEQ ID NO: 343具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 345或與SEQ ID NO: 345具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 349或與SEQ ID NO: 349具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 359或與SEQ ID NO: 359具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 361或與SEQ ID NO: 361具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 363或與SEQ ID NO: 363具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 365或與SEQ ID NO: 365具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 367或與SEQ ID NO: 367具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 369或與SEQ ID NO: 369具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 371或與SEQ ID NO: 371具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 375或與SEQ ID NO: 375具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 377或與SEQ ID NO: 377具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 379或與SEQ ID NO: 379具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 381或與SEQ ID NO: 381具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 383或與SEQ ID NO: 383具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 385或與SEQ ID NO: 385具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

SEQ ID NO: 421或與SEQ ID NO: 421具有至少90%序列同一性之胺基酸序列；

及其組合。

實施例6. 一種多核苷酸，其編碼如實施例1至5中任一者之多肽。

實施例7. 如實施例6之多核苷酸，其中該多核苷酸係選自由下列所組成之群組：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、

384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、或406、408、或422、或其片段。

實施例8. 一種載體，其包含如實施例6或實施例7之多核苷酸。

實施例9. 如實施例8之載體，其中該載體係選自腺病毒載體、α病毒載體、痘病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體、自我複製RNA分子、及其組合。

實施例10. 如實施例9之載體，其中該腺病毒載體係選自hAd5、hAd7、hAd11、hAd26、hAd34、hAd35、hAd48、hAd49、hAd50、GAd20、Gad19、GAd21、GAd25、GAd26、GAd27、GAd28、GAd29、GAd30、GAd31、ChAd3、ChAd4、ChAd5、ChAd6、ChAd7、ChAd8、ChAd9、ChAd10、ChAd11、ChAd16、ChAdI7、ChAd19、ChAd20、ChAd22、ChAd24、ChAd26、ChAd30、ChAd31、ChAd37、ChAd38、ChAd44、ChAd55、ChAd63、ChAd73、ChAd82、ChAd83、ChAd146、ChAd147、PanAd1、PanAd2、及PanAd3。

實施例11. 如實施例9之載體，其中該痘病毒載體係選自天花病毒載體、痘苗病毒載體、牛痘病毒載體、猴痘病毒載體、哥本哈根痘苗病毒(W)載體、紐約減毒痘苗病毒(NYVAC)載體、及經修飾安卡拉痘苗病毒(MVA)載體。

實施例12. 如實施例9之載體，其中該載體係該腺病毒載體，其包含編碼如實施例1至5中任一者之多肽中任一者的多核苷酸。

實施例13. 如實施例9之載體，其中該載體係該痘病毒載體，其包含編碼如實施例1至5中任一者之多肽中任一者的多核苷酸。

實施例14. 如實施例9之載體，其中該載體係該自我複製RNA分子，其包含編碼如實施例1至5中任一者之多肽中任一者的多核苷酸。

實施例15. 一種醫藥組成物，其包含如實施例1至5中任一者之多肽。

實施例16. 一種醫藥組成物，其包含如實施例6及7中任一者之多核苷酸。

實施例17. 一種醫藥組成物，其包含如實施例8至14中任一者之載體。

實施例18. 如實施例17之醫藥組成物，其中該載體係選自Ad26載體、MVA載體、GAd20載體、自我複製RNA分子、及其組合。

實施例19. 如實施例18之醫藥組成物，其中該載體係Ad26載體，其包含

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、

91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例20. 如實施例18之醫藥組成物，其中該載體係GAd20載體，其包含

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、

91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例21. 如實施例18之醫藥組成物，其中該載體係MVA載體，其包含編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例22. 如實施例18之醫藥組成物，其中該載體係自我複製RNA分子，其包含

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例23. 一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向有需要之該對象投予如實施例15至22中任一者之醫藥組成物。

實施例24. 一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向有需要之該對象投予包含重組病毒之組成物及/或包含自我複製RNA分子之組成物，其中該重組病毒或該自我複製RNA分子包含編碼至少一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例25. 如實施例23或24之方法，其中該對象表現或疑似表現一或多個如請求項1所述之多肽。

實施例26. 一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法，其包含向有需要之該對象投予如實施例15至22中任一者之醫藥組成物。

實施例27. 一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法，其包含向有需要之該對象投予包含重組病毒之組成物及/或包含自我複製RNA分子之組成物，其中該重組病毒或該自我複製RNA分子包含編碼至少一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例28. 一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法，其包含向有需要之該對象投予包含重組病毒之組成物及/或包含自我複製RNA分子之組成物，其中該重組病毒或該自我複製RNA分子包含編碼至少一或多個選自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、

101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

實施例29. 如實施例23至28中任一者之方法，其中該病毒或重組病毒係選自Ad26、MVA、GAd20、及其組合。

實施例30. 如實施例29來之方法，其中該重組病毒係Ad26病毒，其包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例31. 如實施例29之方法，其中該重組病毒係GAd20病毒，其包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、

11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例32. 如實施例29之方法，其中該重組病毒係MVA病毒，其包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例33. 如實施例29之方法，其中該自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、

17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

實施例34. 如實施例23至33中任一者之方法，其包含一或多個治療週期，其中各週期包含：

第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、

367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20。

實施例35.　如實施例23至33中任一者之方法，其包含一或多個治療週期，其中各週期包含：

第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、

157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第三投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒，該重組病毒包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、

101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20。

實施例36. 如實施例23至33中任一者之方法，其包含一或多個治療週期，其中各週期包含：

第一投予，其包含第一組成物，該第一組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第二投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第三投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、

367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20；及

第四投予，其包含第二組成物，該第二組成物包含重組病毒或自我複製RNA分子，該重組病毒或自我複製RNA分子包含編碼一或多個來自由下列所組成之群組的多肽之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20。

實施例37. 如實施例34至36之方法，其中該第一投予、該第二投予、該第三投予、或該第四投予包含不同之重組病毒。

實施例38. 如實施例34至37之方法，其中該第一投予、該第二投予、該第三投予、或該第四投予包含重組病毒，該重組病毒包含編碼不同胺基酸序列之多肽的多核苷酸。

實施例39. 如實施例26至38中任一者之方法，其進一步包含投予選自下列之第二治療劑：CTLA-4抗體、PD-1抗體、PD-L1抗體、TLR促效劑、CD40促效劑、OX40促效劑、羥脲、魯索替尼、菲達替尼、41BB促效劑、CD28促效

劑、FLT3配體、硫酸鋁、BTK抑制劑、JAK抑制劑、CD38抗體、CDK抑制劑、CD33抗體、CD37抗體、CD25抗體、GM-CSF抑制劑、IL-2、IL-15、IL-7、IFNγ、IFNα、TNFα、VEGF抗體、CD70抗體、CD27抗體、BCMA抗體、GPRC5D抗體、及其組合。

實施例40. 如實施例25至39之方法，其中多發性骨髓瘤係非IgM型意義不明單株球蛋白症(MGUS)、或燜燃型多發性骨髓瘤(SMM)、或其組合。

實施例41. 如實施例23至40之方法，其中該一或多個如請求項1所述之多肽係以至少約1%或更高、約2%或更高、約3%或更高、約4%或更高、約5%或更高、約6%或更高、約7%或更高、約8%或更高、約9%或更高、約10%或更高、約11%或更高、約12%或更高、約13%或更高、約14%或更高、約15%或更高、約16%或更高、約17%或更高、約18%或更高、約19%或更高、約20%或更高、約21%或更高、約22%或更高、約23%或更高、約24%或更高、約25%或更高、約26%或更高、約27%或更高、約28%或更高、約29%或更高、約30%或更高、約35%或更高、約40%或更高、約45%或更高、約50%或更高、約55%或更高、約60%或更高、約65%或更高、或約70%或更高之頻率存在於患有多發性骨髓瘤之對象群體中。

【符號說明】

無

SEQUENCE LISTING

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 在多發性骨髓瘤中表現之新抗原及其用途

<130> JBI6239WOPCT1

<140> 110105155
<141> 2021-02-09

<150> 62/976,386
<151> 2020-02-14

<160> 425

<170> PatentIn 第 3.5 版

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 1
Ile Ser Asn Lys Ile Ala Leu Leu Gln Thr Phe
1 5 10

<210> 2
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 2
atatctaata agatagcctt actgcaaacc ttt 33

<210> 3
<211> 31
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 3
Trp Leu Val Lys Gln Arg Gly Trp Ala Asn Leu Leu Glu Lys Ser Ala
1 5 10 15

Glu Gln Ile Cys Thr Gly Glu Phe Lys Ala Lys Ala Ser Gln Ser
20 25 30

<210> 4
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 4
tggctagtta aacaaagagg ctgggcaaac cttttagaga agtcagctga gcaaatatgt 60

acaggtgaat tcaaagcaaa agcctcacaa agt 93

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 5
Asn His Glu Thr Ala Phe Gln Gly Lys Pro Phe Arg Glu Val Ser
1 5 10 15

<210> 6
<211> 45
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 6
aaccacgaga cggccttcca aggcaaacct tttagagaag tcagc 45

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 7
Asp Val Ala Val Ile Cys Ser Gly Arg Arg Ser Ala Arg Asp Pro
1 5 10 15

<210> 8
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 8
gatgtggctg tcatctgctc aggaagacgt tcagccaggg atcca 45

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 9
Asp Val Ala Val Ile Cys Ser Gly Val Pro Val Ala Asp Val Ser
1 5 10 15

<210> 10
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 10
gatgtggctg tcatctgctc aggggtccct gtcgctgatg tgagc 45

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 11
Glu Asp Val Ala Val Ile Cys Ser Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 12
gaagatgtgg ctgtcatctg ctcagagctg tttttgatag ccagcccc 48

<210> 13
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 13
Gly Arg Ala Gly Gln Gly Gly Gly Met Ile Ser Val Ser Gln Glu Phe
1 5 10 15

Ile Lys

<210> 14
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 14
ggtcgtgcag gccagggagg aggcatgatt tctgtgagtc aggaattcat taag 54

<210> 15
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 15
Ala Val Leu Lys Leu Thr Asp Gln His Asn Ala Val Lys Met Gly Glu
1 5 10 15

Glu Arg Cys Val Ser Ser Glu Ile
20

<210> 16
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 16
gcagtgctca aactcaccga ccagcataat gcagtgaaga tgggtgaaga gagatgtgtt 60

tcatctgaaa tt 72

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

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 17
Ser Gly Leu Leu Met Asn Thr Leu Thr Val Leu Ile Leu Tyr Phe Leu
1 5 10 15

Tyr

<210> 18
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 18
agtggccttc tgatgaatac tttaactgtg ctgatcctgt atttcctgta t 51

<210> 19

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 19
Ala Pro Lys Pro Lys Lys Met Lys Asn His Leu Leu Phe Trp
1 5 10

<210> 20
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 20
gctcctaagc ccaagaagat gaagaaccat ttgcttttct gg 42

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 21
Gly Lys Ser Thr Pro Pro Arg Lys Glu Ile Phe Asp Asp Ala Ser Pro
1 5 10 15

<210> 22
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 22
gggaaatcca caccaccacg taaggaaata tttgatgatg cgtcacct 48

<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 23
Ala Arg Trp Phe Thr Arg Glu Gln Gly Ser Glu Asn
1 5 10

<210> 24
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 24
gcccgctggt tcactagaga acagggcagt gaaaac 36

<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 25
Ala Phe Ile Tyr His Ala Phe Val Gly Ser Thr Lys Thr Ala Trp Arg
1 5 10 15

Thr Thr Leu

<210> 26
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 26
gcgttcatct accacgcttt cgttgggtca accaaaaccg catggcgtac tactctc 57

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 27
Leu Ala Arg Gln Ile Ser Phe Lys Ser Leu Ile
1 5 10

<210> 28
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 28
ctggctaggc aaataagctt taagtcactt ata 33

<210> 29
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 29
Gln Pro Arg Asp Asn His Thr Asp Gln Val Thr Tyr Ile Arg Arg Thr
1 5 10 15

Leu Met

<210> 30
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 30
cagccaagag acaaccacac tgatcaagtc acttatataa gaagaacctt gatg 54

<210> 31
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 31
Pro Arg Asp Asn His Thr Asp His Glu Asn Pro Arg Gly Ser Asp Gly
1 5 10 15

Gln Gly Arg Trp Lys Cys Pro Ser Gln Val Thr Tyr Ile Arg Arg Thr
20 25 30

Leu Met

<210> 32
<211> 102
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 32
ccaagagaca accacactga tcatgaaaac ccaagaggaa gcgatggaca gggcaggtgg 60

aaatgcccaa gccaagtcac ttatataaga agaaccttga tg 102

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 33
Ala Ala Gly Val Val Thr Glu Ile Glu Ala Ala Val Lys Ala
1 5 10

<210> 34
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 34
gctgctggtg ttgtcactga gatcgaagcc gcggtcaagg cc 42

<210> 35

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 35
Asn Ala Val Arg Ser Tyr Tyr Glu Gly Thr Glu Asn Ile Val Ala Val
1 5 10 15

<210> 36
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 36
aacgcagttc ggagttatta tgaggggacg gaaaatatag tcgcggtg 48

<210> 37
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 37
Asn Ala Val Arg Ser Tyr Tyr Glu Thr Asn Gly Gly Met Ser Phe Leu
1 5 10 15

Arg Ile Thr Pro
20

<210> 38
<211> 60
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 38
aacgcagttc ggagttatta tgagacaaat ggaggcatga gcttccttag aattaccccct 60

<210> 39
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 39
Ile Ser Lys Arg Leu Lys Ser Arg Arg Arg Ser Gly Trp Gln Leu Asn
1 5 10 15

Arg Ala Gly Asn Arg Gly Leu Ser Pro Gly Leu Gly Leu Phe Pro Arg
20 25 30

Gly Cys Cys Arg Trp Gly Gly Ala Tyr Thr Arg Leu Pro Ser Ala Asn
35 40 45

Gln Thr
50

<210> 40
<211> 150
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 40
atcagcaagc gactcaagag cagaaggaga tccggttggc agctaaaccg cgctgggaac 60

aggggcctga gtcctggact agggctcttt ccccggggct gctgcagatg gggaggagcc 120

tacacccgcc tcccgagtgc taatcagacc 150

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 41
Pro Pro Thr Ala Ala Ala Ser Gln Thr Cys Leu Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

<210> 42
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 42
ccacccaccg ccgccgcctc ccagacctgc ctagagctgg aacgt 45

<210> 43
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 43
Ala Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Phe Phe Ile Lys Gln Lys Cys Ile
1 5 10 15

Glu Gln Arg Glu Ser Arg Ser Leu Ser
20 25

<210> 44
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 44
gcctgcggag cctgtggggc aggatttttt atcaagcaga aatgcatcga acaacgagaa 60

tcaagatcac tgagc 75

<210> 45
<211> 84
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 45
Val Tyr Pro Val Tyr Gln Pro Val Val Ser Gln Ala Gly Leu Gly Glu
1 5 10 15

Leu Trp Gln Trp Ala Ser Gly Lys Leu Arg Gly Tyr Cys Trp Arg Arg
20 25 30

Gly Gln Trp His Ala Tyr Ser Ile Gln Cys Asp Pro His Pro Val Phe
35 40 45

Gly Glu Gly Ala Cys Asp Cys Ser Glu Thr Glu Ala His Gly Gly Cys
50 55 60

Gln Ser Pro Arg Leu Glu Ser Phe Pro Gly Gln Pro Pro Gly Phe Arg
65 70 75 80

Gly Gln Arg Phe

<210> 46
<211> 252
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 46
gtgtaccctg tctaccagcc tgtggtttca caagctggtc tgggggagct ttggcagtgg 60

gcttctggaa agctccgggg ttattgttgg cggcggggac aatggcatgc ttattctata 120

caatgtgacc cacatcctgt cttcggggaa ggagcctgtg attgctcaga aacagaagca 180

cacgggggct gtcagagccc tcgacttgaa tcctttccag ggcaacctcc tggcttcagg 240

ggccagcgat tc 252

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 47
Ser Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Gly Tyr Glu Thr Phe Tyr Ser Glu
1 5 10 15

<210> 48
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成寡核苷酸」

<400> 48
tctggcctgg aggctatcca gcggggatat gagactttct actcggaa 48

<210> 49
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 49
Ser Pro Glu Asp Tyr Thr Leu Lys Ala Gln Gly Pro Gly Gln Cys Pro
1 5 10 15

<210> 50
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 50
tccccagagg actacacgct caaggcccag ggccccggcc agtgccca 48

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 51
Ala Arg His Leu Leu Thr Leu Gly Thr Cys Gly Ser Thr Trp Pro
1 5 10 15

<210> 52
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 52
gcgaggcact tgctaactct tgggacatgc ggaagcacgt ggcca 45

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 53
Pro Gln Glu Glu Val Pro Phe Arg Ser Ile Thr Thr Glu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Ser Met Cys

<210> 54
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 54
ccacaggaag aagtgccatt caggtcaata acaacggagt tgtttccttc aatgtgc 57

<210> 55
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 55
Gln Ile Ile Tyr Asp Glu Asn Arg Thr Met Gln Ile Phe Val Lys Thr
1 5 10 15

<210> 56
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 56
cagatcatct acgacgagaa ccggacaatg cagatcttcg tgaagact 48

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 57
Gly Glu Arg Glu Arg Arg Glu Lys Thr Met Gln Ile Phe Val Lys Thr
1 5 10 15

<210> 58
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 58
ggcgagcgcg agcggcgcga gaaaacaatg cagatcttcg tgaagact 48

<210> 59
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 59
Met Asp Leu Thr Ala Ile Tyr Glu Thr Met Gln Ile Phe Val Lys Thr
1 5 10 15

<210> 60
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 60
atggatctga ctgccatcta cgagacaatg cagatcttcg tgaagact 48

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 61
Pro Pro Thr Ala Ala Ala Ser Gln Thr Met Gln Ile Phe Val Lys Thr
1 5 10 15

<210> 62

<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 62
ccacccaccg ccgccgcctc ccagacaatg cagatcttcg tgaagact 48

<210> 63
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 63
Ser Ser Val Thr Thr His Ser Ser Gly Asn Leu Arg Glu Ser Pro Ile
1 5 10 15

Tyr His

<210> 64
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 64
tcttctgtga ctacccactc atctggaaat ttgcgagaat ccccgattta tcat 54

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 65
Ser Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Glu Lys Pro Tyr His Cys Asn Trp
1 5 10 15

<210> 66
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 66
tctggcctgg aggctatcca gcgtgagaag ccctaccact gcaactgg 48

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 67
Val Ala Pro Ser Gly Leu Tyr Tyr Cys Gly
1 5 10

<210> 68
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 68
gtggcaccca gtggcctgta ctactgtgga 30

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 69
Asn Arg Val Thr Ala Leu Thr Gln Asn
1 5

<210> 70
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 70
aacagggtca cagctctcac ccagaac 27

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 71
Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg Ile Thr Glu Gln
1 5 10

<210> 72
<211> 36

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 72
atagagaaat caatttctgc taggatcaca gaacaa 36

<210> 73
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 73
Pro Ser Asp Cys Ser Ile Arg Lys Thr Leu Leu Ser Leu Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Arg Arg Pro Arg Ala Gly Ala Leu Leu Arg Met Arg Leu Trp Gly Pro
50 55 60

<210> 74
<211> 192
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 74

ccaagtgact gctccattcg gaagactttg ttgtcgctgc ccggaggagt cgagactggt 60

acccggagga gctgtctcac caggagacca cgtcctggaa gtgtccggga ctcgcgggac 120

ctgtggctgc agaccccgcc ggcacgcagg cccagagctg gcgcactcct gaggatgaga 180

ctctgggggc cc 192

<210> 75
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 75
Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 76
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 76
ggggaagtga agtggtctgt aggctcccgg acgtccctgc tcctg 45

<210> 77
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 77
Leu Thr Glu Lys Lys Ala Ser Asp Val Arg Ser Pro Thr Thr Ala Thr

1 5 10 15

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ser Leu Arg Ala Gln Thr Ser Ser Arg Ala
20 25 30

Thr Thr Glu Ser Thr Arg Ala Thr Gly His Ser Ser Ala Ile Cys Ala
35 40 45

Ile Val Pro Ser Arg Ala Pro Ile Thr Trp Arg Cys Thr
50 55 60

<210> 78
<211> 183
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 78
ctcacggaga agaaggcctc cgacgtgaga agccctacca ctgcaactgg gacggctgcg 60

gctggaagtt tgcgcgctca gacgagctca cgcgccacta ccgaaagcac acgggccacc 120

ggccattcca gtgccatctg tgcgatcgtg ccttctcgcg ctccgatcac ctggcgctgc 180

aca 183

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 79
Cys Arg Glu Arg Gly Leu Gln Glu Ala Glu Gly Asp Val Ala Ala Leu
1 5 10 15

<210> 80
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 80
tgccgcgagc gcggcctgca ggaggctgaa ggtgatgtgg ccgccctc 48

<210> 81
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 81
Pro Pro Thr Ala Ala Ala Ser Gln Val Arg Ser Pro Thr Thr Ala Thr
1 5 10 15

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ser Leu Arg Ala Gln Thr Ser Ser Arg Ala
20 25 30

Thr Thr Glu Ser Thr Arg Ala Thr Gly His Ser Ser Ala Ile Cys Ala
35 40 45

Ile Val Pro Ser Arg Ala Pro Ile Thr Trp Arg Cys Thr
50 55 60

<210> 82
<211> 183
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 82
ccacccaccg ccgccgcctc ccaggtgaga agccctacca ctgcaactgg gacggctgcg 60

gctggaagtt tgcgcgctca gacgagctca cgcgccacta ccgaaagcac acgggccacc 120

ggccattcca gtgccatctg tgcgatcgtg ccttctcgcg ctccgatcac ctggcgctgc 180

aca 183

<210> 83
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 83
Gly Gly Pro Pro Phe Val Gly Pro Leu Arg Gly Pro Arg Ala Gln Pro
1 5 10 15

Ser Leu Ser Gly Leu Cys Gly Arg Arg Thr Gly Ser Arg Asp Thr Ile
20 25 30

Lys Ile Pro Gly Gln Thr
35

<210> 84
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 84
ggtggccctc cttttgtagg cccgcttcgg gggccgcgtg cccagcctag cctatccgga 60

ctgtgcggga ggcggacggg gagcagagac acaataaaaa ttcccggtca aacc 114

<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 85
Gly Leu Lys Gln Leu His Lys Ala Gly Tyr Glu Glu Glu Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Arg Ser Gly Leu Trp Asn Tyr Met Glu Leu Trp Gln Ala Ala Leu
20 25 30

<210> 86
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 86
ggtttgaaac agcttcacaa ggcaggttat gaagaagaaa ctcaaaataa caggagtggc 60

ttatggaact acatggagct ctggcaggct gccctg 96

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 87
Leu Asp Gln Cys Val Glu Thr Leu Cys Ser Leu Ser Lys Ser Asp
1 5 10 15

<210> 88
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 88
ctggaccagt gtgtggagac cctctgctcc ctcagcaagt cggac 45

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 89
Leu Leu Pro Pro Gly Gln Glu Ser Ala Ile Ile Gly Pro Pro Gly Met
1 5 10 15

Gln

<210> 90
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 90
ctccttccac ctggccagga atcagccatt attggacccc ctggaatgca a 51

<210> 91
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 91
Tyr Glu Cys Thr Gly Cys Lys Thr Ser Phe Pro His Arg Ser Gln Ser
1 5 10 15

<210> 92
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 92
tatgaatgta ctggatgcaa aacgagcttc ccacacagaa gccagagc 48

<210> 93
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 93
Gln His Pro Ala Arg Leu Val Lys Cys Gly Thr Gln
1 5 10

<210> 94
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 94
caacatcctg ctagacttgt taagtgtgga acacaa 36

<210> 95
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 95
Gly Leu Thr Leu Gly Ala Arg Thr Thr Leu Thr His Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Val Ser Ala Ala Gly Gly Cys Val Phe Leu Leu Leu Pro Ala Cys Val
35 40 45

Pro Arg Arg Cys His Trp Ile Pro
50 55

<210> 96
<211> 168
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 96
ggcctgactc tgggagcacg cactactctg acccatggat cccctgggcc cagccaagcc 60

acagtggctg tggcgccgct gtctggccgg gctgctgttt cagctgctgg tggctgtgtg 120

tttcttctcc tacctgcgtg tgtcccgaga cgatgccact ggatcccc 168

<210> 97
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 97
Met Asp Leu Thr Ala Ile Tyr Glu Cys Cys Asn Leu Ser Val Ser Glu
1 5 10 15

<210> 98
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 98
atggatctga ctgccatcta cgagtgctgc aacctgagcg tgagcgag 48

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 99
Val Ile Val Asp Pro Ile Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Trp Gln Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 100
<211> 51

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 100
gtaattgtgg accctataca gggatacctc agacaatggc agcttttgga t 51

<210> 101
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 101
Pro Pro Leu Ile Thr Asn Val Thr Glu Lys Pro Trp Lys His Thr Arg
1 5 10 15

Ile Glu Met Pro Leu Ala Arg Leu Thr Arg Pro
20 25

<210> 102
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 102
ccgccactca tcaccaatgt cacggaaaag ccgtggaaac acacccggat tgaaatgccc 60

ctggcccgcc tgacccgacc c 81

<210> 103
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 103
Met Glu Pro Thr Thr Lys Arg Gly Pro Gly Gly Thr Met Val Ser Ala
1 5 10 15

Ala Ala Pro Ser
20

<210> 104
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 104
atggaaccta ctaccaaaag aggtcctggg ggcaccatgg tttcggcggc agcccccagc 60

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 105
Arg Pro Gly Val Phe Thr Asp Ile Leu
1 5

<210> 106
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 106
aggcctggag tattcacaga cattctt 27

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 107
Met Asp Leu Thr Ala Ile Tyr Glu Asp Ser Ala Gly Pro Leu Ser His
1 5 10 15

Ala

<210> 108
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 108
atggatctga ctgccatcta cgaggactct gctgggccgc tcagccatgc c 51

<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成肽」

<400> 109
Leu Arg Tyr Leu Ile His Leu Arg Lys Trp Lys Ile Lys
1 5 10

<210> 110
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 110
ttacgctacc tcatacatct gaggaaatgg aagataaag 39

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 111
Phe Ala Leu Met Ala Ser Leu Gly Ile Pro Gln Thr Met Ala Ala
1 5 10 15

<210> 112
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 112
tttgcactta tggcctctct ggggatacct cagacaatgg cagct 45

<210> 113
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 113
Arg Gln Leu Gln Gln Gln Leu Ser Ser Leu Ser Gly Pro Glu Gly Val
1 5 10 15

Pro Phe Leu Lys Leu Trp Cys Leu Asp Asp Leu Leu Ser Thr Leu Leu
20 25 30

Gly Thr Cys Arg Cys Pro Ser Arg Ala Gln Phe
35 40

<210> 114
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 114
cggcaacttc aacaacagct ctctagcctg tctggccctg agggagtccc ctttctgaag 60

ctgtggtgct tggacgacct gctctctaca ttgctgggca cctgtaggtg tccctcgaga 120

gctcagttt 129

<210> 115
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 115
Leu Lys Thr Thr Asn Arg Ala Ser Val Ser Ile Ser Gln Leu Pro Phe
1 5 10 15

Phe Lys Ile Ile Phe Leu Trp Ser
20

<210> 116
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 116
ctgaagacaa caaatagagc ctctgtaagt attagtcagt tgcctttctt taagattatt 60

tttctgtggt ct 72

<210> 117
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 117
Arg Leu Ala Ser Ile Tyr Glu Glu Leu Leu Gly Ala Thr Ala Ile Glu
1 5 10 15

<210> 118
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 118
aggctggcta gcatctatga ggagctgctg ggtgcaacgg ccattgag 48

<210> 119
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 119
Ser Leu Leu Ser Leu Phe Pro Gly Lys Thr Val Glu Ile Thr Cys Leu
1 5 10 15

Gln His Gln Lys Cys
20

<210> 120
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 120
agtcttctta gtctcttccc aggtaagact gttgaaataa catgcctgca gcatcaaaaa 60

tgc 63

<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 121
Thr Gln Arg Leu Pro Gly His Lys Val Ser Asn Ser Cys Met Thr Gly
1 5 10 15

Leu Val Leu Thr Phe Thr Lys Arg Asp Pro Phe His Lys Pro Val Thr
20 25 30

Trp Cys Gly Gln Leu Ala Asp Val Arg Gln Cys Met Phe His Ser Ile
35 40 45

Arg Glu Arg Ala His Pro Leu Gln Arg Ala Leu Ala Thr Leu Asn Phe
50 55 60

Phe Phe Val Ser Phe Tyr Thr Ala Leu Tyr Leu Thr His Pro Leu Leu
65 70 75 80

Thr Leu Gln Thr Trp Glu Val Val Val Thr Val Cys Phe Ser Cys Trp
85 90 95

Glu Leu Cys Val Pro Cys Asp Val Leu Arg Arg Thr Cys Arg Gly Gln
100 105 110

Arg

<210> 122
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 122
actcaacggt tgccaggaca caaagtaagc aacagctgca tgaccggttt agtcctgacg 60

tttacaaaga gggacccttt ccataagcct gtaacttggt gtgggcagct tgccgatgtc 120

aggcagtgca tgtttcactc gattagggag agagcgcacc ctctccagag ggctttggcc 180

acgcttaatt ttttctttgt ttccttctat actgctttat atctcacaca tcccctctta 240

actctccaga catgggaagt tgttgtgaca gtatgtttta gctgttggga gctctgtgtt 300

ccatgcgatg ttttacggag aacttgcaga ggacaaaga 339

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 123
Leu Gln Ala Ile Leu Gln Pro Gly Asn Phe Ile Leu Val Asn Glu Ile
1 5 10 15

<210> 124
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 124
ttgcaggcaa ttttgcaacc aggtaacttc attctggtca acgagatt 48

<210> 125
<211> 102
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 125
Arg Gln Arg Glu Val Val Asp Leu Val Ser Pro Arg Glu Pro Ser Arg
1 5 10 15

Asp Arg Arg Ala Gly Gly Gly Asp Leu Ala Ala Arg Pro Thr Gly Arg
20 25 30

Ala Ser Val Trp Leu Leu Gly Val Ser Val Cys Thr Ala Val Cys Arg
35 40 45

Val Ser Cys Cys Ala Gly Val Ser Cys Phe Leu Phe Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Gly Pro Gly Tyr Ala Cys Ser Glu Ser Trp Asn Ser Glu Gly Arg Pro
65 70 75 80

Lys Trp Glu Ala Ile Val Glu Arg Thr Cys Asp Met Gly Pro Tyr Asn
85 90 95

Gly Met Cys Leu Gln Gly
100

<210> 126
<211> 306
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 126
cggcagaggg aggtggtgga cctggtgagt ccgagggagc cgagccggga ccgccgcgct 60

ggtggagggg acctggccgc gcgccccacg ggcagggcgt cagtctggct gttgggggtg 120

tctgtctgta cagctgtgtg tcgtgtgtct tgctgcgccg gggtgtcatg ctttttattt 180

acaggtgaag aaggacctgg ttatgcgtgc agtgagtctt ggaactcaga ggggagacca 240

aaatgggagg ccatcgtgga gcggacatgc gatatgggcc cgtataatgg aatgtgctta 300

caaggg 306

<210> 127

<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 127
Leu Val His Gln Leu Lys Gln Gln Val Gly Pro Pro Ala Arg Gln Thr
1 5 10 15

Gln Asn Arg Met Lys Leu Met
20

<210> 128
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 128
ctagtacatc aattaaagca gcaggtgggg cctcctgcaa gacagaccca gaacagaatg 60

aagttgatg 69

<210> 129
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 129
Phe His Leu Ile Ala Met Asp Ala Val Ser Phe Phe Tyr Phe Gln Ile
1 5 10 15

Phe Ile Thr Ser Arg Ile Phe

20

<210> 130
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 130
tttcatctca tagctatgga tgctgtatcc ttttttttatt tccagatttt tataactagt 60

agaatattt 69

<210> 131
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 131
Gly Glu Lys Ile Leu Phe Ile Arg Val Lys Phe Tyr Phe Ser Leu Ile
1 5 10 15

Leu Phe Leu Trp Glu Asp Ser Glu Phe Glu Leu Gly Glu Ile
20 25 30

<210> 132
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 132
ggagaaaaga tcctcttcat tagggtaaag ttttactttt cacttatctt gtttttatgg 60

gaagattcag aatttgagtt aggggaaata 90

<210> 133
<211> 54
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 133
Met Lys Gln Phe Leu Asp Phe Gly Glu Cys Gly Pro Gly Pro Trp Ala
1 5 10 15

Phe Leu Arg Gly Pro Gly Arg Gly Ala Ala Ala Ala Ala Pro Gly Arg
20 25 30

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

Phe Pro Pro Pro Ala Pro
50

<210> 134
<211> 162
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 134
atgaagcagt tcctggactt cggtgagtgc ggcccgggac cttgggcctt tttgcgcggt 60

cccgggcggg gagctgcggc cgctgcccca ggccgggtcg gcgccggcca gctctcgcct 120

gaggcgcacc cctcctcctc agcgtttccg cccccagcgc ct 162

<210> 135

<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 135
Gln Leu Lys Lys Met Val Ser Lys Val Arg Leu Arg Arg Ala Arg Leu
1 5 10 15

Pro Gly Arg Ala His Arg Ser Leu Pro Arg Pro Val Glu Ser Val Pro
20 25 30

Ala Gln Pro Ser Lys Leu Pro Arg Arg Ala Gly Ser Pro Gly Ala Val
35 40 45

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

Arg Glu Ser Pro Tyr Gly Ser Trp Glu Gly Gly Gly Arg Arg Gln Ser
65 70 75 80

Thr Lys Ala Trp Ser Gly Gly Tyr Leu Thr Pro Ala Ala His Pro Pro
85 90 95

Ser Ser Leu Pro Leu Ser Leu Glu Leu Ser Val Gly Gln Cys Ser Phe
100 105 110

Ser Phe Val Phe Ile Asn Thr Asn Lys Gly Ser Tyr Leu Val Val Asp
115 120 125

Leu Arg Gln Ser Ser Thr Pro Val Pro Ile
130 135

<210> 136
<211> 414
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 136
cagctcaaga aaatggtgtc caaggtgagg ctgcgacgcg ctcgcctccc agggcgcgcc 60

caccgctccc ttccgcgccc tgtcgagtcc gtcccggccc agccaagcaa gcttcccaga 120

cgggccggaa gccccggtgc agtccttagc gacctcctca gaaccccgcc ccgaggcgcc 180

tgtcgcctgg tgcgggaatc cccgtacggg agctgggagg gtgggggacg gcgacagtca 240

acaaaggcgt ggagcggagg ctacctgaca cctgccgccc acccgccctc ctctcttcca 300

ctgagtttgg agctgtctgt ggggcagtgt agtttttcgt ttgtttttat aaacacaaac 360

aagggatcat acttagttgt agatctgagg caatcctcta ctcctgtccc aatc 414

<210> 137
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 137
Asp Ala Leu Ile Gln Asn Gln His Val Ser Thr Val Val Cys Ile Val
1 5 10 15

Ser Phe Arg Ile Asp Lys Leu Leu Lys Tyr
20 25

<210> 138
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 138
gatgctttaa tacagaacca gcatgtgagt acagtagttt gtattgtttc atttagaatt 60

gataaacttt taaaatat 78

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 139
Gly Gly Asn Asn Ser Asn Gln Gln Leu Asp Asp Ala Arg Asn Lys Ala
1 5 10 15

<210> 140
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 140
ggaggaaata attcaaatca gcaactggat gatgctcgca acaaagct 48

<210> 141
<211> 83
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 141
Asn Ser Gly His Leu Leu Val Gln Arg Trp Ser Leu Ala Leu Ser Pro
1 5 10 15

Arg Pro Glu Cys Ser Gly Met Ile Ser Ala His Cys Asn Leu His Leu
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Ser Ser Pro Ala Ser Ala Ser Gln Val Asp Gly Ile
35 40 45

Thr Gly Thr Cys Arg His Phe Phe Asn Asp Val Phe Val Asn Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ala Ala

<210> 142
<211> 249
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 142
aattcgggcc acttgctagt ccagagatgg agtcttgctc tgtcgcccag gccagagtgc 60

agtggcatga tctcagctca ctgcaacctc cacctcccgg gttcaagcag ttctcctgcc 120

tcagcctccc aagtagatgg gattacaggc acgtgccgcc acttttttaa tgatgtattt 180

gttaatggga aggagacagc tattttctac ttatggggct tccttcctat aaaagaattg 240

ccagcagca 249

<210> 143
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 143
Tyr Gly Val Tyr Val Ile Asn Gln Lys Gly His Ser Gly Cys Ile Trp
1 5 10 15

Ser Met Asp Gly Glu Gly Arg Leu Glu Thr Ala Trp Pro Val Trp Lys
20 25 30

Arg Gly Arg Cys Pro Gly Lys Arg Arg
35 40

<210> 144
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 144
tacggcgtct atgtcatcaa ccagaaaggt cactctggtt gcatatggag catggatgga 60

gaggggagat tagagacagc gtggcccgtt tggaagagag gacgatgccc aggaaagagg 120

cgg 123

<210> 145
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 145
Ser Arg Ala Pro Ile Lys Met Ser Val Leu Gly Gln Gly His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Leu Leu His Cys Leu Cys Leu Val Ala Pro Met Ala Phe Pro Val

20 25 30

Arg Leu Arg Val Pro Cys Gly Gly
35 40

<210> 146
<211> 120
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 146
agtcgcgcac ccataaaaat gagcgttctg ggtcagggcc attctcggtg cctcctgcac 60

tgcctttgtt tggttgctcc catggcgttc ccggtgagac tgcgggtgcc gtgcggtggt 120

<210> 147
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 147
Ser Ala Thr Thr Arg Ser Ile Thr Gly Gln Asp Ile Leu Ser Leu Glu
1 5 10 15

Lys Glu Arg Arg
20

<210> 148
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成寡核苷酸」

<400> 148
agtgccacca ccaggtctat aaccggacaa gatatcttga gcctggagaa ggaaagaaga 60

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 149
Leu Thr Ala Leu Leu Leu Leu Ala Ser Thr Pro Thr Pro
1 5 10

<210> 150
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 150
ctgacagccc ttctgctcct ggcttccact ccaaccccc 39

<210> 151
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 151
Phe Ser Met Arg Pro Ala Phe Gly Glu Thr Ala Leu Gly Cys Lys Lys
1 5 10 15

Trp

<210> 152
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 152
ttcagcatga gacccgcctt cggagagaca gccctgggat gtaaaaagtg g 51

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 153
Ser Ser Leu Arg Ser Leu Trp Gly Ser Arg Leu Leu Leu Gln Pro Ser
1 5 10 15

Pro

<210> 154
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 154
tccagcctgc ggagcctgtg gggcagcagg ctcctgctcc agcccagccc c 51

<210> 155
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 155
Gln Leu Pro Pro Met Gln Glu Arg Ala Thr Ile Ser Leu Gln Gly Thr
1 5 10 15

Glu Tyr Pro Lys Tyr
20

<210> 156
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 156
caacttccac ccatgcagga aagagctacg atatccttac aaggtaccga atatcccaaa 60

tat 63

<210> 157
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 157
Thr Phe Thr His Leu Lys Gln Gln Leu Ser Leu Leu Pro Leu Met Glu
1 5 10 15

Pro Ile Ile Gly Val Asn Phe Ala His Phe Leu Pro Tyr Gly Ser Gly
20 25 30

Gln Phe Asn Ser Gly Asn Arg Leu Leu Gly Thr Phe Gly Ser Ala Thr
35 40 45

Leu Glu Gly Val Ser Asp Tyr Tyr Ser Gln Leu Ile Tyr Lys Val Cys
50 55 60

Phe Ser Ala Lys Val Leu Ser Cys Phe Ile Phe Gly
65 70 75

<210> 158
<211> 228
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 158
acgtttaccc acttgaaaca gcagctctct ctgctccctc taatggaacc aatcattgga 60

gtgaactttg cgcactttct tccttatggc agtggccaat ttaatagtgg gaatcgactt 120

ctaggaactt ttggcagtgc taccctggaa ggggtttcgg actactattc tcagttgatc 180

tacaaggtat gtttctctgc caaggtgttg tcttgcttca tctttggg 228

<210> 159
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 159
Cys Lys Val Cys Gln Asn Cys Lys Asn Pro Lys Met Ala Arg Ala Ser
1 5 10 15

<210> 160
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 160
tgcaaagtgt gccagaactg caagaatcct aaaatggcta gagcaagt 48

<210> 161
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 161
Asp Leu Phe Asp Glu Phe Asp Asn Ser Arg Leu Val Ser Arg Ser Trp
1 5 10 15

Phe Phe Phe Tyr Leu Arg Asn Lys Trp Asn Leu Ala Leu Gly Phe
20 25 30

<210> 162
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 162
gatctctttg atgagtttga caactctaga cttgtaagtc gcagttggtt ctttttctac 60

ttgcgcaaca agtggaattt ggcactgggt ttc 93

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 163
Arg Ser Ile Ser Leu His Lys Ser Asp Pro Ser Leu Leu Ser Pro Asn
1 5 10 15

<210> 164
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 164
cgatccatca gcctccacaa gtcagatcca tctctcctgt caccaaat 48

<210> 165
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 165
Phe Leu Gln Lys His Gly Asn Glu Asn Thr Val Leu Met Leu Glu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Glu Ile Arg Tyr Gly Tyr Val Ser Cys Val Cys Cys Pro Leu
20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Gly Arg Cys Leu Asn

35 40

<210> 166
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 166
ttcttacaaa aacatggaaa tgaaaacaca gttctgatgt tagagacctt aagtgaaata 60

aggtatgggt atgtgagctg tgtgtgctgc cctttactaa gtccttatgg tagatgtctg 120

aat 123

<210> 167
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 167
Pro Pro Glu Ile Leu Ser Asn Glu Ser Leu His Gly Gly Ile Trp Pro
1 5 10 15

Leu Arg Phe Trp Leu Pro His Trp Ile Ile Ser Met Glu Arg Ser Gln
20 25 30

Tyr Gly Thr Gln Thr Arg Lys Thr Val Tyr Glu Asn
35 40

<210> 168
<211> 132
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 168
cctcctgaga ttttgtctaa tgaaagcttg catggaggaa tttggcccct aagattttgg 60

cttccccatt ggatcatcag tatggaacgc agtcagtatg gaactcaaac aagaaagaca 120

gtgtatgaaa at 132

<210> 169
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 169
Glu Ala Met Asp Gly Arg Glu Pro His Leu Leu Asp Lys Asn Asp Asp
1 5 10 15

Arg Ser Ile Ser Trp
20

<210> 170
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 170
gaagccatgg atggccggga acctcatctg ttagacaaaa atgacgacag atccatttcc 60

tgg 63

<210> 171
<211> 89
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 171
Ser Leu Leu Ile Gly Ala Leu Arg Ile Thr Trp Lys Arg Glu Ala Gly
1 5 10 15

Arg Lys Ser Phe Phe Lys Cys Gly Leu Arg Val His Met Trp Lys Gly
20 25 30

Leu Gln Phe Ile Glu Ile Thr Arg Arg Asn Trp Met Leu Ile Phe Gln
35 40 45

Ser Cys Ser Leu Phe Gly Thr Ser Gln Tyr Arg Ser Leu Thr Lys Lys
50 55 60

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

Ile Thr Asp Lys Arg Glu Val Thr His
85

<210> 172
<211> 267
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 172
tctctgctca ttggggcgtt gaggataacg tggaagcggg aagctgggag aaagtcattt 60

tttaaatgtg gattgagagt tcatatgtgg aaagggctgc aattcattga aataaccagg 120

agaaattgga tgctgatatt tcagagctgc agtctgtttg gaacctcaca gtaccgcagt 180

ctaacaaaga agtgccagct ttgttttaga tttaaaagag tatcatctaa aggatctgac 240

attacagaca aaagagaggt aactcac 267

<210> 173
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 173
Thr Val Pro Ala Ser Gln Lys Leu Ser Cys Ser Leu Asp Pro Lys His
1 5 10 15

Leu Arg Gln Phe His Leu
20

<210> 174
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 174
accgtccccg ccagtcagaa gttgagctgc tcactggacc cgaaacatct cagacagttt 60

cacctc 66

<210> 175
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 175

Met Val Met Ser Phe Val Asn Leu Ala Leu Ala Arg Leu Thr Gln Leu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Ser Pro Ala Arg Val Trp Pro Ser Trp Glu Glu Gly Ser
20 25 30

Ser Val Arg Phe Ser Pro Leu Asn Cys Arg Leu Leu Pro Pro Asn Leu
35 40 45

Glu Cys Ser Phe Pro Thr Glu Thr Phe Arg Glu Ser Asp Ser Gly Trp
50 55 60

Glu Leu
65

<210> 176
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 176
atggtcatga gctttgtgaa cctggctctg gccaggttaa ctcaactgca gcaggagagt 60

ccagcccgag tgtggccatc ctgggaagag ggctcttcag tacgattttc ccctctaaac 120

tgccgccttt tgccccctaa cttggagtgc agttttccca ccgagacttt tagggaatcc 180

gacagcggct gggaactt 198

<210> 177
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 177
Leu Glu Asp Leu Asp Thr Cys Met Lys Pro His Ala Phe Gln His Ala
1 5 10 15

Met Met Thr Phe Ala Ser Thr Thr Phe Arg Leu Cys Gln Lys Ser Ser
20 25 30

Lys Leu Ser Leu Leu Ser Ser
35

<210> 178
<211> 117
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 178
ttggaagatc tggatacctg tatgaaacct catgcttttc aacatgccat gatgacattt 60

gcatcaacga cgtttcgttt atgtcaaaaa agctccaaat tatcactgct ttccagt 117

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 179
Phe Gly Thr Ser His Met Met Val Arg His Phe
1 5 10

<210> 180
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 180
tttggcacat cacatatgat ggtcagacat ttt 33

<210> 181
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 181
Gly His Phe Glu Ser Ile Arg Ala Val Leu Phe His Trp Ile Pro Val
1 5 10 15

Thr Thr Leu Leu Val Ser Gln Val Ile Tyr Lys
20 25

<210> 182
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 182
ggacattttg aaagcatcag ggccgtatta tttcattgga ttcctgtaac tacactgtta 60

gtcagccaag ttatatataa a 81

<210> 183
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 183
Met His Thr Gly Thr Ile Ser Gln His Cys Gln Leu Leu Asp Cys Ser
1 5 10 15

Leu Gly Ala Ile Leu His Ile Gly Tyr Thr Lys
20 25

<210> 184
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 184
atgcatacag gaactatttc tcagcattgt cagctcctgg attgctcctt gggcgctata 60

ctgcacattg gctataccaa g 81

<210> 185
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 185
Glu Ile Glu Gly Ser Cys His Gly Gly Met Ile Thr Met Asp Ile Lys
1 5 10 15

Met Gly Ser Tyr Ser Cys Asp Tyr Leu Lys His Ser Glu Thr Leu Ser
20 25 30

Ala Met Val Val Ser Cys Gly Ile Ser Phe Leu Phe Leu Phe Pro Arg
35 40 45

Lys Lys Ile Ala Lys Leu Ile Phe Lys Glu Gln Val Pro
50 55 60

<210> 186
<211> 183
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 186
gaaattgagg gttcttgcca tggtggtatg atcactatgg atatcaaaat gggaagttac 60

agttgcgatt acttaaaaca ttcagaaaca ttatctgcta tggtggttag ctgtggaata 120

tcctttctct ttctctttcc aaggaaaaaa attgcaaaat tgatttttaa ggaacaagta 180

cca 183

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 187
Cys Glu Ile Met Pro Leu Gln Ser Tyr Ile Leu Leu
1 5 10

<210> 188
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 188
tgtgaaatca tgcctctgca aagttatatc cttctc 36

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 189
Val Asn Arg Lys Ser Val Lys Gly Phe His Val Ala His Leu Pro Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 190
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 190
gttaatagaa aaagtgtcaa aggcttccac gtggctcatc ttccttctgc c 51

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 191
Phe Gln Asp Lys Tyr Phe Met Ile Ala Thr Asn
1 5 10

<210> 192
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 192
ttccaggaca agtactttat gatagctacg aac 33

<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 193
Val Ala Gln Val Glu Ile Arg Gly Leu Glu Pro Pro Val His Asp Gln
1 5 10 15

<210> 194
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 194
gtagcgcagg tggaaataag aggactagaa ccaccagtgc atgatcaa 48

<210> 195
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 195
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu Leu Thr Thr Gln Ile Pro Cys Ser
1 5 10 15

Trp Arg Thr Lys Gly His Ile His Asp Lys Lys Thr Glu Pro Phe Arg
20 25 30

Leu Leu Ala Trp Ser Trp Cys Leu Asn Val Ser
35 40

<210> 196
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 196
ggcgggggag gcggcagcgg agagctaaca acacagatcc catgtagttg gagaaccaaa 60

ggccacatac atgacaaaaa gactgaaccg ttcaggttac ttgcatggag ttggtgctta 120

aatgtgagt 129

<210> 197
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 197
Val Ala Pro Ser Gln Ser Arg Gln Glu Glu Cys Trp Arg His Lys Met
1 5 10 15

Ser Trp

<210> 198
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 198
gtagcacctt cacagtccag gcaagaggaa tgctggcgtc ataaaatgag ttgg 54

<210> 199
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 199
Ile Ala Leu Gln Tyr Cys Cys Thr Cys Ser Ile Ser Gln
1 5 10

<210> 200
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 200
atagcccttc agtactgttg tacgtgttcc atttctcaa 39

<210> 201
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 201
Ser Ala Val Asp Asp Met Ile Ala Ala Phe Pro Phe Lys Arg Ala
1 5 10 15

<210> 202
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 202
agtgctgtag atgacatgat agcagcattt cccttcaaaa gagct 45

<210> 203
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 203
Met Trp Thr Arg Lys Ala Arg Gly Thr Thr Ile Cys Asp Arg Arg Arg
1 5 10 15

Gln Ile Cys Arg Trp Arg Glu
20

<210> 204
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 204
atgtggacaa ggaaagcaag aggaactacc atttgtgata gacgaagaca gatttgcagg 60

tggagggag 69

<210> 205
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 205
Ile Asn Tyr Arg Leu Gly Ile Leu Asp Asn Val Ser
1 5 10

<210> 206
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 206
attaactacc gtctgggaat actagataat gtttca 36

<210> 207
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 207
Thr Ser Thr Ser Pro Lys Phe Pro Val Phe Ile Phe Arg Leu Val Cys
1 5 10 15

Trp Val Arg Thr Glu Leu Val Leu Arg
20 25

<210> 208
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 208
actagcacca gccccaaatt tcctgttttt atctttagac tcgtgtgttg ggtaaggaca 60

gagctggtac tgcgt 75

<210> 209
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 209
Met Ala Ile Pro Gly Arg Gln Asn Ile Val Leu Arg Ser His Arg Lys
1 5 10 15

Arg Val Gly Ile
20

<210> 210
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 210
atggcgattc cgggcaggca gaatattgtt ctgagaagcc acagaaaaag ggtaggcata 60

<210> 211
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 211
Glu Ala Glu Phe Asp Lys Thr Thr Arg Thr Phe Leu Gln Ile Phe Asn
1 5 10 15

Arg Lys Arg Gly Lys Ile Gln
20

<210> 212
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 212
gaggctgaat ttgataagac cactagaaca tttctacaaa ttttcaatcg caaaagagga 60

aaaatacaa 69

<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 213
Lys Leu Leu Tyr Glu Val Ser Gln Lys Met Val Leu
1 5 10

<210> 214
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 214
aaactgctgt atgaagtttc ccagaaaatg gtctta 36

<210> 215
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 215
Trp Ala Phe Ile His Ser Leu Pro Ala Leu Leu Gly Ile Phe Ser Tyr
1 5 10 15

Pro Pro Ser Arg
20

<210> 216
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成寡核苷酸」

<400> 216
tgggccttca tccattcttt gcctgcacta ctgggtattt tctcataccc cccaagtcga 60

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 217
Ser Ser Leu Gln Glu His Arg Lys Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 218
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 218
tcaagcctac aggaacatag aaagcttctc tcc 33

<210> 219
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 219
Arg Phe Ser Arg Arg Tyr Pro Cys Ser Ala Arg Thr Ser Leu Gly Arg
1 5 10 15

Glu Glu Ser Glu Pro Pro Gly Glu Ala Ala Met Trp Arg Trp Arg Leu
20 25 30

Trp Arg Gly Arg Ala Ser Gly His Pro Ser Gly Glu Gly Arg Pro Pro
35 40 45

Glu Thr Asn Gln Gly His Ser Thr Gly Arg
50 55

<210> 220
<211> 174
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 220
cgattttctc ggcggtatcc atgcagtgct aggaccagcc ttgggagaga ggaaagtgag 60

ccaccaggag aagctgccat gtggaggtgg aggctctgga ggggtcgggc atcaggacac 120

ccttcaggag aggggagacc tcctgagaca aaccaagggc attccactgg gaga 174

<210> 221
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 221
Glu Arg Ser His Ser Lys Lys Lys Asp Gly Leu Val Arg Asn Asp Gly
1 5 10 15

Pro Gly Phe Pro Pro Met Phe Ser Thr Ser Glu Asn Thr Asn Leu Asp
20 25 30

<210> 222

<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 222
gaaagaagcc actccaaaaa gaaggatggt cttgtgagaa atgacggacc tggattccca 60

cctatgtttt ccacatcaga aataccaac ttggat 96

<210> 223
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 223
Ala Gly Asp Val Leu Phe Ile Pro Gly Ile Ser Leu Lys Val His Lys
1 5 10 15

Val Gln His Ser Lys Val Ile Asn Ile Cys Asn
20 25

<210> 224
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 224
gctggtgatg tattattcat tcctggcatt agtttgaaag tccataaagt tcaacacagc 60

aaggtaatta acatctgtaa t 81

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 225
Ile Glu Asn Glu Gly Gly Gln Val Arg Ser Arg Pro Ala Pro Ser
1 5 10 15

<210> 226
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 226
atcgagaacg aaggcggcca ggtgaggtcc cgccccgctc cctcc 45

<210> 227
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 227
Leu Ile Ser Val Val Gln Asn Gly Lys Glu Ser Pro Ser Leu Arg Glu
1 5 10 15

Glu Gln Lys Gly Arg Phe Ser Leu Met Val Val Trp Lys Ser Gly Leu
20 25 30

Asn Asn Cys Val Cys Val Cys Ala Cys Thr Asn Thr Phe Thr Leu Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Ser Phe Tyr Leu Asn Val
50 55

<210> 228
<211> 171
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 228
ctcatcagcg tggtccagaa tggtaaggaa agcccttcac tcagggaaga acagaagggg 60

agattttctt tgatggttgt ttggaagtca ggcttaaaca attgtgtctg tgtgtgcgca 120

tgcacaaaca cttttacctt atctttattt tcttcttttt atttgaatgt a 171

<210> 229
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 229
Glu His Gln Arg Asn Ser Ser Lys Val Phe Tyr Gly Val Ile Asp Cys
1 5 10 15

Val Ile Lys Glu Thr Ile Thr Trp His Asp
20 25

<210> 230
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 230
gaacatcaaa gaaatagcag taaggtattt tatggtgtta ttgactgtgt cataaaggaa 60

actattactt ggcacgat 78

<210> 231
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 231
Asp Ser Leu Pro Lys Thr Glu Met Val Ser Gly Ser Tyr Arg Met Gly
1 5 10 15

Leu Cys Glu His Cys Leu Asn Gln
20

<210> 232
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 232
gactcgcttc ccaaaactga aatggtgagt gggtcataca gaatgggtct gtgtgagcac 60

tgtcttaatc aa 72

<210> 233
<211> 54
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 233
Arg Pro Arg Lys Asp Thr Trp Lys Val Arg Asp Pro Ala Leu Arg Tyr
1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Ile Gln Ser Leu Asp Ser Arg Leu Ala Glu Ser Cys
20 25 30

Ala Val Phe Ile Trp Tyr Cys Ile Phe Thr Leu Gly Asp Thr Cys Arg
35 40 45

Ser Arg Pro Val Glu Asn
50

<210> 234
<211> 162
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 234
cgcccgcgga aagacacctg gaaggttaga gatccagcat tgcgctacac ccctttgtta 60

attcagtcac tggacagccg cctagccgag agctgtgcgg tttttatatg gtattgtatc 120

tttactttag gcgatacatg cagaagtcgt ccggtagaaa ac 162

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 235

Pro Val Gly Ser Val Ser Phe Gln Val Gly Cys Val Gln Leu Phe Pro
1 5 10 15

<210> 236
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 236
cccgtgggca gtgtcagctt ccaggtaggg tgtgtgcagc ttttccct 48

<210> 237
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 237
Gln Arg Ile Gln Ala Gln Glu Gly Lys Cys Pro Val Asn Leu Ser Gln
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 238
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 238
cagaggattc aggcacagga aggtaagtgt cctgtaaatc tctcccagcc cctt 54

<210> 239
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 239
Asn Leu Lys Pro Asp Arg Lys Gly Lys Glu Ser Met Ala Lys
1 5 10

<210> 240
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 240
aacctcaagc cagacagaaa aggtaaggag agcatggcaa ag 42

<210> 241
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 241
Asp Leu Asn Gln Asp Gly Tyr Asn Gly Asn Leu Asn Gln Ser Val Glu
1 5 10 15

Val Ile Tyr Val Ser Ser Pro Leu His Lys Gly Asp His Ala Cys Phe
20 25 30

Lys Val Phe Ser Met Val Cys Val Gly Ala Val Ile Ile Thr Asp Phe

35 40 45

<210> 242
<211> 144
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 242
gacctgaacc aagatggata caatggtaat ttaaaccaaa gcgtggaagt catttatgtg 60

tcgtcaccac tgcataaagg agaccatgcc tgttttaaag tattcagtat ggtgtgtgtg 120

ggtgcagtta ttattactga tttt 144

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 243
Ala Pro His Leu Leu Arg Leu Phe Gly Asn Met Ser Cys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 244
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 244
gcgccacatc tcctgagatt atttggtaat atgtcatgta gaaaa 45

<210> 245
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 245
Ser Leu Lys Lys Val Val Lys Glu Val Gly Val Glu Ser Trp Arg Gly
1 5 10 15

Arg Gly Ala Trp Arg Gly Ala
20

<210> 246
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 246
tccctgaaga aagttgtgaa ggaggtgggt gttgagagtt ggagagggag aggtgcgtgg 60

aggggagcc 69

<210> 247
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 247
Pro Val Ile Leu Phe Lys Gly Lys Val Arg Pro Ile Pro
1 5 10

<210> 248
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 248
ccagtaatcc tgttcaaggg caaggtaagg cccatacca 39

<210> 249
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 249
Gln Ile Leu Glu Gln Pro Lys Gln Val Arg Leu Lys Gly Trp Asp Phe
1 5 10 15

Lys Cys

<210> 250
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 250
caaatattag agcaacctaa acaggtaaga ttaaaggggt gggactttaa atgt 54

<210> 251
<211> 26
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 251
Ile Ala Thr Gly Ala Gln Val Val Thr Gln Asp Thr Asn Tyr Phe Leu
1 5 10 15

Phe Cys Phe Glu Lys Phe Val Pro Val His
20 25

<210> 252
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 252
atagcaactg gagctcaggt agtaacacag gatactaatt atttcttatt ttgctttgaa 60

aaatttgttc cagtccac 78

<210> 253
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 253
Leu Leu Tyr Glu Val Ser Gln Val Ser Ala Gly Ser Asp Thr Ser Asn
1 5 10 15

<210> 254
<211> 48
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 254
ctgctgtatg aagtttccca ggtgagtgca gggtctgata ccagcaac 48

<210> 255
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 255
Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Val Asn Gly Thr Pro Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Glu Ser Met Arg Ala Leu Trp Gly Gly Ser Ala Phe Gln Leu Gly Gly
20 25 30

Phe Gln

<210> 256
<211> 102
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 256
tggaagctaa aggccactaa ggtaaacggc actcctgatg cttatggaga gagtatgagg 60

gccttgtggg gagggtctgc attccaactt gggggtttcc ag 102

<210> 257
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 257
Ser Pro Ala Ile Tyr Lys Leu Lys Val Asn Ile Gln Asn Ile Lys Gly
1 5 10 15

Glu Asn Leu Arg His Asn His Phe
20

<210> 258
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 258
agtcctgcaa tttataaact aaaggtaaac atacaaaaca taaagggaga aaacttaaga 60

cataaccatt tc 72

<210> 259
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 259
Asp Met Glu Val Phe Leu Lys Glu Ala Ser Thr Asn Gln His Asn Thr
1 5 10 15

Leu Ile His Leu Thr Leu Thr Phe Ser Thr
20 25

<210> 260
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 260
gatatggagg ttttcctcaa agaggcaagt actaaccaac acaacacttt gattcacttg 60

acacttactt tcagcact 78

<210> 261
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 261
Leu Gln Ala Asn Gln Leu Gln Gly Val Ser Lys Gly Asn Pro Val Cys
1 5 10 15

<210> 262
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 262
cttcaagcga atcagctaca aggggtaagt aaaggaaacc cagtttgt 48

<210> 263

<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 263
Leu Thr Asp Asp Gln Val Ser Gly Lys Leu Val Ser Asn Ser Phe Thr
1 5 10 15

Pro Phe Val Ser Phe Ile Phe Pro Phe Phe Pro Phe Leu Leu Ser Leu
20 25 30

Ile Glu Glu
35

<210> 264
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 264
ttaacagatg atcaggtttc aggtaagttg gtttccaact cctttacacc cttcgtttcc 60

ttcatctttc cgttcttccc tttccttctt tctttaattg aagaa 105

<210> 265
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 265
Gln Arg Asp Arg Asp Ser Ile Lys Val Gly Leu Lys Ile Tyr Arg Leu

1 5 10 15

Arg Asn Gly Leu Lys Gly Leu
20

<210> 266
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 266
caaagagaca gagactccat caaggtagga ctcaaaattt acagactaag gaatggctta 60

aaagggctg 69

<210> 267
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 267
Lys Arg Tyr Gly Cys Val Phe Gln Val Ser Ile Arg His Leu Ser Phe
1 5 10 15

Pro Val Thr Asp Ile Leu Pro
20

<210> 268
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成寡核苷酸」

<400> 268
aagcgctatg gctgcgtttt tcaggtcagt atccgacatt tgtccttccc agtcactgac 60

attctgcca 69

<210> 269
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 269
Glu Gly Thr Pro Phe Glu Asp Gly Lys Ser Tyr Ser Leu Cys Phe Leu
1 5 10 15

<210> 270
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 270
gaagggacac cttttgaaga tggtaagtca tactcattat gttttcta 48

<210> 271
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 271
Ser Met Thr Gln Ala Leu Cys Arg Tyr Phe Phe Met Thr Leu Leu Met
1 5 10 15

Val Ile Val Asp Leu Gly Lys Arg Lys Tyr Phe Val Phe Cys Glu
20 25 30

<210> 272
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 272
agtatgaccc aagccctttg caggtacttc ttcatgacac tattaatggt aattgtagat 60

ttggggaaga ggaagtattt tgtattttgt gag 93

<210> 273
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 273
Leu Leu Asp Gly Met Ile Phe Gln Val Ser Arg Ser Val Ser Asp Cys
1 5 10 15

Asn Ser Gly Ala His Ile Arg Arg Gln Ser Ser Glu Leu
20 25

<210> 274
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 274
ttactggatg gaatgatatt ccaggtaagt aggtctgtat cagactgtaa cagtggggct 60

catattagac gacaaagctc agaatta 87

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 275
Glu Ile Pro Arg Lys Thr Ile Phe Gly Lys Asn Gln Val Asp Met Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 276
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 276
gaaataccaa ggaagactat ttttggtaag aaccaggtag atatgaggcc a 51

<210> 277
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 277
Ser Gln Lys Gln Pro Ala Glu Lys Cys Leu Leu Arg Asn Asn Gln Leu
1 5 10 15

Arg Arg Leu Gln Val Thr Arg Lys Ile Leu Phe Gln Ile
20 25

<210> 278
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 278
tctcagaaac aaccagctga gaagtgtctt ctcagaaaca accagctgag aaggctacaa 60

gtgacgagaa agattctgtt tcaaata 87

<210> 279
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 279
Ser Arg Lys Lys Pro Ala Leu Lys Cys Leu Leu Arg Asn Asn Gln His
1 5 10 15

<210> 280
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 280
tctcggaaaa aaccagcctt gaagtgtctt ctccgaaaca accagcat 48

<210> 281
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 281
Ser Gln Lys Gln Pro Ala Leu Lys Cys Leu Leu Arg Asn Asn Arg Pro
1 5 10 15

<210> 282
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 282
tctcagaaac aaccagcctt gaagtgtctt ctcagaaaca accggcct 48

<210> 283
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 283
Ser Glu Gln Pro Pro Gly Leu Lys Cys Leu Leu Gly Lys Lys Gln Pro
1 5 10 15

<210> 284
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 284
tctgagcaac caccaggctt gaagtgtctt ctcggaaaaa agcagcct 48

<210> 285
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 285
Val Tyr Tyr Leu Tyr Lys Asn Val Ala Tyr Lys Gly Ser Asp Ile Asp
1 5 10 15

<210> 286
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 286
gtgtactacc tctacaagaa cgtggcctat aagggctctg atatagat 48

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 287
Gln Leu Ser Val Val Thr Arg Asp Asp Tyr Asn Ser Ser Glu Leu Lys
1 5 10 15

<210> 288
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 288
cagctgagcg tggtgacaag ggatgattac aacagcagtg aattgaaa 48

<210> 289
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 289
Leu Glu Asp Lys Glu Leu Gly Arg Ile Ser Val Cys Pro Trp Thr Glu
1 5 10 15

Gly Leu Glu Lys Met Glu Lys Thr Leu Leu Cys Ser Ser Ser Gly
20 25 30

<210> 290
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 290

ctggaagata aagaactggg aaggatatct gtatgccctt ggacagaagg tttggaaaag 60

atggaaaaaa cgttactttg ttctagttca ggt 93

<210> 291
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 291
Glu Asn Gln Arg Leu Ser Lys Lys Asp Leu Val Ser Glu Lys Leu Lys
1 5 10 15

<210> 292
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 292
gaaaatcaaa ggctcagtaa aaaggatttg gtgagtgaaa agttgaag 48

<210> 293
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 293
Met Ser Ala Thr Thr Gly Ser Gln Asp Asn Pro Glu Gly Lys Arg Asp
1 5 10 15

Pro Ser Arg Lys Phe Gln Glu Gln Lys Ala Leu Pro Lys Arg Pro Pro

20 25 30

Leu Gln Lys Asn Leu Arg Asn Gly Val Gly Gln His Tyr Pro Ala Thr
35 40 45

Leu Thr Ser Arg Thr Arg Asn Ser Ile Lys Met Arg His Ser Arg Thr
50 55 60

Thr Arg Ala Arg Arg Pro Pro Pro Ser Pro Val Leu Pro Trp Ala Ala
65 70 75 80

Ser Asn Ser Gln Ala Arg Pro Glu Thr Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser
85 90 95

Pro Glu Val

<210> 294
<211> 297
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 294
atgtcggcga ctacaggttc ccaagacaac ccagaaggga aaagggaccc gtcaaggaag 60

ttccaggaac aaaaggctct ccctaaaaga ccaccgcttc aaaaaaacct gaggaatgga 120

gtgggccaac actatccagc cactctgacc agccgaacga ggaactcaat caaaatgcgc 180

catagcagga ccacaagggc aaggagacca ccgccttctc cagtgcttcc ttgggcagcc 240

agtaattccc aggcaaggcc agagacttca agtctatctg aaaagtctcc agaagtc 297

<210> 295
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 295
Gln Asp Leu Ala Thr Glu Asp Thr Gly Ser Val Thr Lys
1 5 10

<210> 296
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 296
caggacctcg ccacagagga taccggaagt gtgacaaaa 39

<210> 297
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 297
Asp Pro Thr Thr Lys Arg Ser Arg Leu Thr Pro Lys Leu His Phe Leu
1 5 10 15

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

<210> 298
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 298
gatcccacta cgaaacgctc cagattgacc ccaaagttgc atttcctcgt cgagcgcaac 60

ccaagatggt cacaagaaca aagaaaatat ttg 93

<210> 299
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 299
Ile Leu Ala Gln Lys Lys Lys Asp Glu Leu Ser Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 300
atattggctc agaagaagaa ggatgagctg agcagc 36

<210> 301
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 301
Ala Lys Phe Trp Ser Asp Ile Ser Ile Asn Arg Ala Pro Ser Phe Gly

1 5 10 15

<210> 302
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 302
gctaagtttt ggagtgatat ttcaattaac cgagccccaa gctttgga 48

<210> 303
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 303
Leu Asp Pro Pro His Asp Glu Lys Ala Leu Ala Cys Pro Gln Trp Thr
1 5 10 15

Leu Leu Trp Ile Phe Trp Thr Ala Lys Ala Leu
20 25

<210> 304
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 304
ctggatccac ctcatgatga aaaggctctg gcatgccctc aatggacatt attgtggata 60

ttttggacag cgaaggctct t 81

<210> 305
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 305
Lys Lys Glu Asp Val Asn Phe Gln Val Lys Gln Leu Ile His
1 5 10

<210> 306
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 306
aagaaagaag atgttaactt tcaggtaaaa cagttaattc ac 42

<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 307
Gly Asn Val Leu Val Arg Tyr Val Ser Leu Tyr Val Tyr Tyr Ile Leu
1 5 10 15

Leu Asn

<210> 308
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 308
ggaaatgtat tggtaagata tgtaagttta tatgtttact atattctact gaac 54

<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 309
Gln Arg Ser Phe Ile Lys Ala Ala Ser Lys Ser Phe Leu Ser Gln Phe
1 5 10 15

<210> 310
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 310
caaagaagtt tcatcaaagc agcaagtaag tctttttgt ctcagttt 48

<210> 311
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 311
Phe Ser Gly Arg Ser Arg Ser Arg Gly Lys Thr Arg Arg Asp Gly Phe
1 5 10 15

Leu Arg Ala Thr Arg Asn Asn
20

<210> 312
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 312
ttctcgggtc gttcaagaag ccgaggtaag acacgccgcg acgggtttct gcgggctacc 60

aggaacaat 69

<210> 313
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 313
Arg Glu Ser Lys Arg His Gln Gly Lys Arg Trp Thr Leu Phe Pro His
1 5 10 15

Arg

<210> 314
<211> 51
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 314
cgagaaagta agaggcacca gggtaaacga tggactctct ttcctcatcg t 51

<210> 315
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 315
His Leu Ala Ile Pro Ala Lys Ile Ser Glu Cys Arg Ser Pro Ala Gln
1 5 10 15

Ser Arg Leu Pro Arg Gln Arg Asp Pro Gly Ala Gly Arg Ser Pro Gly
20 25 30

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

Gln Cys Thr Arg
50

<210> 316
<211> 156
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 316
cacctggcca tccccgccaa gatcagtgag tgccggagcc cagcccagtc ccgactaccc 60

cgccagcgag accccgggggc aggccggtca cctggcttct cctcctgccc gcagcccggg 120

agaagctgga ccaagtggcg acagcagtgt accaga 156

<210> 317
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 317
Leu Asp Leu Ala Asn Pro Gln Gly Lys Gly Pro Lys Gly Glu Leu Arg
1 5 10 15

Asp Phe Ala Pro Arg Thr Glu Glu Ala Pro Val Cys Pro Ala Leu Pro
20 25 30

<210> 318
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 318
ttagacctgg ccaatcctca aggtaagggc cctaagggag aactgaggga cttcgcacca 60

aggacagaag aagccccggt ctgccctgcg ctgcca 96

<210> 319
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 319
Arg Asp Leu Arg Ser Ile Val Glu Val Arg Arg Ala Asp Thr Arg Gly
1 5 10 15

Gln Trp Val Pro Arg Pro Ala Pro Trp Pro Pro
20 25

<210> 320
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 320
agggacctcc gcagcatcgt ggaggtaagg cgggcagaca ccagagggca gtgggtaccc 60

aggccagccc cttggccccc a 81

<210> 321
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 321
Leu Leu Thr Glu Met Asp Asn Lys Val Arg Gln Gly His Gly Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ser Pro Pro Gln Leu Asp Arg Leu Glu Leu Asp Pro

50 55 60

<210> 322
<211> 180
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 322
ctgctcacag agatggacaa caaggtgagg caggggcatg gcggggctct ccatcccaca 60

gccttgcccc caggatcggg acagcaccac cttctcctgg gtcagccccc tacctgcttc 120

cttagaggtc ccctggcccc tctttccccg ccacagctgg accgcctgga gctggaccca 180

<210> 323
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 323
Met Leu Arg Arg Cys Pro Cys Val Thr Asn Val Val Leu Ala Leu
1 5 10 15

<210> 324
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 324
atgctcagaa ggtgcccatg tgtgacaaat gtggtcctgg cattg 45

<210> 325
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 325
Ala Gly Lys Glu Arg Ser Thr Gln Val Arg Val Gly Pro Thr Leu
1 5 10 15

<210> 326
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 326
gcaggaaagg agcgtagcac ccaggtaagg gtgggtccca ctctg 45

<210> 327
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 327
Ala Gly Arg Ser Leu Cys Leu Thr Val Ser Ser Thr Pro Gly Ser Trp
1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Phe Arg Arg Leu Gly Arg Leu Thr Ser Phe Asn Phe
20 25 30

Gly Ser Glu Ser Leu Trp Leu Phe Tyr Arg Glu Ala Ala Phe Gln Gly
35 40 45

Leu Arg Ser Arg His Pro Phe Ser Asn Pro Leu His Leu Asp Pro Thr
50 55 60

Ser Ser Pro Trp Arg Lys Asn Ile Ser Val
65 70

<210> 328
<211> 222
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 328
gcggggcgaa gtctgtgtct cacggtcagt tcaactccag gctcctgggg agcgtctggg 60

ttccggcgac taggacgcct aacttccttt aacttcgggt ctgaaagtct gtggctcttt 120

tacagagaag cagcgttcca gggactccgt tcccgccacc cgttcagcaa ccctctacac 180

ctggacccga cctcctcgcc ttggaggaag aatataagcg tt 222

<210> 329
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 329
Val Glu Asp Glu Glu Lys Lys Glu Ala Gly Thr His Phe Ile His Leu
1 5 10 15

Thr Gly Thr Thr Val Ser Ala Gly Val Pro Glu Glu Met Pro Ala Thr
20 25 30

Thr Leu Arg Arg Glu Val Phe

35

<210> 330
<211> 117
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 330
gttgaagatg aggagaagaa agaggcaggg actcatttca tccacctgac tggaaccact 60

gtctcagctg gagtccctga ggagatgcca gccacaactc tccgaagaga agtattc 117

<210> 331
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 331
Thr Ala Ile Leu Phe Thr Arg Gln Gln Ser Lys Ala Leu Pro Ser Leu
1 5 10 15

Gly Ile Thr Asn Arg His Gly Phe Trp Ala Gly Gln Gly Asn Thr Val
20 25 30

Met His Gly Arg Asp Ser Asp Gly Lys Gln Val Lys Gly Thr Val Val
35 40 45

Ile Leu Ala Gln Gly Ala Phe His Gln
50 55

<210> 332
<211> 171
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 332
actgccatcc tcttcaccag gcagcaaagc aaggccctcc catccttggg gattacaaac 60

agacatggat tttgggctgg acaaggaaat acagtgatgc atggcagaga ttcggatggg 120

aaacaagtta aaggtacagt agtaatacta gcgcagggtg cttttcacca g 171

<210> 333
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 333
Asn Ala Ser Leu His Glu Val Lys Asp Phe Phe Val Pro Phe Pro Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu His Leu Thr Ser Leu Lys Arg Asn Lys Leu Phe Asn
20 25 30

<210> 334
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 334
aatgcttcac tacatgaagt caaagatttc tttgttcctt tcccactccc actacttcat 60

ttgactagcc ttaaaagaaa taaattattt aat 93

<210> 335

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 335
Gly Thr Thr Arg Leu Leu Ser Gly Glu Asp Phe Ser
1 5 10

<210> 336
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 336
ggtactaccc gtcttctatc tggggaggac ttttcc 36

<210> 337
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 337
Ser Glu Met Val Ala His Glu Arg Tyr Val Phe Glu Ala Thr Gly Asn
1 5 10 15

Asp Ser Phe Arg Thr Leu Cys Leu Leu Met Lys
20 25

<210> 338
<211> 81
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 338
tctgaaatgg tggcacatga aaggtatgtt tttgaagcta ccggaaatga ttcttttaga 60

actctttgtt tattgatgaa a 81

<210> 339
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 339
Ile Ile Met Ala Leu Ala Ile Leu Asp Leu Phe Ala Val Leu Lys Ile
1 5 10 15

Glu Ala His Lys Gln Leu Leu Leu Lys Ser Phe Cys Tyr Gly Ala Gly
20 25 30

Lys

<210> 340
<211> 99
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 340
ataattatgg cattagccat cctggacctc tttgcagtct taaaaattga agcccacaaa 60

cagctcttac ttaagagttt ctgctatggt gctggaaaa 99

<210> 341
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 341
Gln Ile Arg Val Pro Ser Tyr Ser Asp Glu Gly
1 5 10

<210> 342
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 342
caaattaggg taccatcata ttcagatgaa ggc 33

<210> 343
<211> 84
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 343
Arg Gln Arg Glu Val Val Asp Leu Val Lys Lys Asp Leu Val Met Arg
1 5 10 15

Ala Val Ser Leu Gly Thr Gln Arg Gly Asp Gln Asn Gly Arg Pro Ser
20 25 30

Trp Ser Gly His Ala Ile Trp Ala Arg Ile Met Glu Cys Ala Tyr Lys
35 40 45

Gly Gln Gln Glu Cys Leu Val Glu Thr Gly Ala Leu Gly Pro Met Ala
50 55 60

Phe Arg Val His Leu Gly Ser Gln Val Gly Met Asp Ser Lys Glu Lys
65 70 75 80

Arg Gly Asn Val

<210> 344
<211> 252
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 344
cggcagaggg aggtggtgga cctggtgaag aaggacctgg ttatgcgtgc agtgagtctt 60

ggaactcaga ggggagacca aaatgggagg ccatcgtgga gcggacatgc gatatgggcc 120

cgtataatgg aatgtgctta caagggccag caggagtgcc tggtcgagac gggagccctg 180

gggccaatgg cattccgggt acacctggga tcccaggtcg ggatggattc aaaggagaaa 240

aggggaatg tc 252

<210> 345
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 345
Val His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Glu Met Gly Phe Pro His Ala Ala

1 5 10 15

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

<210> 346
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 346
gtgcacttgg atttttcttc agcagagatg ggatttcctc atgctgccca ggctaatgtt 60

gaactcctgg gctcaagtga tctgctcacc 90

<210> 347
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 347
Gly Glu Lys Ile Leu Phe Ile Arg Gly Leu His Gly Cys Asp Tyr Ile
1 5 10 15

Ser Thr Ala Lys Ala Lys Gln Thr Phe Lys Met Leu His Asn Lys His
20 25 30

Val Met

<210> 348
<211> 102
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 348
ggagaaaaga tcctcttcat taggggtctt catggttgtg actatatctc cacagccaaa 60

gcaaagcaga catttaagat gctgcacaac aaacatgtca tg 102

<210> 349
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 349
Gly Phe Phe Glu Thr Glu Met Ala Val Pro Phe Phe Ser Arg Lys Ile
1 5 10 15

Arg Lys Val Arg Arg Ala Ile Met Lys Trp Thr Phe Cys Cys Tyr Phe
20 25 30

Tyr

<210> 350
<211> 99
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 350
ggcttctttg agactgaaat ggcagtcccc ttcttttcca gaaaaattag aaaagtcaga 60

agagcaataa tgaaatggac attttgctgt tatttctat 99

<210> 351
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 351
Asp Ser Gln Val Glu Thr Thr Val Trp Gly Val Gly Asn Arg Gln Glu
1 5 10 15

Trp Arg Glu Ile Leu Tyr Gly Ser Thr Gln Asn Phe Ala Ser Leu Leu
20 25 30

<210> 352
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 352
gacagtcaag tggaaacaac tgtctgggga gttggaaata ggcaagaatg gagagaaatt 60

ttgtatggca gtacacagaa ttttgcaagt ttattg 96

<210> 353
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 353
Trp Thr Arg Pro Glu Lys Gln Glu Leu Asn Ser Ser Cys Cys Ser Leu
1 5 10 15

Ile Leu

<210> 354
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 354
tggactcgac cagagaagca agagctcaac tcatcttgtt gctcacttat ttta 54

<210> 355
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 355
Leu Gly Arg Leu Glu Glu Ala Lys Ser Phe Glu Thr Glu Glu Asn
1 5 10 15

<210> 356
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 356
ctgggtcgct tggaagaagc caagtccttt gaaactgagg aaaac 45

<210> 357
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 357
Leu Gly Arg Leu Glu Glu Ala Lys Val Pro Leu Lys Met Leu Leu Phe
1 5 10 15

<210> 358
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 358
ctgggtcgct tggaagaagc caaggtgcca ttgaaaatgc tgctcttc 48

<210> 359
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 359
Trp Leu Leu Arg Thr Trp Glu Arg Ala Asp Ser Gly Leu
1 5 10

<210> 360
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成寡核苷酸」

<400> 360
tggctcctgc gcacctggga gagagctgac agtggcctt 39

<210> 361
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 361
Leu Val Ala Arg Pro Glu Ile Gln Ile Phe Met Glu Glu Asp Val Met
1 5 10 15

Lys Val Glu

<210> 362
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 362
cttgttgcaa ggccagagat tcagatcttt atggaagaag atgtcatgaa agtagag 57

<210> 363
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 363

Arg His Gln Glu Asn Val His Thr Val Leu Val His Gly Lys Val Lys
1 5 10 15

Gly Leu Phe Tyr Ile
20

<210> 364
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 364
agacaccagg aaaatgtcca cactgtatta gtacatggaa aagtgaaagg cctgttttat 60

ata 63

<210> 365
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 365
Ile Met Leu Ile Gly Asn Lys Ser Asn Cys Gln Lys Gln Leu Leu Arg
1 5 10 15

Asp Met Lys Ile Leu Asn Glu Phe Tyr His Gly Leu Ile Leu Thr Leu
20 25 30

Gln Leu Ser
35

<210> 366
<211> 105
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 366
atcatgctca ttgggaataa gagcaactgc cagaaacagc ttctcagaga tatgaagata 60

ttgaacgaat tttatcatgg tctgatattg acattgcaac tgtct 105

<210> 367
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 367
Pro Lys Val Phe Pro Lys Asn Gln Val Ile Ser Leu Ile Pro Lys Ala
1 5 10 15

Gln Glu Asp Pro Glu His Thr
20

<210> 368
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 368
ccaaaagtgt ttcccaaaaa tcaggtaata tctttaattc caaaagcaca ggaagaccct 60

gagcatact 69

<210> 369
<211> 66

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 369
Gly Trp Lys Ile Cys Arg Glu Gly Ile Gly Pro Val Met Leu Thr Met
1 5 10 15

Thr Ser Gly Glu Trp Ser Phe Ser Phe Leu Glu Ala Ile Cys Gly Val
20 25 30

Ser Arg Glu Pro Val Pro Arg Arg Arg His Cys Ile Trp Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Gly Val Gly Leu Cys Glu Ala Ser Cys Trp Arg Pro Thr Ser Glu
50 55 60

Val Gly
65

<210> 370
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 370
ggctggaaga tttgccggga aggcattggg cctgttatgc tcacaatgac ttcaggtgaa 60

tggagtttca gtttcctgga ggccatctgt ggagtttcca gggaacctgt accgaggaga 120

aggcattgta tatgggacac tagaggaggt gtgggactgt gtgaagccag ctgttggagg 180

cctacgagtg aagtggga 198

<210> 371

<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 371
Ile Asp Pro Ser Ser Pro Leu His Thr Tyr Tyr Glu Arg Ile Thr Lys
1 5 10 15

Gly Arg Asn Pro Glu Arg Arg Tyr Met Lys Pro Glu Arg Ile Ser Pro
20 25 30

Gly His Glu Ala Met Glu Lys Asn Leu Glu Asp Asn Leu
35 40 45

<210> 372
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 372
attgatccaa gctctccctt acatacctac tatgaaagaa ttactaaagg acgtaatcca 60

gaaagaagat atatgaaacc ggaacgaatc agtccgggac acgaggccat ggaaaaaaac 120

cttgaagata actta 135

<210> 373
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 373
Asn Met Ala Asp Met Leu Tyr Asn Phe Leu Ser Gln Thr Ser Ala Ala
1 5 10 15

Ala Lys Leu Asn Leu Gln Phe Glu Met Ile Thr Ala Val Phe Arg Leu
20 25 30

Asn Arg Cys Ala Glu Cys Leu Gly Leu Leu Leu Gln Glu Asn Ser
35 40 45

<210> 374
<211> 141
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 374
aacatggctg acatgcttta taatttcctt tcacagacct cagcagctgc caagttgaat 60

ctgcaatttg agatgataac agcagtattc aggctcaata gatgtgcgga atgtctaggg 120

ctacttctcc aggagaacag c 141

<210> 375
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 375
Gln Ile Leu Gln Gln Ala Leu Lys Lys Leu Pro Phe Ser Leu Cys Ile
1 5 10 15

Thr Glu Cys Glu Thr Ile Ala Tyr His Leu Ala Arg Asp Ser Asn Gly
20 25 30

Asn Leu Glu Leu
35

<210> 376
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 376
cagatactac agcaagcctt gaagaaactg ccttttttcat tatgtattac tgagtgtgag 60

accatagcct atcaccttgc cagggatagt aatggaaact tggaatta 108

<210> 377
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 377
Gln Ile Leu Gln Gln Ala Leu Lys Ile Ala Phe Leu Lys Val Val Val
1 5 10 15

Pro Leu Lys Leu His Pro Tyr Ser Phe Cys His
20 25

<210> 378
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 378

cagatactac agcaagcctt gaagatagca tttttgaaag tggtggtgcc tttgaaactg 60

catccttact ccttttgtca c 81

<210> 379
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 379
Tyr Glu Ser Pro Ile Phe Ser Arg Asp Arg Val Asn Pro Gly Ala Leu
1 5 10 15

Ser Gly Ser Leu Gly Gln Ala Arg Ala Ala Cys Trp Arg Thr Leu Gly
20 25 30

Ser Leu Lys Pro Gly Gly Glu Phe Arg Ala Ala Glu Gln Arg Arg Ala
35 40 45

Gly Trp Val Pro Gly Ala Pro Gly Phe Thr Cys Ser Leu Ile Ser Ser
50 55 60

Arg Phe Pro Arg Glu Arg Phe Cys Leu Arg His Arg Ser Ser Trp Arg
65 70 75 80

Gly Ala Arg Arg Val Gln Cys Val Cys Pro Gly Gln Thr Glu Gly Leu
85 90 95

Trp Leu

<210> 380
<211> 294
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 380
tatgagagtc ccatcttcag cagagaccga gtgaatccag gtgccctgag tggctcgctg 60

ggtcaggccc gcgcggcctg ctggaggacc ttggggtctt tgaagcctgg gggagagttc 120

agagcggcag aacagcgcag ggctggctgg gtgccaggcg ctcccgggtt cacctgcagt 180

ttaataagct cgaggtttcc gagagagcgc ttttgcctac gccatcgcag cagctggcgt 240

ggtgcacgcc gtgtccaatg cgtgtgccct gggcaaactg aaggcctgtg gctg 294

<210> 381
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 381
Phe Ser Gln Asn Met Asn Thr Lys Met Ile Arg Gly Thr Glu Arg Lys
1 5 10 15

Gln Gln Tyr Tyr Gly Leu Gln Ile Leu Glu
20 25

<210> 382
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 382
ttttctcaga atatgaatac gaaaatgatt agaggaacag aaagaaagca acagtactat 60

ggactacaaa ttttggaa 78

<210> 383
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 383
Gly Glu Pro Gly Glu Asp Ala Gly Ile Gly Arg Pro Glu Glu Arg Glu
1 5 10 15

Arg Glu Glu Glu Met Ala Asp Gln
20

<210> 384
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 384
ggggagccag gggaggacgc aggaataggg aggcctgagg agagggagag agaggaggag 60

atggctgatc ag 72

<210> 385
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 385
Pro Pro Gly Gly His Ser Pro Gln Asp Leu Ser Ile Arg Glu Ile Phe
1 5 10 15

Cys Leu Gly His Lys Glu Val Cys
20

<210> 386
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 386
cctccgggtg gacattcccc tcaggatttg tctattagag agatcttttg ccttgggcat 60

aaagaagtct gc 72

<210> 387
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 387
Asn Tyr Arg Asn Leu Val Phe Leu Asp Pro Cys Phe Gln Glu Asn Leu
1 5 10 15

<210> 388
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 388
aactacagaa acctggtctt cctggatccc tgttttcaag aaaatctt 48

<210> 389
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 389
Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Ala Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 390
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 390
tataaacttg tggtagttgg agctgctggc gtaggcaaga gtgccttgac g 51

<210> 391
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 391
Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 392
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 392
tataaacttg tggtagttgg agctgatggc gtaggcaaga gtgccttgac g 51

<210> 393
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 393
Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Asp Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ile

<210> 394
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 394
aaacttgtgg tagttggagc tggtgacgta ggcaagagtg ccttgacgat a 51

<210> 395

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 395
Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Arg Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ile

<210> 396
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 396
aaacttgtgg tagttggagc tggtcgcgta ggcaagagtg ccttgacgat a 51

<210> 397
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 397
Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly His Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 398
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 398
ttggatattc tcgacacagc aggtcacgag gagtacagtg caatgaggga c 51

<210> 399
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 399
Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Arg Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 400
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 400
ttggatattc tcgacacagc aggtcgagag gagtacagtg caatgaggga c 51

<210> 401
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 401
Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Lys Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 402
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 402
ttggatattc tcgacacagc aggtaaagag gagtacagtg caatgaggga c 51

<210> 403
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 403
Tyr Thr His Phe Thr Ser Pro Ile Lys Arg Tyr Ala Asp Val Ile Val
1 5 10 15

His

<210> 404
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 404
tacacacatt ttacttcacc cattaaaaga tacgcagatg tcattgttca t 51

<210> 405
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 405
Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser
1 5 10 15

His

<210> 406
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 406
ataggtgatt ttggtctagc tacagagaaa tctcgatgga gtgggtccca t 51

<210> 407
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 407
Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Ala Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp
1 5 10 15

His

<210> 408
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成寡核苷酸」

<400> 408
caaagaattg gatctggatc atttgcaaca gtctacaagg gaaagtggca t 51

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 409
Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 410
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 411
Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 412
Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 413
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 414
Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 415
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 416
Ile Val Thr Asp Phe Ser Val Ile Lys
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 417
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 418
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 418
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 419
Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 420
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 421
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 421
Thr Gln Arg Leu Pro Gly His Lys Val Ser Asn Ser Cys Met Thr Gly
1 5 10 15

Leu Val Leu Thr Phe Thr Lys Arg Asp Pro Phe His Lys Pro Val Thr
20 25 30

Trp Cys Gly Gln Leu Ala Asp Val Arg Gln Cys Met Phe His Ser Ile
35 40 45

Arg Glu Arg Ala His Pro Leu Gln Arg Ala Leu Ala Thr Leu Asn Phe
50 55 60

Phe Phe Val Ser Phe Tyr Thr Ala Leu Tyr Leu Thr His Pro Leu Leu
65 70 75 80

Thr Leu Gln Thr Trp Glu Val Val Val Thr Gly Gln Glu Ser Arg Met
85 90 95

Phe Thr Leu Leu Leu Glu Ile Ser Tyr Val Ser Tyr Tyr Cys Met Tyr
100 105 110

Leu Val Met Arg Gly His Val His
115 120

<210> 422
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成多核苷酸」

<400> 422
actcaacggt tgccaggaca caaagtaagc aacagctgca tgaccggttt agtcctgacg 60

tttacaaaga gggacccttt ccataagcct gtaacttggt gtgggcagct tgccgatgtc 120

aggcagtgca tgtttcactc gattagggag agagcgcacc ctctccagag ggctttggcc 180

acgcttaatt ttttctttgt ttccttctat actgctttat atctcacaca tcccctctta 240

actctccaga catgggaagt tgttgtgaca ggtcaggaaa gtcgtatgtt taccttctc 300

ctagaaatta gttatgtaag ctattattgt atgtatttag taatgagggg acatgtgcat 360

<210> 423
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 423
Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala
20

<210> 424
<211> 77
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 424

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu

1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys
35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Val Arg
65 70 75

<210> 425
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 425
Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val
20 25

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種多肽，其包含

a) 一或多個選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、或405、407、或421、或其片段；

b) 一或多個與選自由下列所組成之群組的胺基酸序列至少90%同一之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、

23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、或421、或其片段；

c) 一或多個選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、

225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或 421、或其片段；或

d) 一或多個與選自由下列所組成之群組的胺基酸序列至少 90%同一之胺基酸序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或 421、或其片段；或

e) 二或更多個下列之胺基酸序列的銜接重複序列：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、

225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或 421、或其片段。

【請求項2】 如請求項1所述之多肽，其中該一或多個胺基酸序列係以任何順序彼此連接。

【請求項3】 如請求項2所述之多肽，其中該一或多個胺基酸序列係彼此連接而無連接子。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之多肽，其中該多肽包含一或多個反向肽鍵、胺基酸之D-異構物、或化學修飾、或其任何組合。

【請求項5】 一種多核苷酸，其編碼如請求項1至4中任一項所述之多肽。

【請求項6】 如請求項5所述之多核苷酸，

a) 其中該多核苷酸係選自由下列所組成之群組：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、

244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、或406、408、或422、或其片段；

b) 其中該多核苷酸係選自由下列所組成之群組：SEQ ID NO: 8、10、12、14、18、22、24、26、28、32、34、36、38、40、42、44、46、48、52、54、56、60、62、64、68、70、72、76、80、82、84、88、90、92、102、104、106、108、110、112、114、120、122、124、126、132、134、136、144、146、148、150、152、158、162、164、166、172、174、180、186、188、198、200、208、214、218、222、224、226、242、248、250、260、266、268、270、282、286、288、290、294、298、300、302、304、306、308、330、332、334、336、338、340、342、344、346、350、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、376、378、380、382、384、386、或 422、或其片段；

c) 其中該多核苷酸係與下列之多核苷酸至少 90%同一：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、

98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、或 406、408、或 422、或其片段；或

d) 其中該多核苷酸係與下列之多核苷酸至少 90%同一：SEQ ID NO: 8、10、12、14、18、22、24、26、28、32、34、36、38、40、42、44、46、48、52、54、56、60、62、64、68、70、72、76、80、82、84、88、90、92、102、104、106、108、110、112、114、120、122、124、126、132、134、136、144、146、148、150、152、158、162、164、166、172、174、180、186、188、198、200、208、214、218、222、224、226、242、248、250、260、266、268、270、282、286、288、290、294、298、300、302、304、306、308、330、332、334、336、

338、340、342、344、346、350、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、376、378、380、382、384、386、或422、或其片段。

【請求項7】 如請求項6所述之經單離之多核苷酸，其中該多核苷酸包含DNA或RNA

【請求項8】 如請求項7所述之經單離之多核苷酸，其中該RNA係mRNA。

【請求項9】 一種載體，其包含如請求項5至8中任一項所述之多核苷酸。

【請求項10】如請求項9所述之載體，其中該載體係選自腺病毒載體、痘病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體、自我複製RNA分子、及其組合。

【請求項11】如請求項10所述之載體，其中該腺病毒載體係衍生自hAd5、hAd7、hAd11、hAd26、hAd34、hAd35、hAd48、hAd49、hAd50、GAd20、Gad19、GAd21、GAd25、GAd26、GAd27、GAd28、GAd29、GAd30、GAd31、ChAd3、ChAd4、ChAd5、ChAd6、ChAd7、ChAd8、ChAd9、ChAd10、ChAd11、ChAdI6、ChAdI7、ChAdI9、ChAd20、ChAd22、ChAd24、ChAd26、ChAd30、ChAd31、ChAd37、ChAd38、ChAd44、ChAd55、ChAd63、ChAd73、ChAd82、ChAd83、ChAd146、ChAd147、PanAd1、PanAd2、或PanAd3。

【請求項12】如請求項10所述之載體，其中該痘病毒載體係選自天花病毒載體、痘苗病毒載體、牛痘病毒載體、猴痘病毒載體、哥本哈根痘苗病毒(W)載體、紐約減毒痘苗病毒(NYVAC)載體、及經修飾安卡拉痘苗病毒(MVA)載體。

【請求項13】如請求項10所述之載體，其中該載體係該腺病毒載體，其包含編碼如請求項1至4中任一項所述之多肽中任一者的多核苷酸。

【請求項14】如請求項10所述之載體，其中該載體係該痘病毒載體，其包含編碼如請求項1至4中任一項所述之多肽中任一者的多核苷酸。

【請求項15】如請求項10所述之載體，其中該載體係該自我複製RNA分子，其包含編碼如請求項1至4中任一項所述之多肽中任一者的多核苷酸。

【請求項16】如請求項11所述之載體，其中該載體係包含多核苷酸之Ad26載體，該多核苷酸

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

【請求項17】如請求項11所述之載體，其中該載體係包含多核苷酸之GAd20載體，該多核苷酸

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

【請求項18】如請求項11所述之載體，其中該載體係包含多核苷酸之MVA載體，該多核苷酸

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

【請求項19】如請求項11所述之載體，其中該載體係包含多核苷酸之自我複製RNA分子，該多核苷酸

編碼一或多個選自由下列所組成之群組的多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、

133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段。

【請求項20】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至4中任一項所述之多肽。

【請求項21】一種醫藥組成物，其包含如請求項5至7中任一項所述之多核苷酸。

【請求項22】一種醫藥組成物，其包含重組病毒，該重組病毒包含如請求項9至19中任一項所述之載體。

【請求項23】如請求項22所述之醫藥組成物，其中該病毒或重組病毒係選自Ad26病毒、MVA病毒、或GAd20病毒、及其組合。

【請求項24】一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向有需要之該對象投予如請求項20至23中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項25】一種在對象中誘發免疫反應之方法，其包含向有需要之該對象投予包含重組病毒或自我複製RNA分子之組成物，該重組病毒或自我複製RNA分子包含

編碼至少一或多個選自由下列所組成之群組的多肽序列之多核苷酸：

SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、

83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該重組病毒係選自Ad26、MVA、或GAd20，

且其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

【請求項26】一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法，其包含向有需要之該對象投予如請求項20至23中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項27】一種治療、預防對象的多發性骨髓瘤、減少其發作風險、或延緩其發作之方法，其包含向有需要之該對象投予包含重組病毒或自我複製RNA分子之組成物，該重組病毒或自我複製RNA分子包含

編碼至少一或多個選自由下列所組成之群組的多肽序列之多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、377、379、381、383、385、或 421、或其片段；或

編碼一或多個與下列具有至少 90%序列同一性之多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、9、11、13、17、21、23、25、27、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、53、55、59、61、63、67、69、71、75、79、81、83、87、89、91、101、103、105、107、109、111、113、119、121、123、125、131、133、135、143、145、147、149、151、157、161、163、165、171、173、179、185、187、197、199、207、213、217、221、223、225、241、247、249、259、265、267、269、281、285、287、289、293、297、299、301、303、305、307、329、331、333、335、337、339、341、343、345、349、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、375、

377、379、381、383、385、或421、或其片段，且其中該病毒或重組病毒係選自 Ad26、MVA、或 GAd20；

且其中該投予包含該組成物之一或多次投予。

【請求項28】如請求項24至27中任一項所述之方法，其中該對象表現或疑似表現一或多個如請求項1所述之多肽。

【請求項29】如請求項28所述之方法，其中該一或多個如請求項1所述之多肽係以至少約1%或更高、約2%或更高、約3%或更高、約4%或更高、約5%或更高、約6%或更高、約7%或更高、約8%或更高、約9%或更高、約10%或更高、約11%或更高、約12%或更高、約13%或更高、約14%或更高、約15%或更高、約16%或更高、約17%或更高、約18%或更高、約19%或更高、約20%或更高、約21%或更高、約22%或更高、約23%或更高、約24%或更高、約25%或更高、約26%或更高、約27%或更高、約28%或更高、約29%或更高、約30%或更高、約35%或更高、約40%或更高、約45%或更高、約50%或更高、約55%或更高、約60%或更高、約65%或更高、或約70%或更高之頻率存在於患有多發性骨髓瘤之對象群體中。

【請求項30】如請求項26或27所述之方法，其中該多發性骨髓瘤係非IgM型意義不明單株球蛋白症(monoclonal gammopathy of undeterminated significance, MGUS)、或燜燃型多發性骨髓瘤(SMM)、或其組合。

【請求項31】如請求項26或27所述之方法，其中該多發性骨髓瘤係復發性多發性骨髓瘤或難治性多發性骨髓瘤。

【請求項32】如請求項26或27所述之方法，其中該對象患有多發性骨髓瘤、具有高多發性骨髓瘤風險、或具有一或多個包含下列之染色體異常：

t(4;14)(p16;q32)；t(14;16)(q32;q23)；del17p、t(4;14)(p16;q32)及t(14;16)(q32;q23)、t(4;14)(p16;q32)及del17p、t(14;16)(q32;q23)及del17p；或t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)及del17p。

【請求項33】如請求項26或27所述之方法，其中該對象未接受過治療。

【請求項34】如請求項26或27所述之方法，其中該對象已接受過高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)。

【請求項35】如請求項26或27所述之方法，其中該對象具有升高之單株副蛋白（M蛋白）水平。

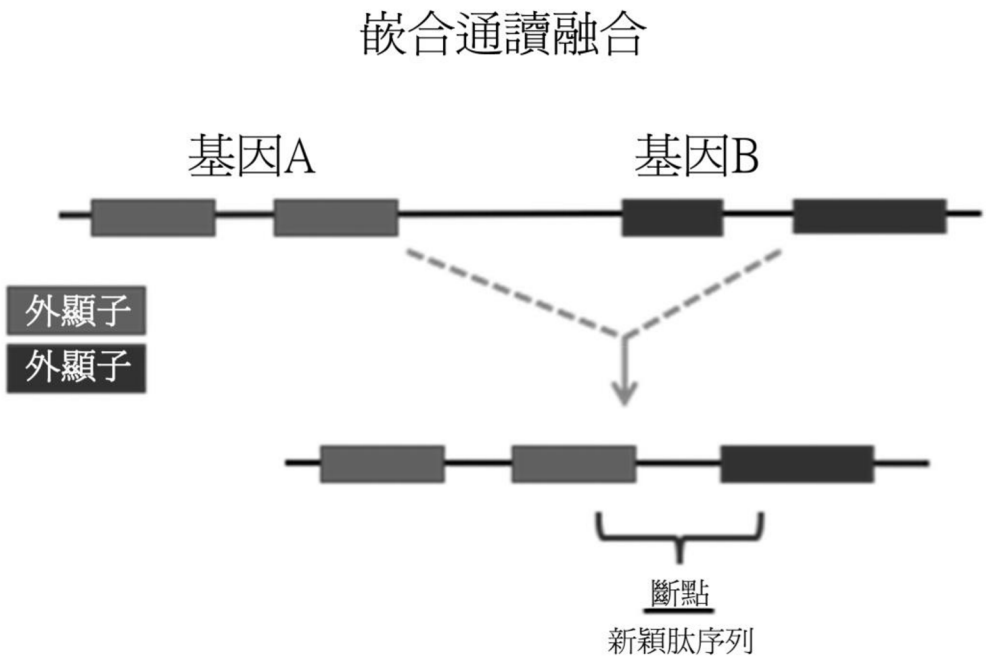
【請求項36】如請求項26至35中任一項所述之方法，其進一步包含向該對象投予額外癌症治療劑。

【請求項37】如請求項36所述之方法，其中該額外癌症治療劑係化學治療劑、免疫調節劑、麩胺酸衍生物、蛋白酶體抑制劑、烷化劑、微管抑制劑、皮質類固醇、放射療法、標靶療法、高劑量化學療法(HDC)及幹細胞移植(SCT)、檢查點抑制劑、溶瘤病毒、抗體-藥物偶聯物、或手術、或其任何組合。

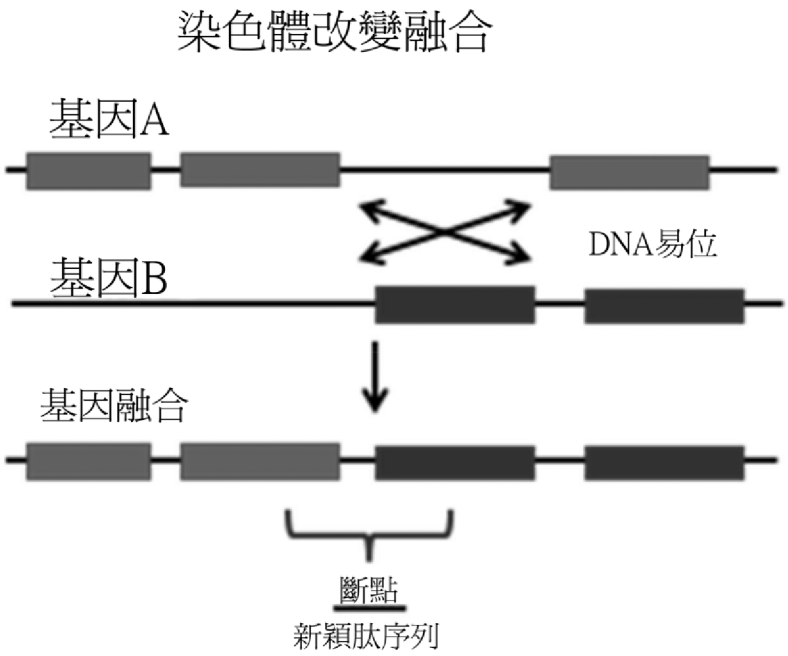
【請求項38】如請求項37所述之方法，其中該額外癌症治療劑係CTLA-4抗體、CTLA4配體、PD-1軸抑制劑、PD-L1軸抑制劑、TLR促效劑、CD40促效劑、OX40促效劑、羥脲、魯索替尼(ruxolitinib)、菲達替尼(fedratinib)、41BB促效劑、aa CD28促效劑、STING拮抗劑、RIG-1拮抗劑、TCR-T療法、CAR-T療法、FLT3配體、硫酸鋁、BTK抑制劑、CD38抗體、CDK抑制劑、CD33抗體、CD37抗體、CD25抗體、GM-CSF抑制劑、IL-2、IL-15、IL-7、CD3重定向分子、普馬利米(pomalimib)、IFNγ、IFNα、TNFα、VEGF抗體、CD70抗體、CD27抗體、BCMA抗體、或GPRC5D抗體、或其任何組合。

【請求項39】如請求項37所述之方法，其中該檢查點抑制劑係伊匹單抗(ipilimumab)、塞特瑞利單抗(cetrelimab)、派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、信迪利單抗(sintilimab)、賽米單抗(cemiplimab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、多斯利單抗(dostralimab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、普哥利單抗(prolgolimab)、巴斯特利單抗(balstilimab)、布地哥利單抗(budigalimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、阿維單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、恩弗利單抗(envafolimab)、或艾達普利單抗(iodapolimab)、或其任何組合。

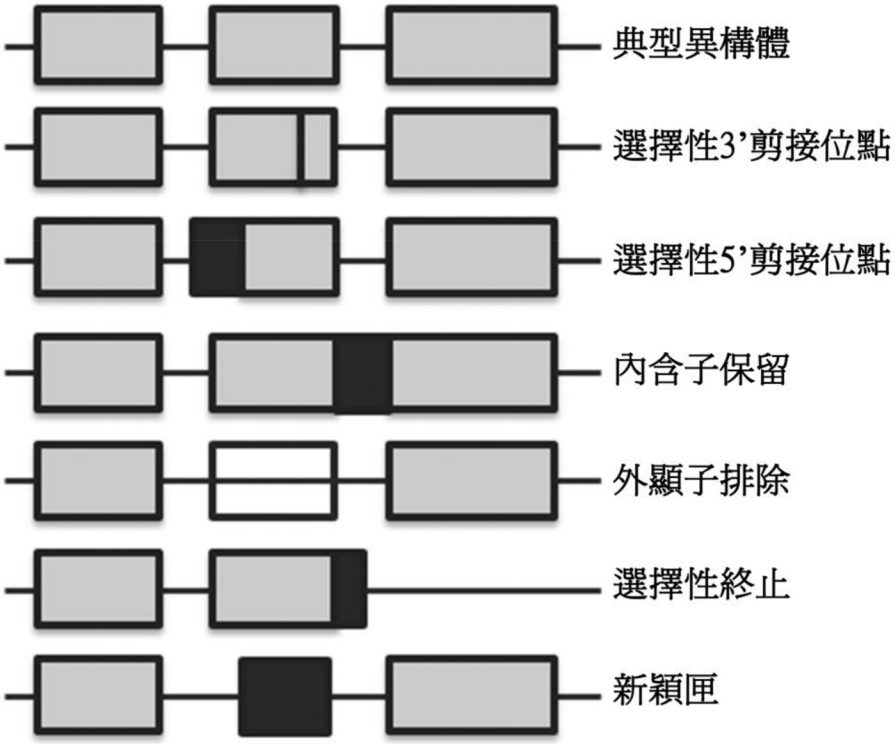
【發明圖式】



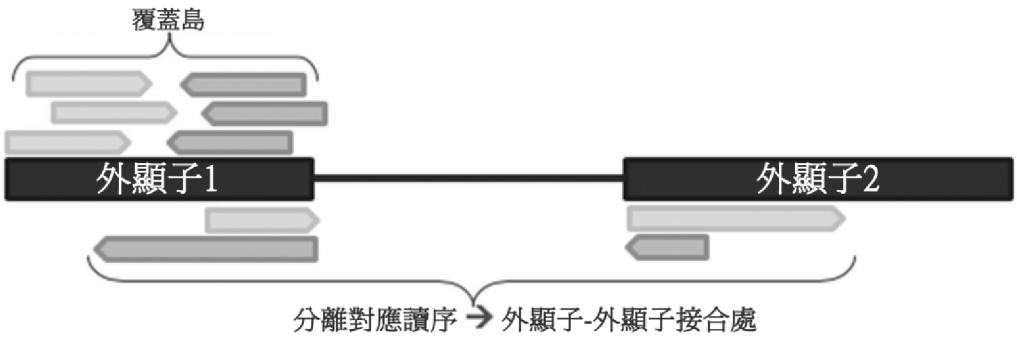
【圖1】



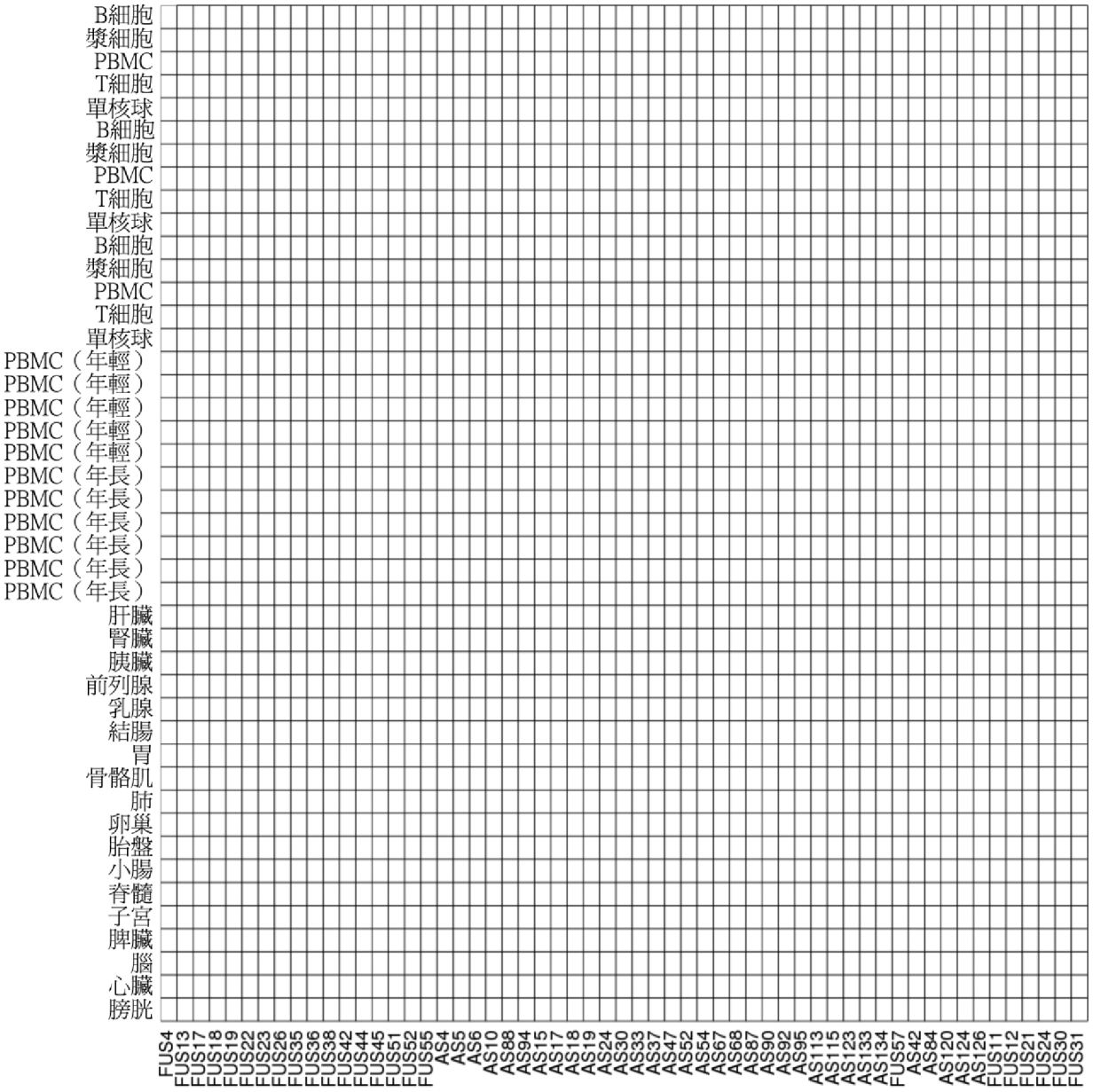
【圖2】



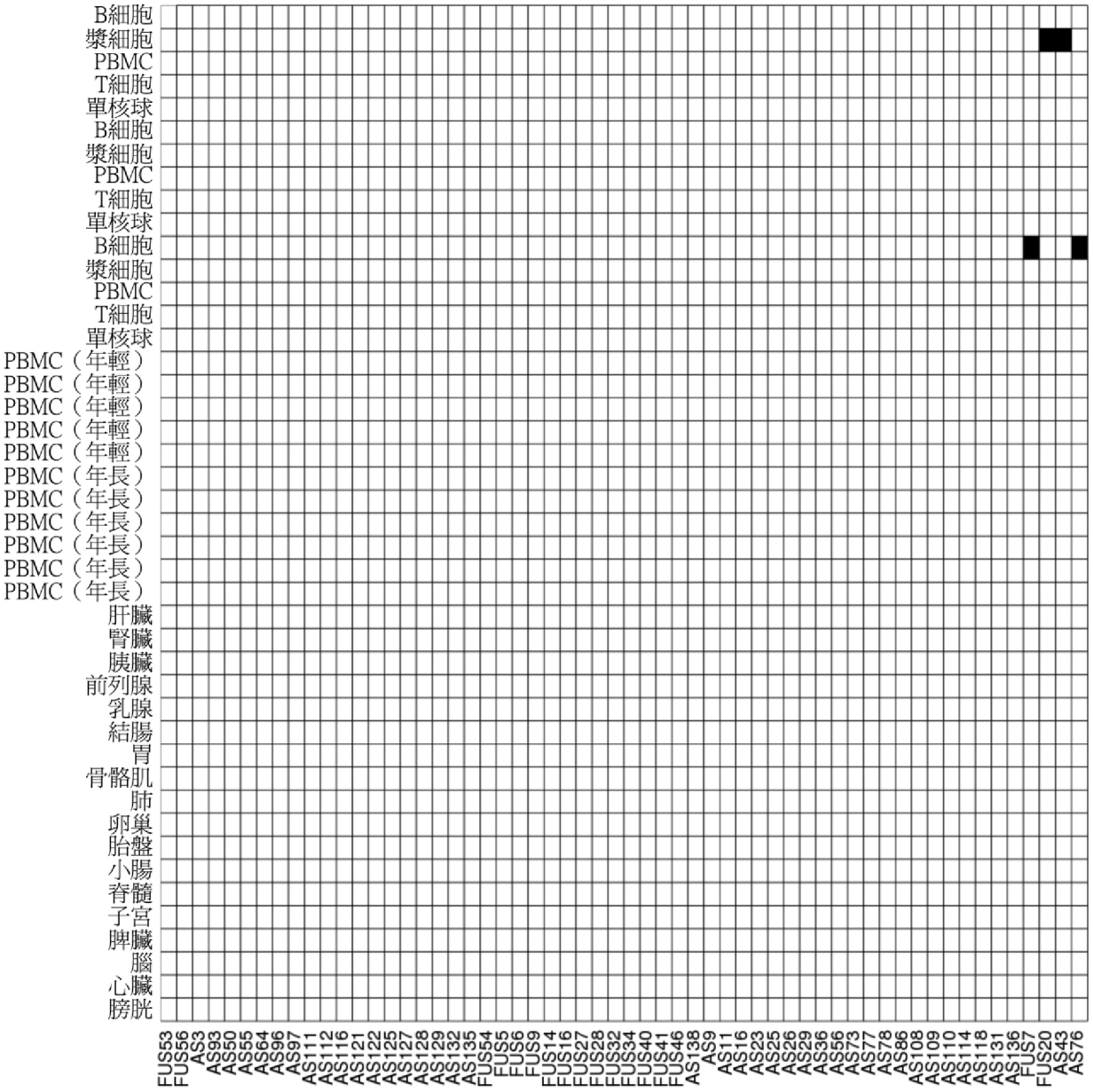
【圖3】



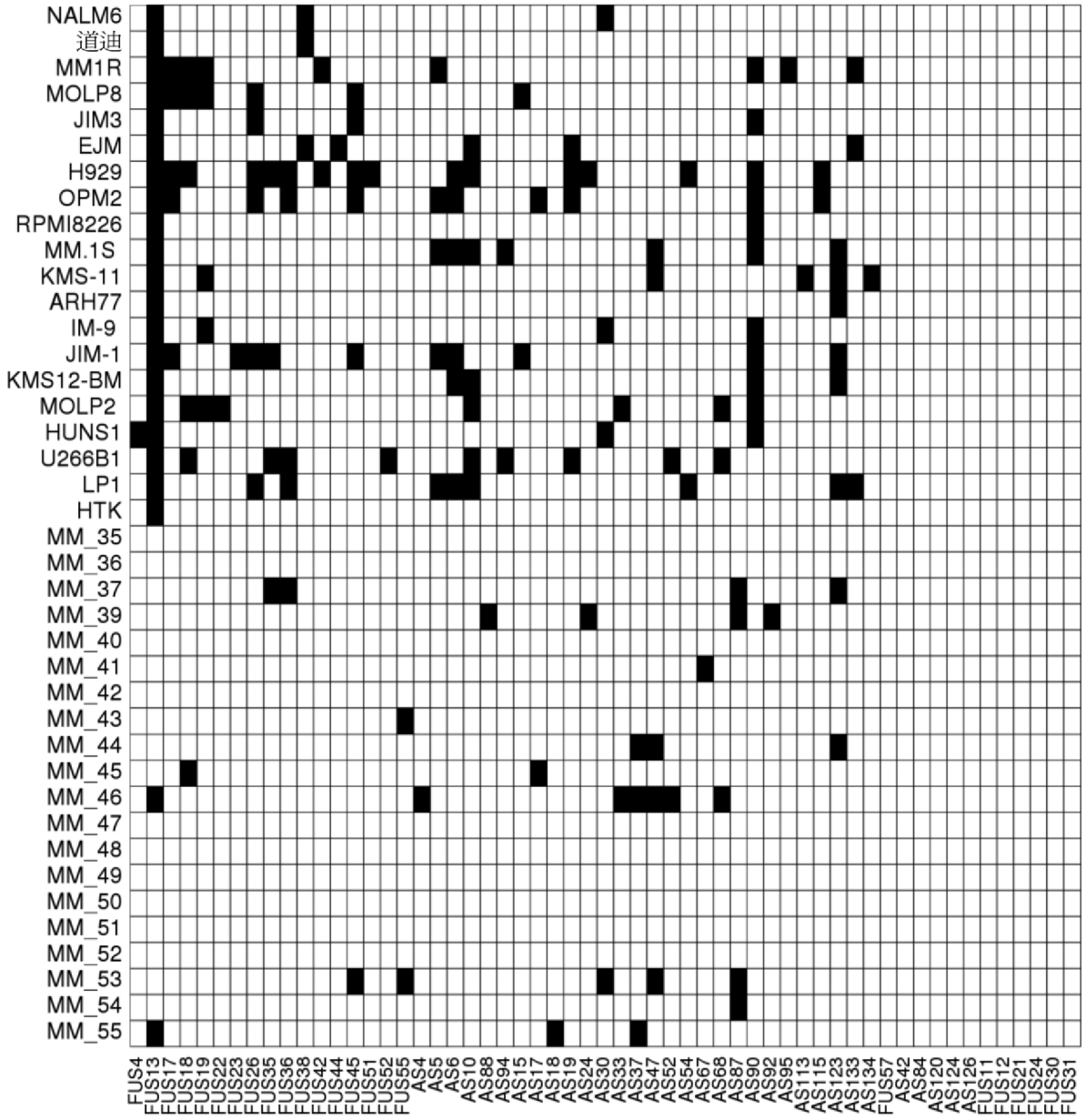
【圖4】


B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
肝臟
腎臟
胰臟
前列腺
乳腺
結腸
胃
骨骼肌
肺
卵巢
胎盤
小腸
脊髓
子宮
脾臟
腦
心臟
膀胱
FUS4
FUS13
FUS17
FUS18
FUS19
FUS22
FUS23
FUS26
FUS35
FUS36
FUS38
FUS42
FUS44
FUS45
FUS51
FUS52
FUS55
AS4
AS5
AS6
AS10
AS88
AS94
AS15
AS17
AS18
AS19
AS24
AS30
AS33
AS37
AS47
AS52
AS54
AS67
AS68
AS87
AS90
AS92
AS95
AS113
AS115
AS123
AS133
AS134
FUS57
AS42
AS84
AS120
AS124
AS126
FUS11
FUS12
FUS21
FUS24
FUS30
FUS31

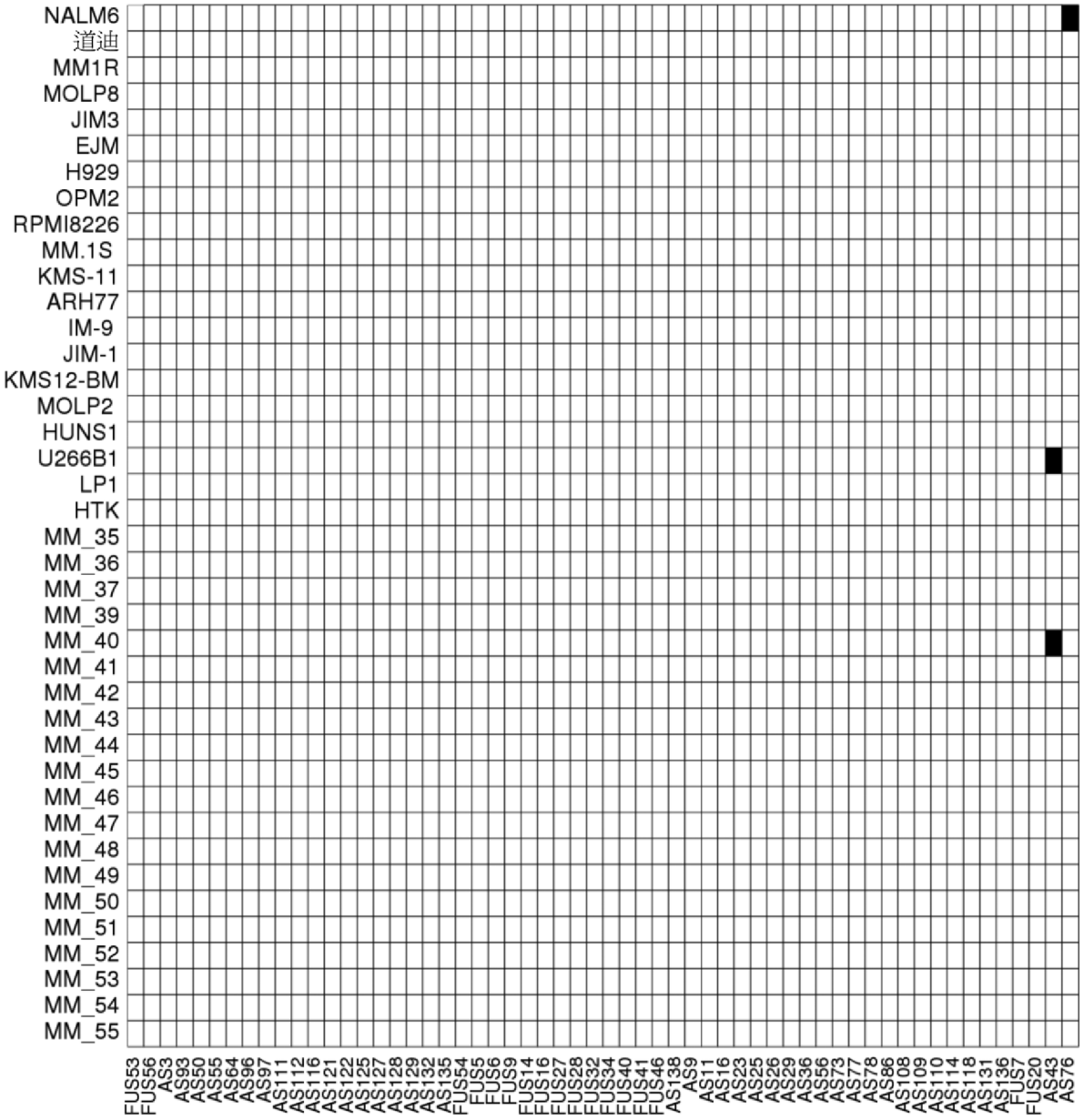
【圖5A】


B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
肝臟
腎臟
胰臟
前列腺
乳腺
結腸
胃
骨骼肌
肺
卵巢
胎盤
小腸
脊髓
子宮
脾臟
腦
心臟
膀胱
FUS53
FUS56
AS3
AS93
AS50
AS55
AS64
AS96
AS97
AS111
AS112
AS116
AS121
AS122
AS125
AS127
AS128
AS129
AS132
AS135
FUS54
FUS5
FUS6
FUS9
FUS14
FUS16
FUS27
FUS28
FUS32
FUS34
FUS40
FUS41
FUS46
AS138
AS9
AS11
AS16
AS23
AS25
AS26
AS29
AS36
AS56
AS73
AS77
AS78
AS86
AS108
AS109
AS110
AS114
AS118
AS131
AS136
FUS7
FUS20
AS43
AS76

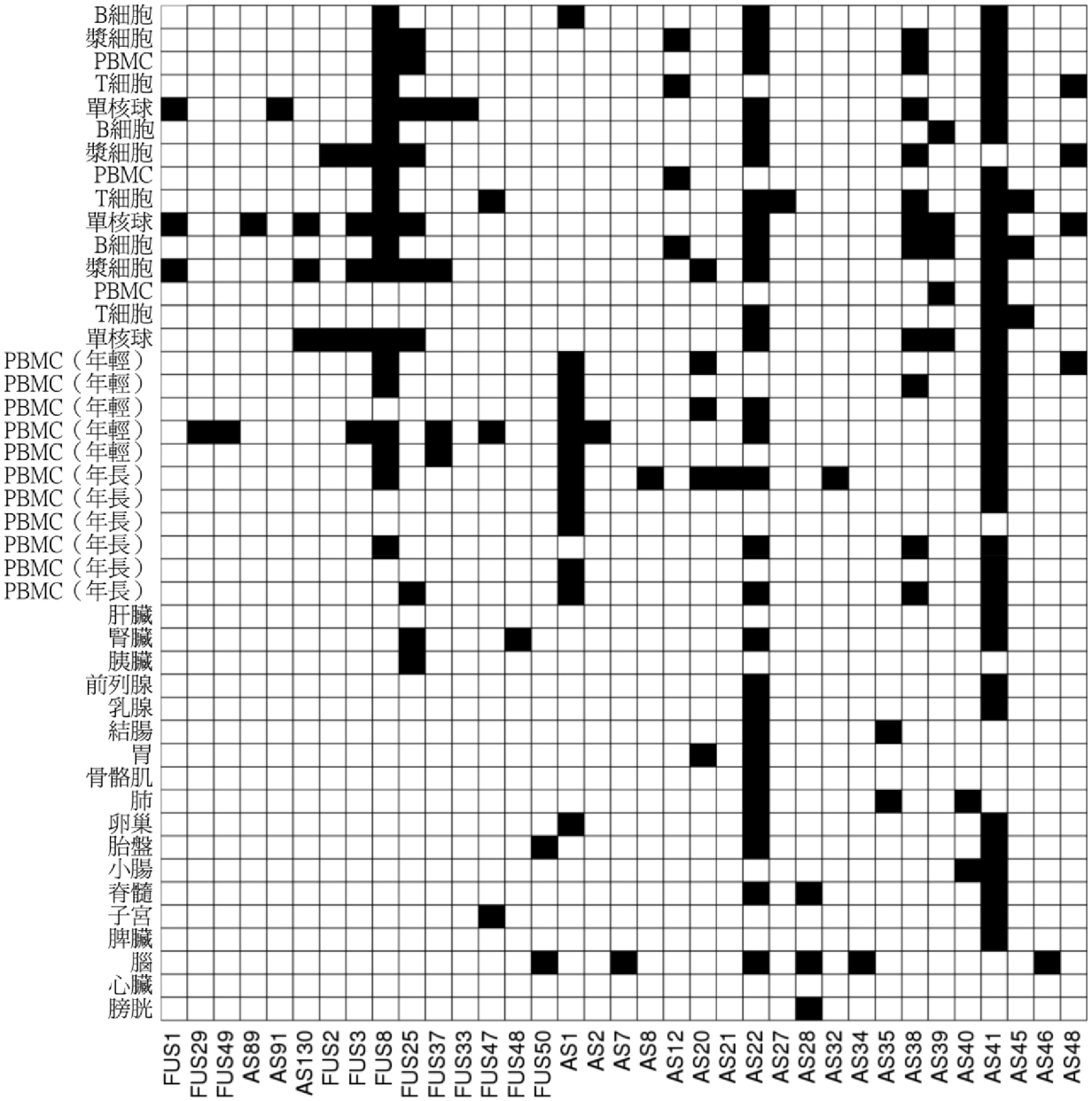
【圖5B】


NALM6
道迪
MM1R
MOLP8
JIM3
EJM
H929
OPM2
RPMI8226
MM.1S
KMS-11
ARH77
IM-9
JIM-1
KMS12-BM
MOLP2
HUNS1
U266B1
LP1
HTK
MM_35
MM_36
MM_37
MM_39
MM_40
MM_41
MM_42
MM_43
MM_44
MM_45
MM_46
MM_47
MM_48
MM_49
MM_50
MM_51
MM_52
MM_53
MM_54
MM_55
FUS4
FUS13
FUS17
FUS18
FUS19
FUS22
FUS23
FUS26
FUS35
FUS36
FUS38
FUS42
FUS44
FUS45
FUS51
FUS52
FUS55
AS4
AS5
AS6
AS10
AS88
AS94
AS15
AS17
AS18
AS19
AS24
AS30
AS33
AS37
AS47
AS52
AS54
AS67
AS68
AS87
AS90
AS92
AS95
AS113
AS115
AS123
AS133
AS134
FUS57
AS42
AS84
AS120
AS124
AS126
FUS11
FUS12
FUS21
FUS24
FUS30
FUS31

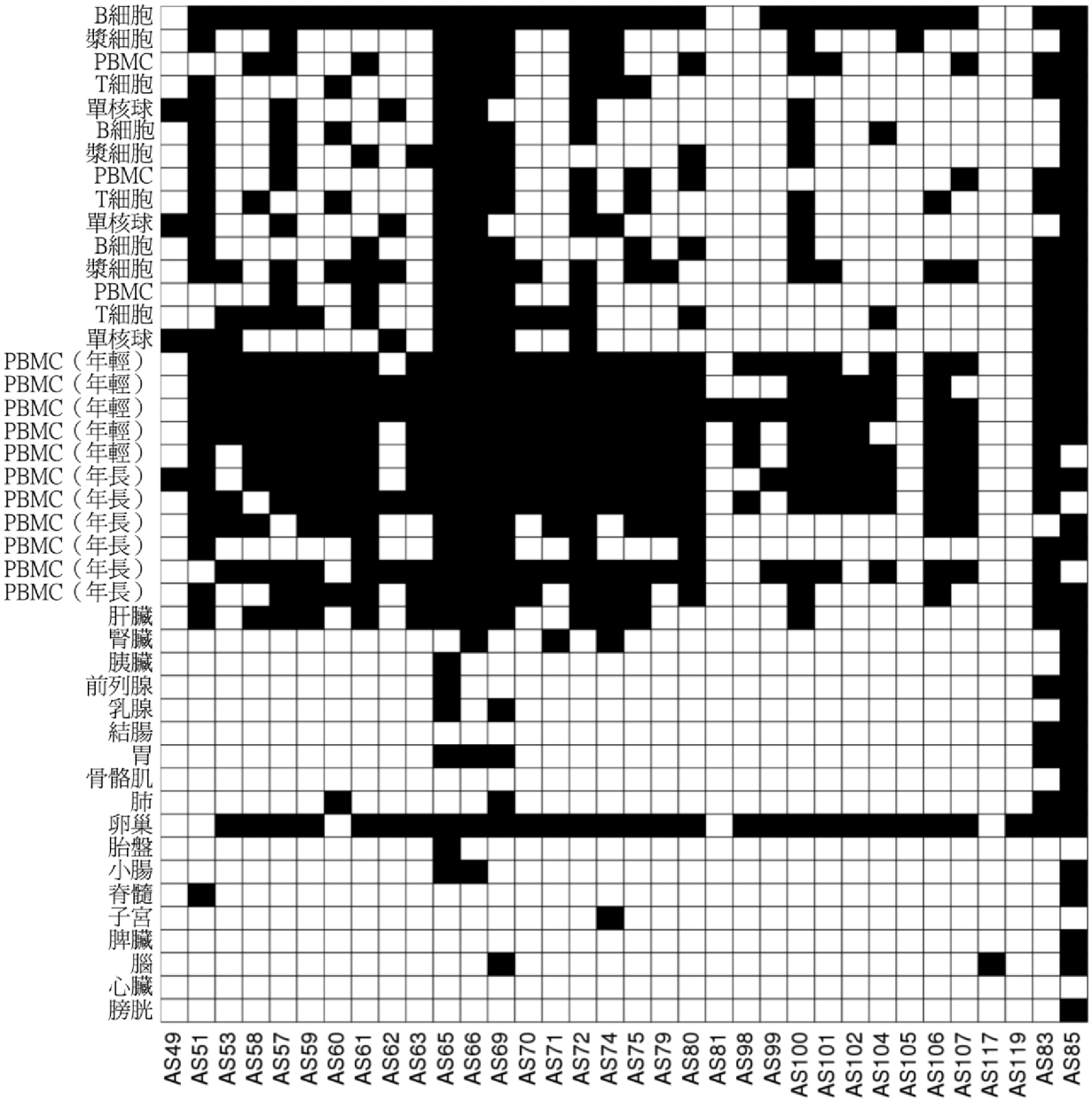
【圖5C】


NALM6
道迪
MM1R
MOLP8
JIM3
EJM
H929
OPM2
RPMI8226
MM.1S
KMS-11
ARH77
IM-9
JIM-1
KMS12-BM
MOLP2
HUNS1
U266B1
LP1
HTK
MM_35
MM_36
MM_37
MM_39
MM_40
MM_41
MM_42
MM_43
MM_44
MM_45
MM_46
MM_47
MM_48
MM_49
MM_50
MM_51
MM_52
MM_53
MM_54
MM_55
FUS53
FUS56
AS3
AS93
AS50
AS55
AS64
AS96
AS97
AS111
AS112
AS116
AS121
AS122
AS125
AS127
AS128
AS129
AS132
AS135
FUS54
FUS5
FUS6
FUS9
FUS14
FUS16
FUS27
FUS28
FUS32
FUS34
FUS40
FUS41
FUS46
AS138
AS9
AS11
AS16
AS23
AS25
AS26
AS29
AS36
AS56
AS73
AS77
AS78
AS86
AS108
AS109
AS110
AS114
AS118
AS131
AS136
FUS7
FUS20
AS43
AS76

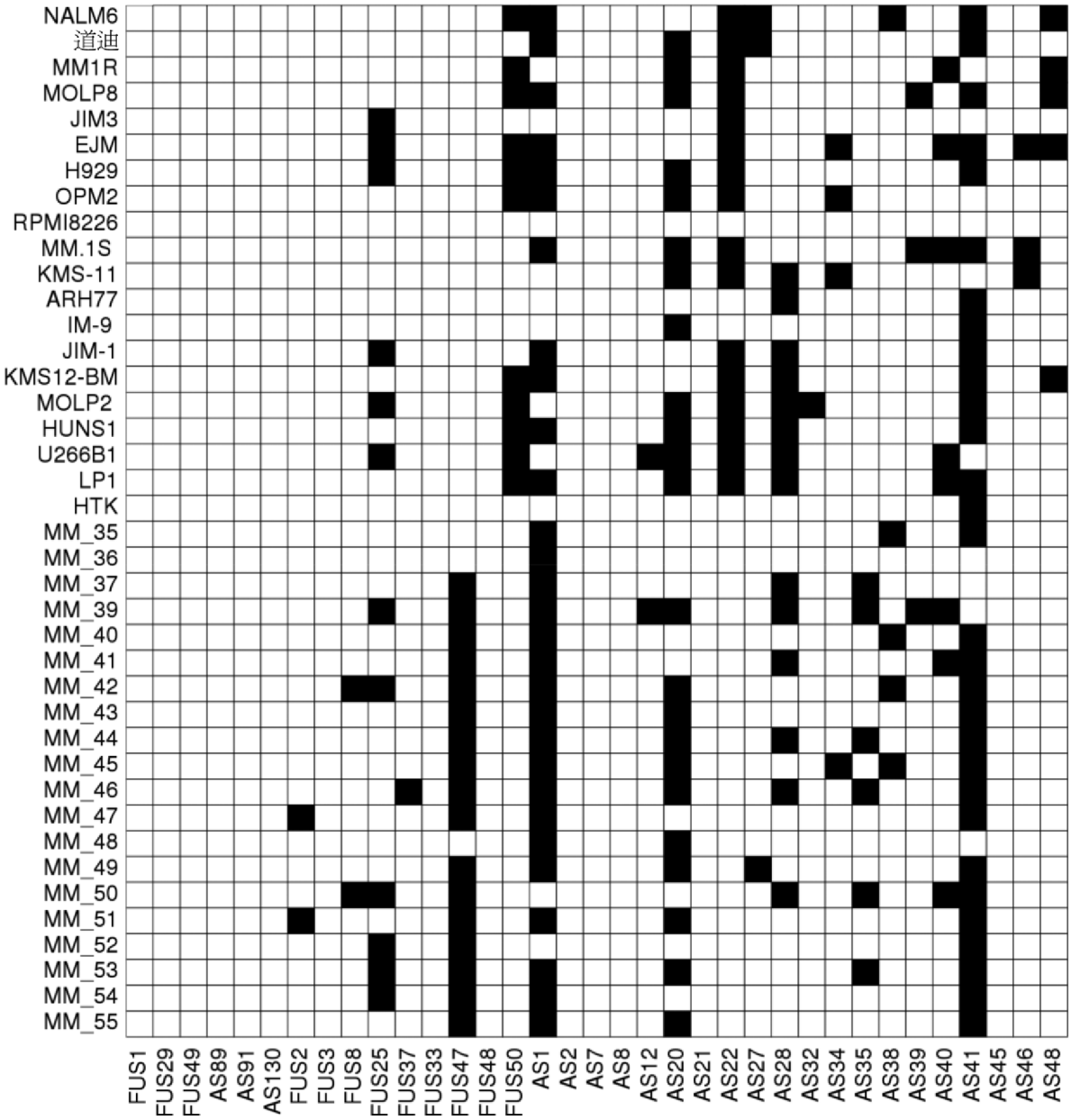
【圖5D】


B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
肝臟
腎臟
胰臟
前列腺
乳腺
結腸
胃
骨骼肌
肺
卵巢
胎盤
小腸
脊髓
子宮
脾臟
腦
心臟
膀胱
FUS1
FUS29
FUS49
AS89
AS91
AS130
FUS2
FUS3
FUS8
FUS25
FUS37
FUS33
FUS47
FUS48
FUS50
AS1
AS2
AS7
AS8
AS12
AS20
AS21
AS22
AS27
AS28
AS32
AS34
AS35
AS38
AS39
AS40
AS41
AS45
AS46
AS48

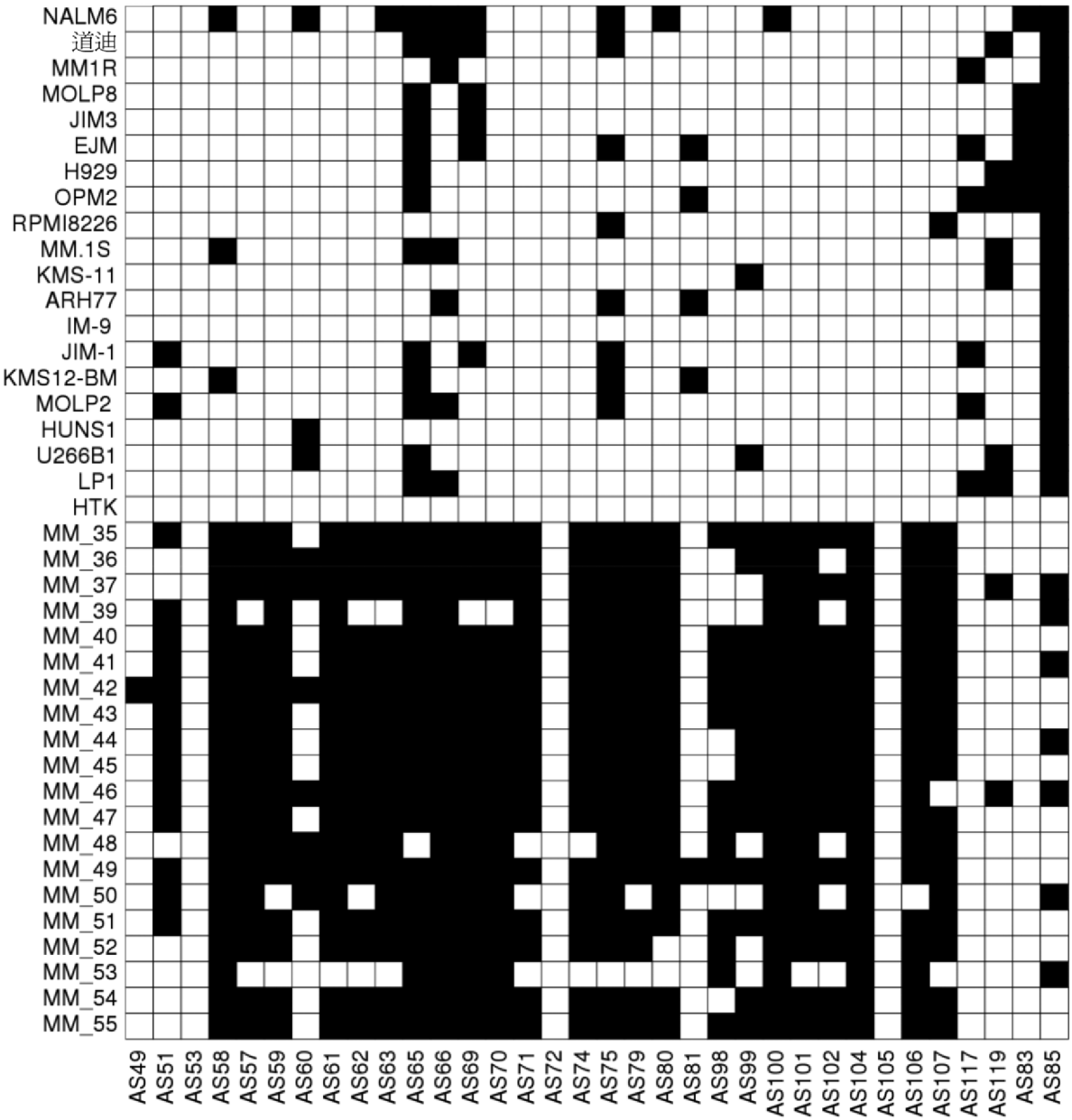
【圖6A】


B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
B細胞
漿細胞
PBMC
T細胞
單核球
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年輕）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
PBMC（年長）
肝臟
腎臟
胰臟
前列腺
乳腺
結腸
胃
骨骼肌
肺
卵巢
胎盤
小腸
脊髓
子宮
脾臟
腦
心臟
膀胱
AS49
AS51
AS53
AS58
AS57
AS59
AS60
AS61
AS62
AS63
AS65
AS66
AS69
AS70
AS71
AS72
AS74
AS75
AS79
AS80
AS81
AS98
AS99
AS100
AS101
AS102
AS104
AS105
AS106
AS107
AS117
AS119
AS83
AS85

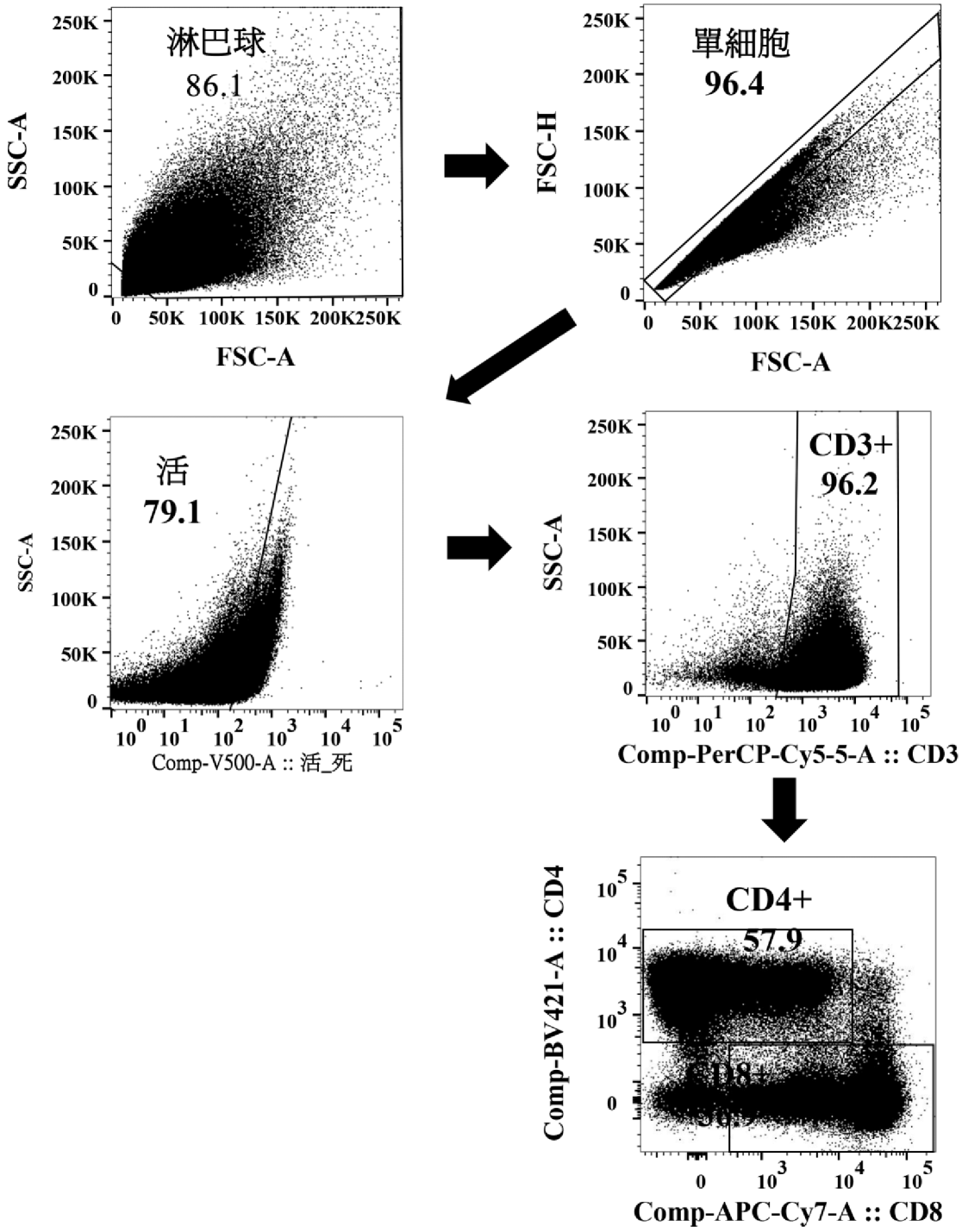
【圖6B】


NALM6
道迪
MM1R
MOLP8
JIM3
EJM
H929
OPM2
RPMI8226
MM.1S
KMS-11
ARH77
IM-9
JIM-1
KMS12-BM
MOLP2
HUNS1
U266B1
LP1
HTK
MM_35
MM_36
MM_37
MM_39
MM_40
MM_41
MM_42
MM_43
MM_44
MM_45
MM_46
MM_47
MM_48
MM_49
MM_50
MM_51
MM_52
MM_53
MM_54
MM_55
FUS1
FUS29
FUS49
AS89
AS91
AS130
FUS2
FUS3
FUS8
FUS25
FUS37
FUS33
FUS47
FUS48
FUS50
AS1
AS2
AS7
AS8
AS12
AS20
AS21
AS22
AS27
AS28
AS32
AS34
AS35
AS38
AS39
AS40
AS41
AS45
AS46
AS48

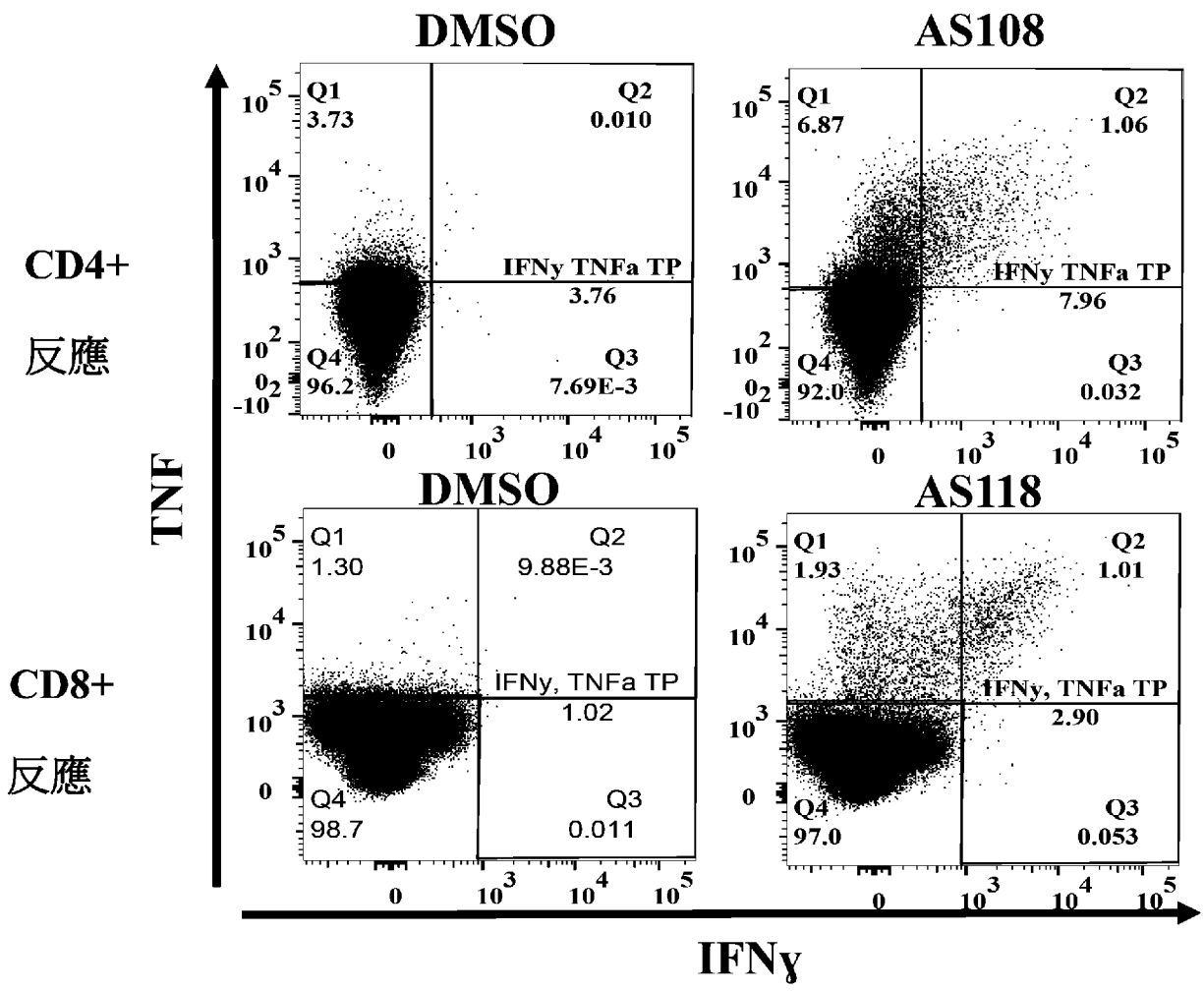
【圖6C】


NALM6
道迪
MM1R
MOLP8
JIM3
EJM
H929
OPM2
RPMI8226
MM.1S
KMS-11
ARH77
IM-9
JIM-1
KMS12-BM
MOLP2
HUNS1
U266B1
LP1
HTK
MM_35
MM_36
MM_37
MM_39
MM_40
MM_41
MM_42
MM_43
MM_44
MM_45
MM_46
MM_47
MM_48
MM_49
MM_50
MM_51
MM_52
MM_53
MM_54
MM_55
AS49
AS51
AS53
AS58
AS57
AS59
AS60
AS61
AS62
AS63
AS65
AS66
AS69
AS70
AS71
AS72
AS74
AS75
AS79
AS80
AS81
AS98
AS99
AS100
AS101
AS102
AS104
AS105
AS106
AS107
AS117
AS119
AS83
AS85

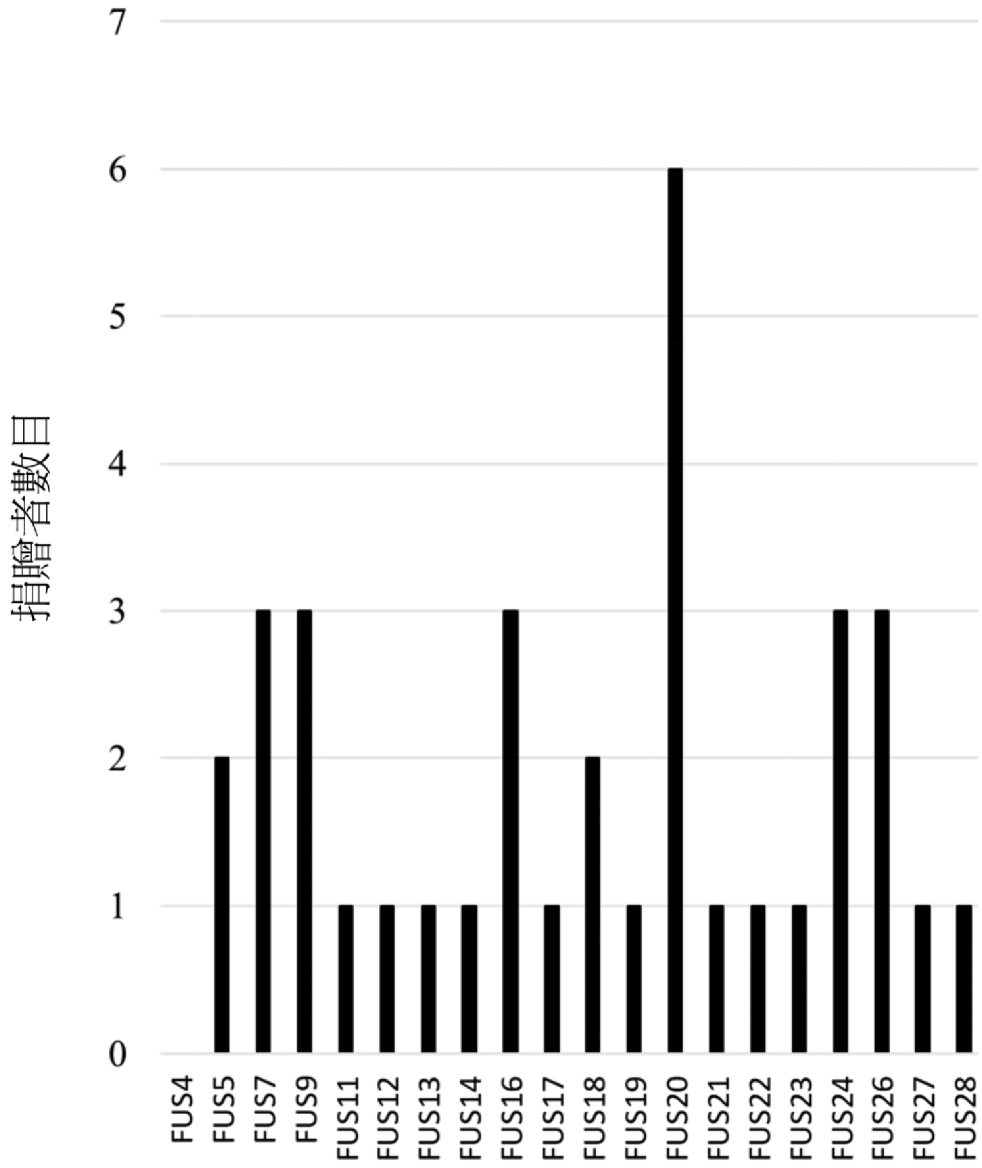
【圖6D】


淋巴球
86.1
SSC-A
FSC-A
單細胞
96.4
FSC-H
FSC-A
活
79.1
SSC-A
Comp-V500-A :: 活_死
CD3+
96.2
SSC-A
Comp-PerCP-Cy5-5-A :: CD3
CD4+
57.9
Comp-BV421-A :: CD4
Comp-APC-Cy7-A :: CD8

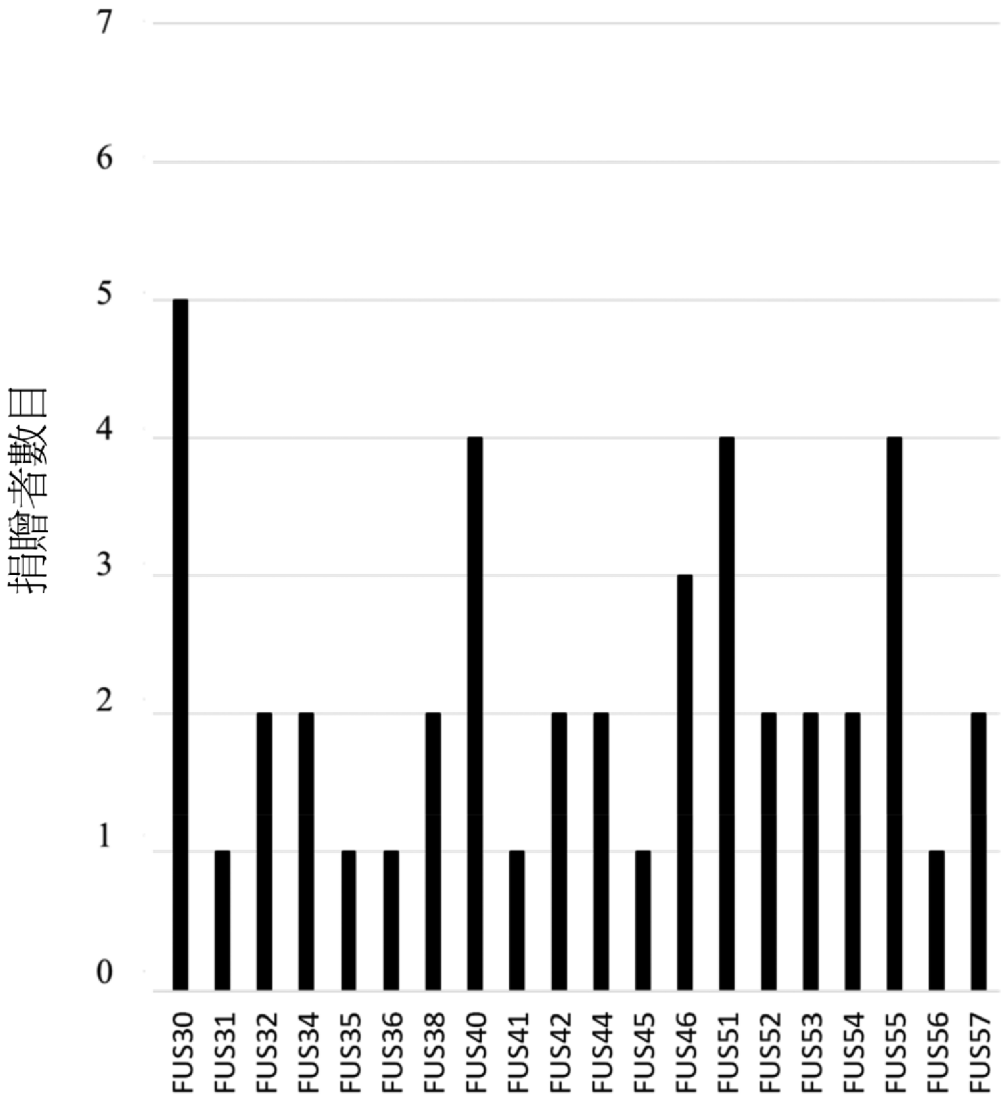
【圖7A】


DMSO
AS108
DMSO
AS118
CD4+
反應
CD8+
反應
TNF
IFNγ
Q1
3.73
Q2
0.010
IFNy TNFa TP
3.76
Q4
96.2
Q3
7.69E-3
Q1
6.87
Q2
1.06
IFNy TNFa TP
7.96
Q4
92.0
Q3
0.032
Q1
1.30
Q2
9.88E-3
IFNy, TNFa TP
1.02
Q4
98.7
Q3
0.011
Q1
1.93
Q2
1.01
IFNy, TNFa TP
2.90
Q4
97.0
Q3
0.053

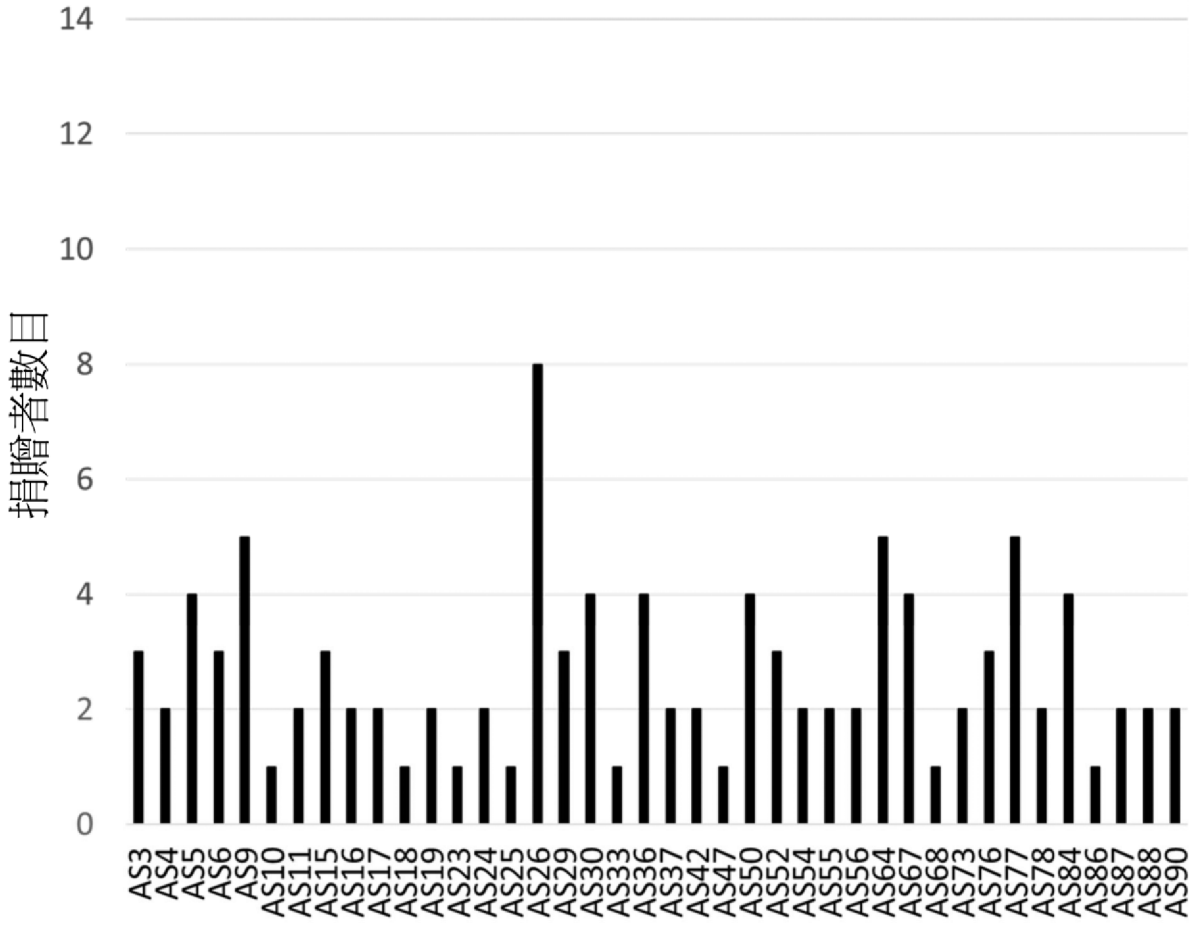
【圖7B】


捐贈者數目
7
6
5
4
3
2
1
0
FUS4
FUS5
FUS7
FUS9
FUS11
FUS12
FUS13
FUS14
FUS16
FUS17
FUS18
FUS19
FUS20
FUS21
FUS22
FUS23
FUS24
FUS26
FUS27
FUS28

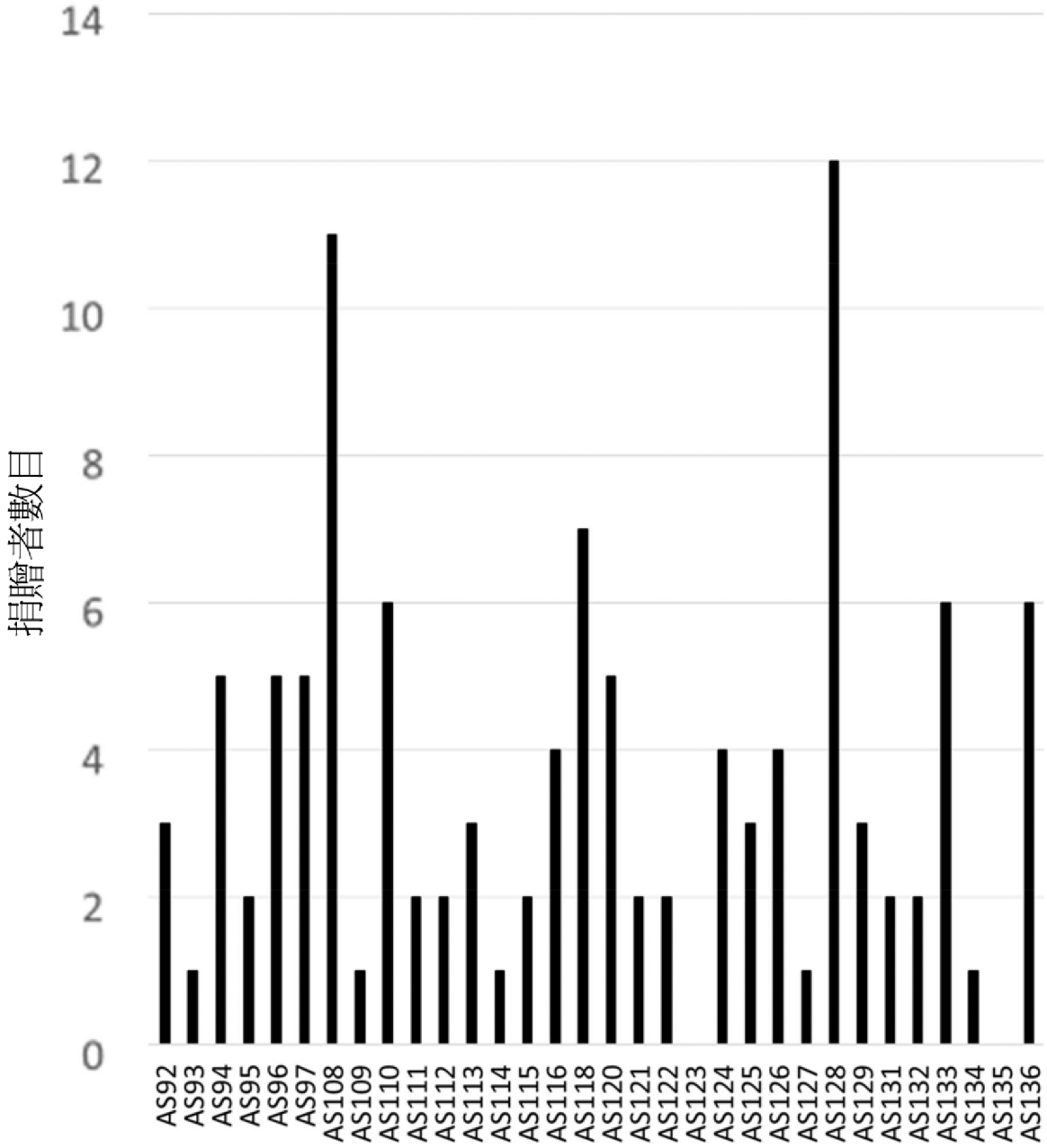
【圖8A】


捐贈者數目
7
6
5
4
3
2
1
0
FUS30
FUS31
FUS32
FUS34
FUS35
FUS36
FUS38
FUS40
FUS41
FUS42
FUS44
FUS45
FUS46
FUS51
FUS52
FUS53
FUS54
FUS55
FUS56
FUS57

【圖8B】


14
12
10
8
6
4
2
0
捐贈者數目
AS3
AS4
AS5
AS6
AS9
AS10
AS11
AS15
AS16
AS17
AS18
AS19
AS23
AS24
AS25
AS26
AS29
AS30
AS33
AS36
AS37
AS42
AS47
AS50
AS52
AS54
AS55
AS56
AS64
AS67
AS68
AS73
AS76
AS77
AS78
AS84
AS86
AS87
AS88
AS90

【圖9A】


14
12
10
8
6
4
2
0
捐贈者數目
AS92
AS93
AS94
AS95
AS96
AS97
AS108
AS109
AS110
AS111
AS112
AS113
AS114
AS115
AS116
AS118
AS120
AS121
AS122
AS123
AS124
AS125
AS126
AS127
AS128
AS129
AS131
AS132
AS133
AS134
AS135
AS136

【圖9B】