



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107428816 B

(45) 授权公告日 2022. 01. 14

(21) 申请号 201680015622.9

(22) 申请日 2016.03.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107428816 A

(43) 申请公布日 2017.12.01

(30) 优先权数据
15159001.5 2015.03.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/055242 2016.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/146505 EN 2016.09.22

(73) 专利权人 马克思-德布鲁克-分子医学中心
亥姆霍兹联合会

地址 德国柏林

(72) 发明人 T.布兰肯斯坦 L.庞塞特 陈晓婧

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 初明明 黄希贵

(51) Int.Cl.
C07K 14/725 (2006.01) (续)

(56) 对比文件
WO 0155393 A2,2001.08.02
WO 2013177247 A1,2013.11.28 (续)

审查员 李阳

权利要求书2页 说明书13页
序列表60页 附图5页

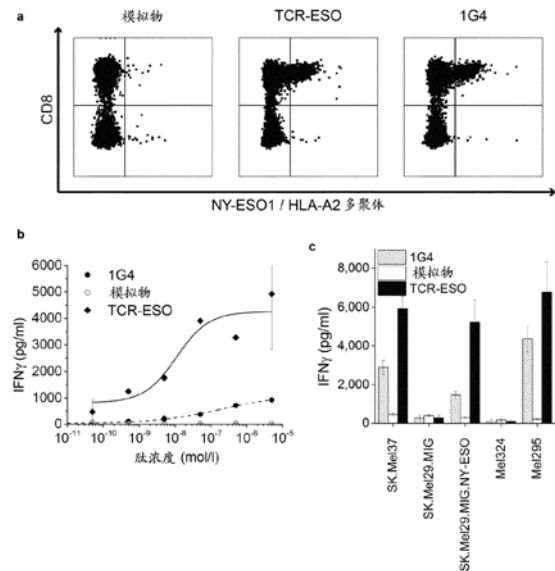
(54) 发明名称

针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-
限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法

(57) 摘要

本发明涉及免疫疗法的领域,特别是癌症的过继性T细胞疗法或T细胞受体(TCR)基因疗法。本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 α 链构建体和/或TCR β 链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也称为CTAG-1)的表位,其中TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体包含与选自SEQ ID NO:1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3(CDR3)。本发明提供限制于来自存在于MHC I上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,并且首次提供限制于来自存在于MHC II分子上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,从而使得含重组CD4+和重组CD8+T细胞二者的组合过继性T细胞疗法成为可能。本发明还提供对应于所述TCR构建体的蛋白和宿主细胞,以及这样的构建体的医学应用,特别是在增生性或病毒性疾病的诊断、预防和/或治疗中的医学应用,其中,优选地,限制于MHC I和MHC II分子的两种TCR构建体

在药剂盒中提供。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠,ABaBDR4小鼠。



[接上页]

(51) Int.Cl.

C07K 14/47 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101381402 A, 2009.03.11

CN 1989153 A, 2007.06.27

WO 0060055 A1, 2000.10.12

WO 2006031221 A1, 2006.03.23

WO 03068800 A2, 2003.08.21

1. 编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 (TCR) α 链构建体和TCR β 链构建体的一个或两个核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位,

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的互补决定区 (CDR) CDR1、由SEQ ID NO: 23的氨基酸69-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 23的氨基酸109-123的氨基酸序列组成的CDR3,和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 59的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 59的氨基酸111-125的氨基酸序列组成的CDR3,或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 22的氨基酸49-54的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 22的氨基酸72-76的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 22的氨基酸111-123的氨基酸序列组成的CDR3,和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 58的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 58的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 58的氨基酸111-123的氨基酸序列组成的CDR3,或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 24的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 24的氨基酸69-75的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 24的氨基酸110-122的氨基酸序列组成的CDR3,和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 60的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 60的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 60的氨基酸111-124的氨基酸序列组成的CDR3,或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 27的氨基酸49-53的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 27的氨基酸71-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 27的氨基酸109-121的氨基酸序列组成的CDR3,和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 63的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 63的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 63的氨基酸111-121的氨基酸序列组成的CDR3。

2. 权利要求1的核酸,其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 23的氨基酸69-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 23的氨基酸109-123的氨基酸序列组成的CDR3,和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 59的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 59的氨基酸111-125的氨基酸序列组成的CDR3。

3. 权利要求1的核酸,其中

a) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸序列组成的可变区,或

b) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 22的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 58的氨基酸序列组成的可变区,或

c) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 24的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 60的氨基酸序列组成的可变区,或

d) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 27的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 63的氨基酸序列组成的可变区。

4. 权利要求3的核酸,其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸序列组成的可变区。

5. 一种蛋白,其由任一项前述权利要求的核酸编码。
6. 一种包含任一项前述权利要求的核酸或蛋白的宿主细胞。
7. 权利要求6的宿主细胞,其中所述宿主细胞是人CD4⁺ T细胞。
8. 一种药用组合物,其包含
 - a) 权利要求1的核酸,其编码能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或
 - b) 权利要求5的蛋白,其包含能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或
 - c) 权利要求6的宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。
9. 权利要求8的药用组合物,其包含权利要求2的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。
10. 一种用于医学的药剂盒,其包含:权利要求8或9的任一项的药用组合物作为第一组分,
和,以下作为第二组分,
 - i) 核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或
 - ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或
 - iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体。
11. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备药物中的用途,所述药物用于增生性疾病的诊断、预防和/或治疗,其中增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1。
12. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备用于免疫疗法的药物中的用途。
13. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备用于过继性T细胞疗法或TCR基因疗法的药物中的用途。
14. 权利要求10的药剂盒在制备药剂盒中的用途,所述药剂盒用于增生性疾病的诊断、预防和/或治疗,其中增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1。
15. 权利要求10的药剂盒在制备用于免疫疗法的药剂盒中的用途。
16. 权利要求10的药剂盒在制备用于过继性T细胞疗法或TCR基因疗法的药剂盒中的用途。

针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的 组合T细胞受体基因疗法

[0001] 本发明涉及免疫疗法领域,特别是癌症的过继性T细胞疗法或T细胞受体(TCR)基因疗法。本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 α 链构建体和/或TCR β 链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也称为CTAG-1)的表位,其中TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3(CDR3)。本发明提供限制于来自存在于MHC I上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,和限制于来自存在于MHC II分子上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,从而使得含重组CD4⁺和重组CD8⁺ T细胞二者的组合过继性T细胞疗法成为可能。本发明还提供对应的蛋白和宿主细胞,以及这样的构建体的医学应用,特别是在增生性或病毒性疾病的诊断、预防和/或治疗中的医学应用,其中,优选地,限制于MHC I和MHC II分子的两种TCR构建体在药剂盒中提供。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠,ABabDR4小鼠。

[0002] 尽管对诊断患有癌症的患者可用的诊断和治疗选项有显著的技术进步,预后通常仍然是差的并且许多患者不能被治愈。免疫疗法对诊断患有各种肿瘤的患者有效(仍是靶向)治疗保持有前景,具有根除恶性肿瘤细胞而不损害正常组织的可能性。理论上,免疫系统的T细胞能够识别对肿瘤细胞特异性的蛋白模式并通过多种效应机制介导它们的破坏。然而,在实践中,患者的T细胞通常对肿瘤抗原是耐受的。过继性T-细胞疗法试图利用和放大患者自身T细胞的肿瘤-根除能力,然后将这些T细胞以它们有效地消除残余肿瘤,但不损害健康组织的这样一种状态返回给患者。虽然这种方法对肿瘤免疫学领域并不是新的,但在过继性T细胞疗法的临床用途中的许多缺点仍损害这种方法在癌症治疗中的全面应用。

[0003] TCR是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其与参与介导信号转导的CD3复合体的不变蛋白关联。TCR以 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 形式存在,其在结构上是类似的,但有截然不同的结构位置和可能有截然不同的功能。天然的异二聚体 $\alpha\beta$ TCR的 α 和 β 链是跨膜蛋白,其各自包含两个细胞外结构域,一个近膜恒定结构域,和一个远膜可变结构域。每个恒定和可变结构域包括链内二硫键。可变结构域包含类似于抗体的互补决定区(CDR)的高度多态环。

[0004] 每个TCR链的可变区包含可变和连接段,和在 β 链的情况下也包含多样性段。每个可变区包含嵌入在框架序列中的3个CDR(互补决定区),一个是称为CDR3的高变区。存在由它们的框架,CDR1和CDR2序列,和由部分限定的CDR3序列鉴别的几种类型的 α 链可变(V α)区和几种类型的 β 链可变(V β)区。独特的TRAV或TRBV号通过IMGT命名法给予V α 或V β 。T细胞受体特异性主要由CDR3区决定。

[0005] TCR基因疗法的使用克服了许多当前的问题。它允许配备患者的具有所需特异性的自身T细胞,并在短时间内生成足够数量的T细胞,避免它们的耗尽。TCR可被转导进入中央记忆T细胞或具有干细胞特征的T细胞,其可确保在转移时有更好的持久性和功能。TCR-基因工程T细胞可被输入由化学疗法或放射呈现淋巴细胞减少的癌症患者,允许有效的移植但抑制免疫抑制。

[0006] 基因疗法要克服的最大障碍仍然是鉴定可消灭癌症而不引起对正常组织的不需要的毒性所靶向的抗原 (Restifo et al, 2012, Nature Reviews 12, 269-281)。癌症-睾丸抗原通常由睾丸和胎儿卵巢中的生殖细胞表达,但它们也由许多类型的肿瘤表达。癌症-睾丸抗原由于它们在许多肿瘤类型中的共享表达和它们在正常组织中表达的缺乏而成为最吸引人的靶标。升高针对这组抗原的特异性T细胞在癌症疗法中提出了一个好的机会。

[0007] NY-ESO蛋白构成癌症-睾丸抗原的一个亚家族,其主要,但并非排他性地在生殖系中表达。然而,它们也在各种人类癌症如黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤,以及头和颈癌、食管癌和膀胱癌中表达,在那里它们与恶性肿瘤相关,并且可加速恶性肿瘤。NY-ESO-1抗原在肿瘤中的这种特异性表达和不在正常的周围健康组织中表达,使得该家族的抗原对于靶向过继性T细胞转移是非常有意义的。使用具有基因工程TCR的自身T细胞靶向NY-ESO-1的最近报告显示了在47%的转移性黑素瘤患者和80%的转移性滑膜肉瘤患者中客观临床反应的证据,他们中的全部均用标准疗法大量进行过预处理。未观察到针对正常组织的毒性 (Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924)。

[0008] 到目前为止,已对源自人患者或转基因小鼠的NY-ESO-1的MHC I限制的表位具有特异性的TCR进行了鉴定 (Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924; Linnemann et al., 2013, Nature Med. 19, 1534-1541);并且公开了对源自人患者的NY-ESO-1的MHC II (HLA-DP4)限制的表位具有特异性的TCR (Zhao et al., 2006, J Immunother. 29(4):398-406)。

[0009] 然而,需要增加疗法的效率。在该技术领域中的缺点可涉及TCR对基因疗法的不满意的亲和力,或涉及T细胞在宿主中的不满意的效率。例如,Schietinger et al. (2010, J. Exp. Med. 207, 2469-2477)和Bos et al. (2010, Cancer Res. 70(21), 8368-8377)描述了,在小鼠模型中,CD8+细胞单独通常不足以根除肿瘤,但CD4+和CD8+T细胞的协同作用可能是需要的。

[0010] 鉴于上述缺点,本发明人解决了提供能够特异性地结合肿瘤抗原例如NY-ESO-1的新的TCR构建体的问题,特别是识别分别与人MHC II或人MHC I复合的此类抗原的表位的TCR构建体。这个问题由权利要求的主题解决。

[0011] 本发明人惊奇地发现,靶向来自源自小鼠的肿瘤抗原例如NY-ESO-1的表位的TCR构建体在关于它们的亲和力和/或功能性特征(例如在响应用各个肽/MHC复合体刺激时的IFN- γ 产生)方面优于源自人患者的TCR构建体。

[0012] 特别是,本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体(TCR) α 链构建体和/或TCR β 链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也即:CTAG-1)的表位,其中TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体包含互补决定区3(CDR3),其具有与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或优选100%的序列同一性。

[0013] 在本发明的上下文中,“a”被理解为意指“一个或多个”,除非另外明确说明。因此,例如,如果本发明的TCR构建体包含 α 和 β 链构建体二者,如为整个发明首选的,它可由者一个或者两个核酸编码。 α 和 β 链构建体一起能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位。如同中间产物, α 和 β 链构建体本身也是本发明的主题。

[0014] SEQ ID NO: 1-20对应于本发明鉴定的TCR的CDR3区并示于本申请的表1和2中。

SEQ ID NO: 1-9对应于本发明的TCR α 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DRA/HLA-DRB1*0401 (HLA-DR4) -,即MHC II-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位(LPVPGVLLKEFTVSGNILT I, SEQ ID NO: 21),SEQ ID NO: 10-18对应于本发明的TCR β 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DR4-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位。这些是首次分离的对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的表位有特异性的TCR。它们源自人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠。

[0015] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-DR4复合的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位(SEQ ID NO: 21)组成的表位,其中TCR α 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-9的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的CDR3。TCR β 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 10-18的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。当然,TCR α 和 β 链构建体以能够识别MHC分子上的表位的方式在本发明的TCR构建体中配对,特别是,如在表1中教导的。TCR α 和/或 β 链构建体可包含在表3中示出的CDR1、CDR2和CDR3区。优选地,TCR α 和/或 β 链构建体包含如在表1中所示的CDR3区和可变区。

[0016] TCR α 链构建体可包含含有与SEQ ID 22-30具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由具有选自SEQ ID 31-39的密码子-优化的序列的核酸编码。TCR α 链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 40-48的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,并任选地由具有SEQ ID NO: 49-57的任一个的序列的密码子-优化的核酸编码。

[0017] 表1 从ABabDR4小鼠分离的识别NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅的HLA-DR4限制的TCR的列表

识别NY-ESO-1 ₁₁₆₋₁₃₅ 的HLA-DR4限制的T细胞受体			
T细胞受体 α 链		T细胞受体 β 链	
TCR3598	TRAV12-3 -CAMRQGGSEKLVF (SEQ ID NO: 1)- TRAJ57	TRBV2 -CASSGQGAGTQYF (SEQ ID NO: 10)- TRBJ2-5	
TCR3598_2	TRAV9-2 -CALRDSGGGADGLTF (SEQ ID NO: 2)- TRAJ45	TRBV2 -CASSVMTGLNTEAFF (SEQ ID NO: 11)- TRBJ1-1	
TCR5412	TRAV8-6 -CAVTLNRDDKIIF (SEQ ID NO: 3)- TRAJ30	TRBV7-9 -CASSLDRPYNEQFF (SEQ ID NO: 12)- TRBJ2-1	
[0018] TCR5412_2	TRAV8-6 -CAVTRNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 4)- TRAJ29	TRBV12-3 -CASSFLASVGYEQYF (SEQ ID NO: 13)- TRBJ2-7	
TCR5412_3	TRAV35 -CAGQQNSGGSNYKLTF (SEQ ID NO: 5)- TRAJ53	TRBV18 -CASSPPLGEQYF (SEQ ID NO: 14)- TRBJ2-7	
TCR3600	TRAV41 -CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 6)- TRAJ29	TRBV2 -CASSVIYEQYF (SEQ ID NO: 15)- TRBJ2-7	
TCR5712	TRAV41 -CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 7)- TRAJ29	TRBV2 -CASSIIYEQYF (SEQ ID NO: 16)- TRBJ2-7	
TCR5415	TRAV41 -CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 8)- TRAJ29	TRBV2 -CASSVYYEQYF (SEQ ID NO: 17)- TRBJ2-7	
TCR5713	TRAV5 -CAEANQAGTALIF (SEQ ID NO: 9)- TRAJ15	TRBV2 -CASSSGLAGVTGELFF (SEQ ID NO: 18)- TRBJ2-2	

[0019] TCR β 链构建体可包含含有与SEQ ID NO: 58-66具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由具有选自SEQ ID NO: 67-75的序列的密码子-优化的核酸编码。TCR β 链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 76-84的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 85-93的任一个的密码子-优化的核酸编码。

[0020] 由在它们的可变区内或经历它们的全长的一定序列同一性限定的构建体优选地

包含与限定的CDR3区(如例如在表1中所示的)具有100%同一性的各个CDR3区。

[0021] 本发明还提供单链核酸构建体,其中,例如TCR α 和 β 链构建体由P2A元件分离。在这样的单链核酸构建体中,完整的TCR构建体可由SEQ ID NO: 94-102的任一个的核酸编码。

[0022] 本发明还涉及一种小鼠,其包含编码完整未重排的人TCR α 和 β 基因座的核酸,并在其CD4⁺ T细胞上表达源自基因座的重排TCR,还表达融合至小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人HLA-DR4,其中小鼠缺乏小鼠TCR和小鼠MHC II类分子。因此,AbabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4⁺ T细胞表达多样化的人TCR库。本发明的上述TCR构建体,其识别与HLA-DR4复合的NY-ESO-1表位,都源自这样的称为ABabDR4小鼠的小鼠,这也是本发明的目的。本发明还涉及这些小鼠用于制备对存在于HLA-DR4上的表位有特异性的TCR,特别是本发明的TCR构建体的用途。

[0023] 与人类不同,ABabDII小鼠或ABabDR4小鼠对人肿瘤相关抗原(TAA),例如NY-ESO-1是不耐受的。因此,当用人TAA接种疫苗时,ABabDII小鼠生成针对那些外来抗原的有效的适应性免疫应答,包括高亲合力抗原特异性T细胞的扩增。在用合适的人TAA免疫后,可提取编码ABabDII小鼠的高亲合力TCR的遗传信息。这些TCR可随后通过逆转录病毒转导,在来自肿瘤患者的T细胞中重新表达。那些重新定向的T细胞可转移回到与肿瘤作斗争的患者中(WO2014118236的图1)。

[0024] 使用人TCR转基因小鼠,未由小鼠基因组编码的任何人肽序列因此适合于免疫并将产生具有最佳亲和力的TCR。最佳亲和力意指T细胞被限制于人自身-MHC分子并识别作为异物的肽抗原,例如代表了非-耐受库。通过使用肽/MHC多聚体,转基因小鼠的特异性T细胞可被分选,例如通过单细胞PCR分离人TCR,为有效表达优化TCR,同时避免与内源性TCR错配并用来用病毒载体转导患者的T细胞(Uckert et al., 2009, Cancer Immunol Immunother 58, 809-22; Kammertoens et al., 2009, Eur J Immunol 39, 2345-53)。

[0025] 本发明的上述TCR构建体源自人TCR基因座和人MHC (特别是HLA-DR4)的转基因小鼠,即ABabDR4小鼠。“源自”意欲指TCR构建体(或各自的 α/β 链构建体)的至少CDR3序列,优选地,可变区与在以下实施例中由小鼠TCR提供的序列相同或与以下实施例中小鼠TCR提供的序列具有以上限定的序列同一性水平。可能的是,但不需要,核酸在物理上源自(如通过PCR)编码小鼠TCR的核酸。如在其它地方详细描述,修饰是可能的。

[0026] 在ABabDII小鼠中的CD8⁺ T细胞带有人T细胞受体(TCR),其识别由人MHC I类分子呈递的抗原,HLA-A*0201 (HLA-A2) (Li et al., 2010, Nature Medicine 16, 1029-34)。识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位且源自ABabDII小鼠的TCR先前已被描述(Linnemann et al., Nature Medicine 19, 1534-1541)。本发明提供识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位(SEQ ID NO: 103)和源自ABabDII小鼠的TCR,其显示在功能上优于源自人患者的各个TCR,TCR 1G4。

[0027] 表2 从ABabDII小鼠分离的识别NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅的TCR-ESO序列

识别NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 的HLA-A2限制的TCR-ESO	
T细胞受体 α 链	T细胞受体 β 链
TRAV25 -CAGEGNYGQNFVF (SEQ ID NO: 19)- TRAJ26	TRBV12-4 -CASNIAGGYNEQFF (SEQ ID NO: 20)- TRBJ2-I

[0028]

[0029] 因此,本发明还提供能够识别与MHC I (特别是HLA-A2)组合的NY-ESO-1表位的TCR构建体。SEQ ID NO: 19对应于本发明的TCR α 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-A2-,即MHC I-限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位(SLLMWITQC, SEQ ID NO: 103),SEQ ID NO: 20对应于本发明的TCR β 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-A2限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位。令人惊奇地发现,由本发明提供的这种TCR具有如下所示的比先前已从人分离的其它TCR更高的亲和力。

[0030] 这种TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-A2复合的SEQ ID NO: 103组成的表位,其中TCR α 链构建体包含具有与SEQ ID NO: 19至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)和/或TCR β 链构建体包含具有与SEQ ID NO: 20至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0031] 所述TCR α 链构建体可包含含有与SEQ ID 104具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 105的密码子-优化的核酸编码。TCR α 链构建体可包含与SEQ ID NO: 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,并任选地由SEQ ID NO: 107的密码子-优化的核酸编码。

[0032] 所述TCR β 链构建体可包含含有与SEQ ID 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 108的密码子-优化的核酸编码。TCR β 链构建体可包含与SEQ ID NO: 109具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,其任选地由SEQ ID NO: 110的密码子-优化的核酸编码。

[0033] TCR构建体可包含示于表3的CDR1、CDR2和CDR3区。TCR构建体也可包含于表2中所示的CDR3区和可变区。

[0034] 表3 本发明的TCR构建体的CDR1、CDR2和CDR3

互补决定区			
	CDR1	CDR2	CDR3
TCR3598, α 链	SEQ ID NO 22的49-54	SEQ ID NO 22的72-76	SEQ ID NO 22的111-123
TCR3598_2, α 链	SEQ ID NO 23的46-51	SEQ ID NO 23的69-74	SEQ ID NO 23的109-123
TCR5412, α 链	SEQ ID NO 24的46-51	SEQ ID NO 24的69-75	SEQ ID NO 24的110-122
TCR5412_2, α 链	SEQ ID NO 25的46-51	SEQ ID NO 25的69-75	SEQ ID NO 25的110-123
TCR5412_3, α 链	SEQ ID NO 26的45-49	SEQ ID NO 26的67-72	SEQ ID NO 26的107-122
TCR3600, α 链	SEQ ID NO 27的49-53	SEQ ID NO 27的71-74	SEQ ID NO 27的109-121
TCR5712, α 链	SEQ ID NO 28的49-53	SEQ ID NO 28的71-74	SEQ ID NO 28的109-121
TCR5415, α 链	SEQ ID NO 29的49-53	SEQ ID NO 29的71-74	SEQ ID NO 29的109-121
TCR5713, α 链	SEQ ID NO 30的47-52	SEQ ID NO 30的70-75	SEQ ID NO 30的110-122
TCR3598, β 链	SEQ ID NO 58的46-50	SEQ ID NO 58的68-73	SEQ ID NO 58的111-123
TCR3598_2, β 链	SEQ ID NO 59的46-50	SEQ ID NO 59的68-73	SEQ ID NO 59的111-125
TCR5412, β 链	SEQ ID NO 60的46-50	SEQ ID NO 60的68-73	SEQ ID NO 60的111-124
TCR5412_2, β 链	SEQ ID NO 61的46-50	SEQ ID NO 61的68-73	SEQ ID NO 61的111-125
TCR5412_3, β 链	SEQ ID NO 62的46-50	SEQ ID NO 62的68-73	SEQ ID NO 62的111-122
TCR3600, β 链	SEQ ID NO 63的46-50	SEQ ID NO 63的68-73	SEQ ID NO 63的111-121
TCR5712, β 链	SEQ ID NO 64的46-50	SEQ ID NO 64的68-73	SEQ ID NO 64的111-121
TCR5415, β 链	SEQ ID NO 65的46-50	SEQ ID NO 65的68-73	SEQ ID NO 65的111-121
TCR5713, β 链	SEQ ID NO 66的46-50	SEQ ID NO 66的68-73	SEQ ID NO 66的111-126
TCR-ESO, α 链	SEQ ID NO 104的48-52	SEQ ID NO 104的70-75	SEQ ID NO 104的110-122
TCR-ESO, β 链	SEQ ID NO 108的46-50	SEQ ID NO 108的68-73	SEQ ID NO 108的111-124

[0035]

[0036] 本发明还提供单链核酸构建体,其中,例如TCR α 和 β 链构建体由P2A元件分离。图4提供示例性构建体。这样的TCR构建体可由SEQ ID NO: 111的核酸编码。

[0037] 以上提供的所有的核酸序列已被密码子-优化用于人细胞的表达。

[0038] 本发明的TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体或TCR构建体优选地是载体。合适的载体包括设计用于增殖和扩大,或用于表达或二者的那些,例如质粒和病毒。载体可以是适合于在宿主细胞中表达的表达载体,所述宿主细胞选自人T细胞或人T细胞前体,优选地,人T细胞例如CD8⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、中枢-记忆T细胞、效应子-记忆T细胞、干细胞-样T细胞。载体可以是病毒载体,例如逆转录病毒,特别是 γ -逆转录病毒或慢病毒载体。合适的表达载体的实例包括示于图4的逆转录病毒载体MP71。重组表达载体包含调节序列,例如转录和翻译起始和终止密码子,其对载体被引入其中且将在其中进行本发明核酸的表达的宿主细胞类型(如细菌、真菌、植物,或动物)是特异性的。而且,本发明的载体可包括一个或多个标记基因,其允许选择转化或转染的宿主。重组表达载体可包含天然的或优选地,异源启动子,其可操作地连接于编码本发明的构建体的核苷酸序列,或连接于与编码本发明的构建体的核苷酸序列互补或与编码本发明的构建体的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。启动子的选择包括,如强、弱、诱导型、组织-特异性和发育-特异性启动子。启动子可以是非-病毒启动子或病毒启动子。优选地,它是异源启动子,即非天然连接于人T细胞的TCR的启动子,例如长末端重复启动子,其适合于人T细胞中表达。本发明的重组表达载体可被设计用于瞬时表达、稳定表达,或者二者。同样,重组表达载体可被制备用于组成型表达或用于诱导型表达。

[0039] 本发明还提供一种蛋白,即 α 或 β 链构建体,或者优选地,包含 α 和 β 链构建体二者的TCR受体构建体,其能够特异性地结合与表位NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅组合的HLA-DR4,或与表位NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅组合的HLA-A2。该蛋白优选地由本发明的核酸编码。

[0040] 如本文所用的,术语“能够特异性地结合”或“识别”给定的抗原或“对给定的抗原具有特异性”,意指TCR构建体可特异性地结合和在免疫学上识别所述表位,优选NY-ESO-1,更优选具有高亲和力。例如,在与用低浓度的各表位,如NY-ESO-1表位,例如HLA-A2限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位或HLA-DR4-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位(如约 10^{-11} mol/l、 10^{-10} mol/l、 10^{-9} mol/l、 10^{-8} mol/l、 10^{-7} mol/l、 10^{-6} mol/l、 10^{-5} mol/l)(但不是没有表位)或用对照肽表位脉冲的靶细胞共同培养时,如果表达TCR的T细胞分泌至少约200 pg/ml或更多(如250 pg/ml或更多、300 pg/ml或更多、400 pg/ml或更多、500 pg/ml或更多、600 pg/ml或更多、700 pg/ml或更多、1000 pg/ml或更多、2,000 pg/ml或更多、2,500 pg/ml或更多、5,000 pg/ml或更多)的干扰素 γ (IFN- γ),则TCR可被认为是“能够特异性地结合”NY-ESO-1。备选地或另外地,在与用低浓度的适宜的肽脉冲的靶细胞共同培养后,如果表达TCR的T细胞分泌IFN- γ 的未转导背景水平的至少两倍的IFN- γ 时,则TCR可被认为对NY-ESO-1表位具有“抗原特异性”。如上所述的这样的“特异性”可-例如-用ELISA分析。

[0041] 亲和力可通过技术人员熟知的方法,例如通过BiaCore分析。100 μ M或更高,更优选10 μ M或更高的TCR亲和力或T细胞亲和力被认为是高亲和力的。

[0042] 基于由本发明提供的限定的CDR3和可变区序列,进行TCR序列的亲和力成熟是可能的(Chervin et al. J Immunol Methods. 2008; 339(2): 175-84); Robbins et al. J Immunol. 2008; 180: 6116-31)。非-同义核苷酸取代,其导致CDR3序列中的氨基酸改

变,可导致TCR对靶抗原的亲合力提高。此外,在可变TRA和TRB区的其它部分中的TCR序列变化可改变TCR对肽-MHC复合体的亲合力。这可增加TCR对肽-MHC的总亲合力,但包含非特异性识别和增加的交叉反应性的风险 (Linette et al. Blood. 2013;122 (6) :863-72)。优选地,从提供的特异性序列变化的TCR保留对于提供的靶抗原的排他特异性,即它们不是交叉反应性的,最重要的是它们对人自身-肽不具有交叉反应性。TCR的潜在的交叉反应性可针对在具有正确的MHC等位基因的细胞上加载的已知自身-肽进行测试 (Morgan et al., 2013, J. Immunother. 36, 133-151)。因此,优选地,表达本发明的TCR构建体的T细胞的过继性转移对健康组织没有显著的负面作用。

[0043] 本发明的TCR α 和/或 β 链构建体可包含对应于其天然的配对物的所有的特征或结构域,但这不是必需的。优选地,TCR α 和/或 β 链构建体包含至少可变区,或可变和恒定区,例如,具有与人可变或恒定TCR区至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%序列同一性的可变和/或恒定区。对于过继性TCR疗法,优选TCR构建体包含含有可变、恒定和跨膜区的全长TCR α 和 β 链。TCR构建体优选地具有基本上或完全的人源以最大限度地减少免疫原性。然而,为防止与内源性TCR链配对,本发明的构建体与人序列比较,优选地包含一个或多个,如1-5、1-10或1-20个氨基酸交换、插入或缺失,如提供另外的半胱氨酸以便能够形成另外的二硫键 (Sommermeier et al., 2010, J. Immunol. 184, 6223-31)。为此,TCR α 和 β 链构建体的恒定区也可以是鼠恒定区。

[0044] 所述构建体也可以是嵌段抗原受体,或其部分,其中,例如人TCR可变区可连接于不同的免疫球蛋白恒定结构域,例如IgG恒定结构域,或能够特异性地结合抗原例如NY-ESO-1的抗体结构域。

[0045] 单链构建体(scTCR)以及异二聚体TCR构建体被包括在内。scTCR可包含第一个TCR链构建体(如 α 链)的可变区和整个(全长)第二个TCR链(如 β 链),或反之亦然。而且,scTCR可任选地含一个或多个接头,其将两个或更多个多肽连接在一起。接头可以是例如将两个如本文描述的单链连接在一起的肽。本发明的这样一种scTCR也被提供,其融合于细胞因子,如人细胞因子,例如IL-2、IL-7或IL-15。

[0046] 根据本发明的TCR构建体也可以多聚体复合体的形式提供,其包含至少两个scTCR分子,其中所述scTCR分子各自融合于至少一个生物素部分,和其中所述scTCRs通过生物素-链霉抗生物素相互作用互相连接,以允许所述多聚体复合体形成。还提供高级多聚体复合体,其包含两个以上,如4个本发明的scTCR。

[0047] 本发明的TCR构建体可被修饰以包含可检测的标记,例如,放射性同位素、荧光团(如异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE))、酶(如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶),和颗粒(如金粒或磁性颗粒)。

[0048] 本发明还提供包含本发明的核酸或蛋白的宿主细胞。宿主细胞可以是真核细胞,如植物、动物、真菌,或藻类,或可以是原核细胞,如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体,如人中分离的。宿主细胞可以是粘附细胞或悬浮的细胞,即在悬液中生长的细胞。为了产生重组TCR、多肽或蛋白的目的,宿主细胞优选地是哺乳动物细胞。最优选地,宿主细胞是人细胞。虽然宿主细胞可具有任何细胞类型,可源自任何类型的组织,并可具有任何发育阶段,宿主细胞优选地是外周血白细胞(PBL)或外周血单核细胞(PBMC)。更优选地,宿主细胞是T细胞或T细胞前体,特别是,人T细胞。T细胞可以是任何

T细胞,例如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系的T细胞,例如Jurkat, SupT1等,或从哺乳动物获得的T细胞,优选地,它是来自人患者的T细胞或T细胞前体。T细胞可从许多来源,例如血、骨髓、淋巴结、胸腺,或其它组织或液体获得。T细胞也可被富集或纯化。优选地,T细胞是人T细胞。更优选地,T细胞是从人,如人患者分离的T细胞。T细胞可以是任何类型的T细胞并可具有任何发育阶段,包括但不限于,CD4+和/或CD8+、CD4+辅助T细胞,如Th1和Th2细胞、CD8+ T细胞(如细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞(TILs)、效应细胞、中枢效应细胞、记忆T细胞、幼稚T细胞等,优选中枢-记忆T细胞。

[0049] 优选地,宿主细胞是人CD4-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC II表位,或人CD8-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC I表位。

[0050] 本发明还提供一种药用组合物,其包含

[0051] a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

[0052] b) 包含本发明的TCR构建体的蛋白,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

[0053] c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。

[0054] 在一个优选的实施方案中,用于药用组合物的本发明的TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-DR4的表位的TCR构建体。

[0055] 备选地,TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-A02的表位的本发明的TCR构建体。

[0056] 本发明还提供一种优选地用于医学,特别是用于治疗人患者的药剂盒,其包含,作为第一组分

[0057] a) 核酸,优选地,表达载体,编码能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0058] b) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0059] c) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,

[0060] 和

[0061] i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0062] ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0063] iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体。

[0064] 所述限定的抗原优选地是选自癌症-睾丸-抗原例如NY-ESO-1的肿瘤-相关或肿瘤-特异性抗原。特别是,表位分别是SEQ ID NO: 21 (HLA-DR4-限制)和103 (HLA-A02-限制)的表位。备选地,抗原可以是体细胞突变抗原、病毒抗原、肿瘤驱动抗原(tumor driving antigen)、肿瘤-相关抗原、分化抗原如癌症-睾丸抗原。优选地,TCR构建体是人TCR,基本上

人TCR,如上所述,或源自人TCR,如源自如上所述的人源化小鼠。

[0065] 到目前为止,过继性T细胞转移至人只专注于给予CD8⁺或者CD4⁺ T细胞。然而,本发明人已提供在入中进行过继性T细胞疗法的方法,其包括具有对限定的肿瘤相关抗原NY-ESO-1有特异性的TCR构建体的CD8⁺和CD4⁺ T细胞的转移,其允许两种细胞类型的合作。备选地,编码所述TCR构建体的核酸或各个蛋白也可被用来转移所需特异性至患者的内源性T细胞。CD4⁺细胞,如通过分泌细胞因子例如IFN- γ 和IL-2,可促进CD8⁺细胞募集至肿瘤并发挥细胞溶解的功能。这能够更有效地消除肿瘤细胞,和退化或优选地消除肿瘤。优选没有复发。

[0066] 特别是,本发明提供如上所述的药剂盒,其包含所述药用组合物,所述药用组合物含有,作为第一组分,

[0067] a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,并包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,

[0068] b) 蛋白,其包含本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0069] c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0070] 所述药剂盒优选地包含作为第二组分的药用组合物,其包含

[0071] i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0072] ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0073] iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0074] 本发明的药剂盒的组分可被配制用于同时给予或以任何顺序给予。所述组分也可重复给予。Tran et al. (Science, 2014年5月9日;344 (6184): 641-5)描述了一种可能的给药方案。

[0075] 可用于本发明的药学上可接受的载体或稀释剂的实例包括稳定剂例如SPGA、碳水化合物(如山梨醇、甘露醇、淀粉、蔗糖、葡萄糖、右旋糖酐),蛋白例如白蛋白或酪蛋白,包含蛋白的试剂例如牛血清或脱脂乳和缓冲剂(如磷酸盐缓冲液例如磷酸盐缓冲盐水)。

[0076] 本发明的药用组合物或本发明的药剂盒可被用于诊断、预防和/或治疗疾病,例如增生性、感染性或病毒性疾病。疾病优选地为肿瘤疾病,例如良性或恶性肿瘤疾病。在一个优选的实施方案中,增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1,和TCR构建体能够识别来自NY-ESO-1的至少一个表位。优选地,疾病被治疗。得病的风险的减少也被认为是预防疾病,优选地,经

治疗的受试者的风险被减少至低于在比较人群中的正常水平,优选地,风险被减少至少10%、至少25%、至少50%或至少75%,或100%。

[0077] 本发明还提供一种治疗罹患如上面指定的疾病,特别是,肿瘤或肿瘤疾病的受试者的方法,其包括给予本发明的核酸、蛋白或宿主细胞。优选地,受试者是需要这样的治疗的受试者,即患者。在优选的实施方案中,受试者是哺乳动物受试者,优选罹患肿瘤或肿瘤疾病的人患者。活性剂以有效量给予。

[0078] 在本发明的上下文中,术语“肿瘤”或“肿瘤疾病”表示选自黑素瘤、肝细胞癌、肝内和肝外胆管细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌以及未分化的头、颈、肺或食管癌、直肠结肠癌、软骨肉瘤、骨肉瘤、成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、头或颈的非-鳞状细胞癌、卵巢肿瘤、淋巴瘤、急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性和慢性骨髓性白血病、膀胱癌、前列腺癌、胰腺腺癌、乳腺癌和胃癌的疾病。表达NY-ESO-1的肿瘤优选地选自黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤,和头颈癌、食管癌和膀胱癌。

[0079] 本发明的一个优选的医学用途涉及免疫疗法,优选过继性T细胞疗法。本发明的产品和方法特别可用于过继性T细胞疗法的情况。给予本发明的化合物可例如包括给予,例如输注本发明的T细胞至所述患者。优选这样的T细胞是用本发明的核酸体外转导的患者的自体T细胞。

[0080] 备选地,患者也可给予本发明的核酸,特别是表达载体,用于T细胞体内转导。

[0081] 本发明的蛋白TCR构建体还可例如用于发现受试者是否表达NY-ESO-1,且特别是,是否是根据SEQ ID NO: 21的表位的诊断目的。为此,这样的构建体优选被标记以便于检测。优选地,在HLA-DR4上呈递所述表位的患者通过本发明的过继性T细胞疗法治疗。

[0082] 本发明还涉及一种制备本发明的宿主细胞的方法,其包括引入编码能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体的表达载体至合适的宿主细胞,优选地,从患者分离的人T细胞中。

[0083] 本发明在以下实施例中参考附图和序列得到进一步的说明,然而并不限于此。为了本发明的目的,在此引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文中。

[0084] 图1 得自ABabDII小鼠的NY-ESO157-特异性TCR-ESO与患者-衍生的TCR 1G4的功能比较。(a) 得自人供体的PBMC用ABabDII-衍生的TCR-ESO或人-衍生的TCR 1G4转导并用NY-ESO157-HLA-A2-特异性多聚体染色。门控CD3+细胞。(b) T2细胞用递增量的NY-ESO157天然的肽脉冲并与TCR-转导的T细胞共培养。(c) 通过TCR-转导的T细胞与不同的肿瘤细胞系(SK.Mel137: HLA-A2+/NY-ESO+, SK.Mel129.MiG: HLA-A2+/NY-ESO-, SK.Mel129.MiG.NY-ESO: HLA-A2+/NY-ESO+, Me1324: HLA-A2+/NY-ESO-, Me1295; HLA-A2+/NY-ESO+) 共培养后生产IFN γ 。b和c中的图表示测定内重复的平均数 \pm s.d。

[0085] 图2 对于整个TCR $\alpha\beta$ 基因座和对于融合于小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人MHC II类分子HLA-DR4, ABabDR4小鼠是转基因的。ABabDR4小鼠对于小鼠TCR和小鼠MHC II类分子是缺乏的。因此, ABabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4 T细胞表达多样化的人TCR库。

[0086] 图3 得自用NY-ESO-1 DNA免疫的ABabDR4小鼠的外周血白细胞用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽,或NY-ESO₁₁₆₋₁₃₅再刺激过夜并对IFN γ 细胞内染色。对淋巴细胞和CD3阳性细胞门控标绘的细胞。

[0087] 图4 逆转录病毒TCR-载体MP71的结构示意图(Linnemann et al., 2013, Nature

Medicine 19, 1534-1541)。

[0088] 图5 TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用NY-ESO-1-反应性TCR转导并用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-四聚体(NY-ESO-1 Tet)或CLIP/DR4-四聚体(CLIP Tet)作为对照染色。

[0089] 图6 来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导的(对照) CD4⁺ T细胞与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的不同的黑素瘤细胞系共培养并对IFN γ 进行细胞内染色。显示的百分比是指转导的CD4⁺ T细胞(TCR-转导的样品)或总CD4⁺ T细胞(非-转导的样品)。显示了重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0090] 图7 ABabDR4小鼠-衍生的但并非人-衍生的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅-反应性TCR识别表达HLA-DR4/NY-ESO-1的黑素瘤细胞系。用源自ABabDR4小鼠(3600、5712、3598_2)或源自健康人供体(NY1、NY2、NY3)的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅-反应性TCR转导的CD4⁺ T细胞与IFN γ -预处理的表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的黑素瘤细胞系共同培养。加入NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽(NY116)作为阳性对照。培养过夜后,在上清液中测定IFN γ 。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0091] 图8 用NY-ESO-1-反应性TCR转导的CD8和CD4⁺ T细胞在肿瘤细胞杀伤中显示出协作效应。TCR-ESO-转导的CD8⁺ T细胞和/或TCR3598_2-转导的CD4⁺ T细胞与CFSE-标记的黑素瘤细胞系FM-3一起培养,所述黑素瘤细胞系FM-3用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅和NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅肽载荷(低CFSE荧光)和未载荷(高CFSE荧光)。CFSE-标记的靶和对照细胞以1:1的比例,各 8×10^4 个细胞培养。TCR-转导的CD8和CD4⁺ T细胞数各自是 6×10^4 。培养过夜后,FM-3的细胞数通过流式细胞术测量。(A) 与TCR-转导的T细胞一起培养后的FM-3细胞的代表性直方图被示出。数目表示NY-ESO-1肽-载荷的FM-3细胞的百分比(小箭头)。(B) 条形图表明如A中所示通过杀伤靶细胞测定的TCR-转导的CD4和/或CD8⁺ T细胞的细胞毒性。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。

实施例

[0092] 实施例1 -在ABabDII小鼠中对NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅特异性的HLA-A02-限制的人TCR的产生

[0093] 如在Li et al. (2010, Nature Medicine 16, 1029-1034)中所述产生ABabDII小鼠。对NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅特异性的大量CD8⁺群从接种疫苗的小鼠分离并按照在Linnemann et al. (2013, Nature Medicine 19, 1534-1541)中公开的方案,通过TCR基因捕获分析。

[0094] 产生如表2中所示的和通过根据SEQ ID NO:18和19的CDR3序列表征的TCR-ESO。

[0095] 用于全长构建体的最佳序列在SEQ ID NO: 106/107和SEQ ID NO: 110/111中提供。SEQ ID NO: 112对应于下文所用的单链核酸构建体。

[0096] 实施例2 - HLA-A02-限制的人TCR的功能分析

[0097] 得自ABabDII小鼠的NY-ESO₁₅₇₋₁₆₅-特异性TCR-ESO,如实施例1中生成的,与黑素瘤患者-衍生的TCR 1G4比较(Chen, et al., 2005, J. Exp. Med. 201, 1243-55)。两种TCR识别表位157-165 (SEQ ID NO: 103)。TCR在来自人供体的PBMC的人T细胞中表达(图1a)。用ABabDII-衍生的TCR-ESO转导的T细胞证实增加的抗原敏感性并在识别肽-荷载的T2细胞时诱导比用人-衍生的TCR 1G4转导的T细胞更高的最大IFN γ 水平(图1b)。此外,TCR-ESO-转导的人T细胞在与表达HLA-A2⁺癌细胞的NY-ESO共同培养后产生比1G4-转导的T细胞更多

的IFN γ (图1c)。

[0098] 与从人供体分离的TCR比较,得自ABabDII小鼠的TCR令人吃惊地显示卓越的功能活性。

[0099] 实施例3 - 在ABabDR4小鼠中对NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅特异性的HLA-DR4-限制的人TCR的产生

[0100] 针对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的TCR在人TCR基因座/HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因(ABabDR4)小鼠中饲养(图2)。这些小鼠通过使HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因小鼠(Ito et al., 1996, J Exp Med 183(6): 2635-2644)与人TCR基因座转基因小鼠(Li et al., 2010, Nat. Medicine 16(9):1029-1034)杂交来生成。这个模型的优点是在ABabDR4小鼠中的T细胞表达多样化的人TCR库,但不能经受对在其中人和小鼠序列彼此不同的区域中的人肿瘤抗原的耐受机制。本发明人发现用NY-ESO-1免疫ABabDR4小鼠导致在人类中不能发现的高亲和力TCR的生成。由于HLA-DR4-IE作为独有的MHC II类限制分子,免疫ABabDR4小鼠生成识别具有HLA-DR4限制的免疫抗原的CD4⁺ T细胞。

[0101] 在用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽或全长NY-ESO-1 DNA接种后,从ABabDR4小鼠生成对与HLA-DR4组合的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽有特异性的TCR。对NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅特异性的大量CD4⁺群被分离和TCR链通过cDNA末端的5'快速扩增来提取。图3显示来自用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽或NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅再刺激过夜的ABabDR4小鼠的外周血白细胞的特异性活性,如通过IFN γ 的生产所证明的。

[0102] 生成通过根据SEQ ID NO:1和10、2和11、3和12、4和13、5和14、6和15、7和16、8和17和9和18的CDR3序列表征的TCR,如表1中所示。本发明因此提供对于NY-ESO-1的第一个HLA-DR4限制的人TCR。

[0103] 用于全长构建体的最优序列在SEQ ID NO: 40-48/49-57和SEQ ID NO: 76-84/85-93中提供。SEQ ID NO: 94-102对应于用于以下实验的单链核酸构建体。

[0104] 实施例4 -HLA-DR4-限制的人TCR的功能分析

[0105] 为证实分离的TCR赋予对相关肽/MHC复合体的特异性结合,TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用如在实施例3中制备的NY-ESO-1-反应性TCR转导,并用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-四聚体(NY-ESO-1 Tet)或CLIP/DR4-四聚体(CLIP Tet)作为对照染色(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图5中显示)。特异性被证实。

[0106] 分离的TCR也赋予针对表达NY-ESO-1的细胞的功能活性。这被与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1和对IFN γ 细胞内染色的不同黑素瘤细胞系共同培养的来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导(对照) CD4⁺ T细胞证明(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图6中显示)。

[0107] TCR5412的转移导致IFN- γ CD4⁺细胞的更高比例。因此,包含SEQ ID NO:3和12的CDR3序列的TCR构建体在本发明的情况中是特别优选的。

[0108] 实施例5 -对NY-ESO-1表位特异性的CD4⁺和CD8⁺ T细胞的组合的过继性T细胞转移

[0109] 对NY-ESO-1特异性的MHC I和MHC II限制的TCR的组合应用在癌症的过继性T细胞疗法的小鼠模型中进行试验。NY-ESO-1和HLA-A2阳性肿瘤细胞系在HLA-DR4- IExRag-/-小鼠中移植,并用MHC I-限制的TCR转导的鼠CD8⁺ T细胞或者用MHC II-限制的TCR转导的鼠

CD4⁺ T细胞或者二者的混合物治疗。随时间的推移监测接受者小鼠的肿瘤排斥反应和复发。对于用MHC I和MHC II限制的TCR二者治疗,期望没有复发。

序列表

<110> Max-Delbrueck-Centrum fuer Moleculare Medizin
<120> 针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法
<130> MDC15875EP
<160> 112
<170> BiSSAP 1.3
<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR3598 α 链 CDR3
<400> 1
Cys Ala Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe
1 5 10
<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR3598_2 α 链 CDR3
<400> 2
Cys Ala Leu Arg Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
1 5 10 15
<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5412 α 链 CDR3
<400> 3
Cys Ala Val Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe
1 5 10
<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5412_2 α 链 CDR3
<400> 4
Cys Ala Val Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

[0001]

[0002]

<220>
<223> TCR5412_3
<400> 5
Cys Ala Gly Gln Gln Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe
1 5 10 15
<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR3600 α 链 CDR3
<400> 6
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5712 α 链 CDR3
<400> 7
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5415 α 链 CDR3
<400> 8
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5713 α 链 CDR3
<400> 9
Cys Ala Glu Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe
1 5 10
<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>

[0003]

<223> TCR3598 β 链 CDR3

<400> 10

Cys Ala Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598_2 β 链 CDR3

<400> 11

Cys Ala Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10 15

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412 β 链 CDR3

<400> 12

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412_2 β 链 CDR3

<400> 13

Cys Ala Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412_3 β 链 CDR3

<400> 14

Cys Ala Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3600 β 链 CDR3

[0004]

<400> 15
Cys Ala Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5712 β 链 CDR3
<400> 16
Cys Ala Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5415 β 链 CDR3
<400> 17
Cys Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5713 β 链 CDR3
<400> 18
Cys Ala Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15
<210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2 限制的 TCR-ES0 α 链 CDR3
<400> 19
Cys Ala Gly Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe
1 5 10
<210> 20
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2 限制的 TCR-ES0 β 链 CDR3
<400> 20

[0005]

Cys Ala Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
 1 5 10
 <210> 21
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135
 <400> 21
 Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn
 1 5 10 15
 Ile Leu Thr Ile
 20
 <210> 22
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 22
 Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30
 Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Thr Val Asn Pro Tyr
 130
 <210> 23
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链
 , 可变区

[0006]

<400> 23

```

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Gly
1           5           10           15
Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
           20           25           30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
           35           40           45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
           50           55           60
Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65           70           75           80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
           85           90           95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Arg
           100          105          110
Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
           115          120          125
Leu Ile Ile Gln Pro Tyr
           130

```

<210> 24

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链
， 可变区

<400> 24

```

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1           5           10           15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
           20           25           30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
           35           40           45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
           50           55           60
Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65           70           75           80
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
           85           90           95
Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
           100          105          110
Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
           115          120          125
His Ile Leu Pro Asn
           130
<210> 25

```

<211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 25
 Met Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85 90 95
 Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Ser Val Ile Ala Asn
 130

[0007]

<210> 26
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 26
 Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
 1 5 10 15
 Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
 20 25 30
 Glu Gly Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn
 35 40 45
 Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
 50 55 60
 Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
 65 70 75 80
 Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
 85 90 95
 Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Gln Gln Asn

100 105 110
 Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu
 115 120 125
 Thr Val Asn Pro Asn
 130
 <210> 27
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 27
 Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
 35 40 45
 Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
 50 55 60
 Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
 65 70 75 80
 Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
 100 105 110
 Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 28
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 28
 Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
 35 40 45
 Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly

[0008]

50 55 60
 Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
 65 70 75 80
 Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
 100 105 110
 Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 29
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 29
 Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
 35 40 45
 Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
 50 55 60
 Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
 65 70 75 80
 Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
 100 105 110
 Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 30
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 30
 Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
 20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
 35 40 45
 Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
 50 55 60
 Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
 65 70 75 80
 Arg Leu Thr Val Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
 85 90 95
 Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
 100 105 110
 Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
 115 120 125
 Ser Val Ser Ser Asn
 130

<210> 31

<211> 400

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链
 , 可变区

<400> 31

[0010]

atgatgaaat ccttgagagt ttactggtg atcctgtggc ttcagttaag ctgggtttgg 60
 agccaacaga aggaggtgga gcaggatcct ggaccactca gtgttccaga gggagccatt 120
 gtttctctca actgcactta cagcaacagt gcttttcaat acttcatgtg gtacagacag 180
 tattccagaa aaggccctga gttgctgatg tacacatact ccagtggtaa caaagaagat 240
 ggaaggttta cagcacaggt cgataaatcc agcaagtata tctccttggt catcagagac 300
 tcacagccca gtgattcagc cacctacctc tgtgcaatga ggcagggcgg atctgaaaag 360
 ctggtctttg gaaagggaac gaaactgaca gtaaacccat 400

<210> 32

<211> 400

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链
 , 可变区

<400> 32

atgaactact ctcccggcct ggtgtctctg attctgtctg tgctgggccc gaccagaggc 60
 gattctgtga ccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
 aattgcacct acaccgccac cggtacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtaccccggc 180
 gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc 240
 ttcgaggcca cctaccgga agagacaacc agtttcacc tggaaaaggg cagcgtgcag 300
 gtgtccgact ccgccgtgta ttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc 360
 ctgacctttg gcaagggcac acacctgatc atccagccct 400

<210> 33

<211> 397

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 33	
	atgtctcctgc tgcctgggtgcc tgcctttccaa gtgatcttca ccctgggctgg caccagagcc 60	
	cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgttggaactg 120	
	cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180	
	cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctgggtgga atccatcaac 240	
	ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg 300	
	cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgaccc tgaaccggga cgacaagatc 360	
	atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgccca 397	
	<210> 34	
	<211> 400	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 34	
	atgtctcctgc tgcctgggtgcc tgcctttccaa gtgatcttca ccctgggctgg caccagggcc 60	
	cagctctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgttggaactg 120	
	cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180	
	cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctgggtgga atccatcaac 240	
	ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gcccagcgtg 300	
	cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgaccc ggaactccgg caacaccctt 360	
	ctgggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca 400	
	<210> 35	
	<211> 397	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 35	
	atgtctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag 60	
	cagctgaatc agagcccca gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120	
	tgcaccagca gcagcatctt caatacctgg ctgtgtgaca agcaggaccc cggcgaagga 180	
	cccgctgctgc tgatcgccct gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggtgaca 240	
	gcccagttcg gcattaccg gaaggacagc ttcctgaaca tcagcgctc catccccagc 300	
	gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg gcggtccaa ctacaagctg 360	
	accttcggca agggcacact gctgacagtg aacccca 397	
	<210> 36	
	<211> 394	
	<212> DNA	

[0011]

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 36	
	atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
	gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
	atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcggcc tgcattggct gcagcagcat	180
	cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
	ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
	cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg	360
	ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgata gccca	394
	<210> 37	
	<211> 394	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 37	
	atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
	gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
[0012]	atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcggcc tgcattggct gcagcagcat	180
	cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
	ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
	cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg	360
	ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgata gccca	394
	<210> 38	
	<211> 394	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR α 链	
	, 可变区	
	<400> 38	
	atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
	gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
	atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcggcc tgcattggct gcagcagcat	180
	cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
	ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
	cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg	360
	ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgata gccca	394
	<210> 39	
	<211> 397	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链
， 可变区

<400> 39

```
atgaagacct tgcgcggctt cagcttcctg ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc      60
agaggcgagg acgtggaaca gagcctgttt ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg      120
atcaattgca cctacaccga cagctccagc acatacctgt actggtataa gcaggaaccc      180
ggcgctggcc tgcagctgct gacctacatc ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag      240
cggctgacag tgctgctgaa caagaaggac aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc      300
cagacaggcg actccgccat ctatttctgc gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg      360
atctttggca agggcacaac actgagcgtg tccagca      397
```

<210> 40

<211> 270

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链

<400> 40

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

[0013]

```

      210              215              220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225              230              235              240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
      245              250              255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
      260              265              270

<210> 41
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链

<400> 41
Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1              5              10              15
Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
      20              25              30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
      35              40              45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
      50              55              60
Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65              70              75              80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
      85              90              95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Arg
      100             105             110
Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
      115             120             125
Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
      130             135             140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145             150             155             160
Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
      165             170             175
Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
      180             185             190
Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
      195             200             205
Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
      210             215             220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225             230             235             240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

```

[0014]

245 250 255
 Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265 270
 <210> 42
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链

 <400> 42
 Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85 90 95
 [0015] Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
 115 120 125
 His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 180 185 190
 Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
 195 200 205
 Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
 210 215 220
 Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 43

<211> 270
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链

<400> 43

Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Pro	Ala	Phe	Gln	Val	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly
1				5					10					15	
Gly	Thr	Arg	Ala	Gln	Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Asp	Ser	Gln	Val	Pro	Val
			20					25					30		
Phe	Glu	Glu	Ala	Pro	Val	Glu	Leu	Arg	Cys	Asn	Tyr	Ser	Ser	Ser	Val
		35					40					45			
Ser	Val	Tyr	Leu	Phe	Trp	Tyr	Val	Gln	Tyr	Pro	Asn	Gln	Gly	Leu	Gln
	50					55					60				
Leu	Leu	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Val	Glu	Ser	Ile	Asn
65					70				75					80	
Gly	Phe	Glu	Ala	Glu	Phe	Asn	Lys	Ser	Gln	Thr	Ser	Phe	His	Leu	Arg
			85					90					95		
Lys	Pro	Ser	Val	His	Ile	Ser	Asp	Thr	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Val
		100						105					110		
Thr	Arg	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Ser	Val	Ile	Ala	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln
	130						135					140			
Leu	Lys	Asp	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp
145				150					155					160	
Phe	Asp	Ser	Gln	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe
			165						170					175	
Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser
		180						185					190		
Asn	Gly	Ala	Ile	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp
		195						200					205		
Ile	Phe	Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys
	210					215						220			
Asp	Ala	Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn
225				230					235					240	
Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Met	Gly	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val
			245						250					255	
Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser		
		260						265					270		

<210> 44
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

[0016]

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链

<400> 44

Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
 1 5 10 15
 Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
 20 25 30
 Glu Gly Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn
 35 40 45
 Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
 50 55 60
 Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
 65 70 75 80
 Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
 85 90 95
 Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Gln Gln Asn
 100 105 110
 Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu
 115 120 125
 Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 180 185 190
 Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
 195 200 205
 Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
 210 215 220
 Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 45

<211> 268

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链

<400> 45

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu

[0017]

[0018]

```

1           5           10           15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
          20           25           30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
          35           40           45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
          50           55           60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65           70           75           80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
          85           90           95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
          100          105          110
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
          115          120          125
Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
          130          135          140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145          150          155          160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
          165          170          175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
          180          185          190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
          195          200          205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
          210          215          220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225          230          235          240
Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
          245          250          255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
          260          265

```

<210> 46

<211> 268

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链

<400> 46

```

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1           5           10           15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
          20           25           30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser

```

[0019]

```

          35          40          45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
    50          55          60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65          70          75          80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
          85          90          95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
    100          105          110
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
    115          120          125
Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
    130          135          140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145          150          155          160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
          165          170          175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
          180          185          190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
          195          200          205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
    210          215          220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225          230          235          240
Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
          245          250          255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
          260          265

<210> 47
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR  $\alpha$  链

<400> 47
Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1          5          10          15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
          20          25          30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
          35          40          45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
          50          55          60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg

```


65	70	75	80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile			
	85	90	95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro			
100	105	110	
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser			
115	120	125	
Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys			
130	135	140	
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp			
145	150	155	160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr			
165	170	175	
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly			
180	185	190	
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe			
195	200	205	
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala			
210	215	220	
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln			
225	230	235	240
Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly			
245	250	255	
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
260	265		
<210> 48			
<211> 269			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链			
<400> 48			
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu			
1	5	10	15
Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser			
20	25	30	
Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser			
35	40	45	
Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu			
50	55	60	
Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln			
65	70	75	80
Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg			
85	90	95	
Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu			

100	105	110
Ala Asn Gln Ala Gly Thr	Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu	
115	120	125
Ser Val Ser Ser Asn Ile	Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu	
130	135	140
Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr	Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe	
145	150	155
160	165	170
175	180	185
190	195	200
205	210	215
220	225	230
235	240	245
250	255	260
265		

<210> 49

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链

<400> 49

atgatgaagt cccctgcgggt gctgctcgtg atcctgtggc tgcagctgag ctgggtgtgg	60
tcccagcaga aagaggtgga acaggacca ggcctcttga gcgtgccaga gggcgctatc	120
gtgtccctga attgcaccta cagcaacagc gccttccagt acttcatgtg gtatcggcag	180
tacagccgga agggccccga gctgctgatg tacacctact ccagcggcaa caaagaggac	240
ggccggttca cagcccaggt ggacaagagc agcaagtaca tctccctgtt catccgggac	300
agccagccca gcgacagcgc cacatatctg tgcgccatga gacagggcgg ctccgagaag	360
ctgggtgttcg gcaagggcac aaagctgacc gtgaaccctt acatccagaa ccccgagccc	420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttcaccgac	480
ttcgacagcc agatcaacgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag	540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac	600
cagaccagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacaa acgccacctt ccccagcagc	660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtctttcg agacagacat gaacctgaac	720
ttccagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaaagtggc cggattcaac	780
ctgctgatga cccctgcggct gtgggccagc tga	813

<210> 50

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链

<400> 50

```

atgaactact ctcccggcct ggtgtctctg attctgctgc tgctgggccg gaccagaggc      60
gattctgtga cccagatgga agggcccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccate      120
aattgcacct acaccgccac cggctacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtaccccggc      180
gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc      240
ttcaggcca cctaccgaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggg cagcgtgcag      300
gtgtccgact ccgccgtgta ttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc      360
ctgacctttg gcaagggcac acacctgac atccagccct acatccagaa ccccagacct      420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttaccgac      480
ttcagacgcc agatcaacgt gcccagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag      540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac      600
cagaccagct tcacatgccg ggacatcttc aaagagacta acgccacata ccccagcagc      660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtctttcg agacagacat gaacctgaac      720
ttccagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaaggtggc cggttcaac      780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga                                     813

```

<210> 51

<211> 810

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链

<400> 51

```

atgtctctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagagcc      60
cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg      120
cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtacccaac      180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac      240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg      300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgaccc tgaaccggga cgacaagatc      360
atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgccaaca tccagaacce cgagcccgcc      420
gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gatagcacc tgtgtctgtt caccgacttc      480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca cttcatcac cgacaagaca      540
gtcttgga tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag      600
acaagcttca catgccagga catcttcaa gagacaaacg ccacctacce cagctccgac      660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaatttc      720
cagaacctga gcgtgatggg cctgcggatc ctgctgctga aagtggccgg ctccaacctg      780
ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga                                     810

```

<210> 52

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0022]

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链

<400> 52

```
atgtctctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagggcc      60
cagtctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg      120
cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtacccaac      180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac      240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gcccagcgtg      300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgacct ggaactccgg caacacctct      360
ctggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca atatccagaa ccccgagcct      420
gccgtgtacc agctgaagga cccagaagc caggatagca ccctgtgcct gttcacgcac      480
ttcgacagcc agatcaatgt gccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag      540
accgtgctgg acatgaagge catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac      600
cagacaagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacaa acgccacctc cccagctcc      660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtccttcg agacagacat gaacctgaac      720
ttccagaacc tgtccgtgat gggcctgcgg atcctgctgc tgaaagtggc cggcttcaac      780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga                                     813
```

<210> 53

<211> 810

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0023] <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链

<400> 53

```
atgtctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag      60
cagctgaatc agagccccca gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac      120
tgcaccagca gcagcatctt caatacctgg ctgtggtaca agcaggacct cgcggaagga      180
cccgtgctgc tgatcgccct gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca      240
gcccagttcg gcattaccgg gaaggacagc ttctgaaca tcagcgctc catcccccagc      300
gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg gcggctccaa ctacaagctg      360
accttcggca agggcacact gctgacagtg aacccaaca tccagaacce cgagcccgcc      420
gtgtaccagc tgaaggacct tagaagccag gacagcacc tgtgcctgtt caccgacttc      480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca cttcatcac cgacaagacc      540
gtctgggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg caatcgctg gtccaaccag      600
accagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctacc cagctccgac      660
gtgcccctgt atgccacct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaacttc      720
cagaatctga gcgtgatggg cctgcgcac ctgctgctga aggtggccgg ctttaacctg      780
ctgatgacct tgcggctgtg gtccagctga                                     810
```

<210> 54

<211> 807

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链

<400> 54
 atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgcgc tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgccaata gcggcaaac ccctctggtg 360
 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccgccg gcctgccgtg 420
 taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttcgac 480
 agccagatca acgtgcccga gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
 ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
 agcttcacat gccaggacat ctcaaagag acaaacgcca cctacccag cagcgacgtg 660
 ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttcag 720
 aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
 atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807
 <210> 55
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链

[0024]

<400> 55
 atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgcgc tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgccaata gcggcaaac ccctctggtg 360
 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccgccg gcctgccgtg 420
 taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttcgac 480
 agccagatca acgtgcccga gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
 ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
 agcttcacat gccaggacat ctcaaagag acaaacgcca cctacccag cagcgacgtg 660
 ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttcag 720
 aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
 atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807
 <210> 56
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR α 链

<400> 56
 atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60

	gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
	atcacatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat	180
	cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
	ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
	cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaaac ccctctggtg	360
	ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgac gccaatatcc agaacccega gcctgccgtg	420
	taccagctga aggaccctag aagccaggac agcacctgt gcctgttcac cgacttcgac	480
	agccagatca acgtgcccga gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg	540
	ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc	600
	agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgcca cctaccccag cagcgacgtg	660
	ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttcag	720
	aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgtg	780
	atgaccctgc ggctgtggtc cagctga	807
	<210> 57	
	<211> 810	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链	
	<400> 57	
[0025]	atgaagacct tcgccggtt cagcttcctg ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc	60
	agaggcgagg acgtggaaca gaggcctgtt ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg	120
	atcaattgca cctacaccga cagctccage acatacctgt actggtataa gcaggaaccc	180
	ggcgtggcc tgcagctgct gacctacatc ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag	240
	cggtgacag tgcgtgctgaa caagaaggac aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc	300
	cagacaggcg actccgccat ctatcttctg gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg	360
	atctttggca agggcacaac actgagcgtg tccagcaaca tccagaaccc cgagcccgcc	420
	gtgtaccage tgaaggaccc tagaaggcag gacagcacc tgtgcctgtt caccgacttc	480
	gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcacac cgacaagact	540
	gtgttgata tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag	600
	accagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctacc cagcagcgac	660
	gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc	720
	cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg	780
	ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga	810
	<210> 58	
	<211> 133	
	<212> PRT	
	<213> 智人	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 58	
	Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala	
	1 5 10 15	
	Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr	

```

                20                25                30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
                35                40                45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
                50                55                60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65                70                75                80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
                85                90                95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
                100                105                110
Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
                115                120                125
Leu Leu Val Leu Glu

```

130

<210> 59

<211> 135

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链
， 可变区

<400> 59

[0026]

```

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

```

<210> 60

<211> 134

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链
， 可变区

<400> 60

```
Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1           5           10          15
Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
          20          25          30
Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
          35          40          45
Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
          50          55          60
Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65          70          75          80
Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
          85          90          95
Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
          100         105         110
Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
          115         120         125
Arg Leu Thr Val Leu Glu
          130
```

<210> 61

<211> 135

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链
， 可变区

<400> 61

```
Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1           5           10          15
Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
          20          25          30
Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
          35          40          45
Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
          50          55          60
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65          70          75          80
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
          85          90          95
Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
          100         105         110
Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
          115         120         125
Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
```

[0027]

130 135

<210> 62

<211> 132

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链
， 可变区

<400> 62

Met Asp Thr Arg Val Leu Cys Cys Ala Val Ile Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Leu Ser Asn Ala Gly Val Met Gln Asn Pro Arg His Leu Val Arg
20 25 30
Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His
35 40 45
Ser His Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Glu Glu Gly Leu Lys Phe
50 55 60
Met Val Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ile Ile Asp Glu Ser Gly Met Pro
65 70 75 80
Lys Glu Arg Phe Ser Ala Glu Phe Pro Lys Glu Gly Pro Ser Ile Leu
85 90 95
Arg Ile Gln Gln Val Val Arg Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125
Thr Val Thr Glu
130

<210> 63

<211> 131

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链
， 可变区

<400> 63

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu

85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu
 130
 <210> 64
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链
 , 可变区
 <400> 64
 Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 [0029] Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu
 130
 <210> 65
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链
 , 可变区
 <400> 65
 Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His

[0030]

```

          35          40          45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
    50          55          60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
    65          70          75          80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
          85          90          95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
          100          105          110
Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
          115          120          125
Val Thr Glu
          130
<210> 66
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链
      , 可变区
<400> 66
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1          5          10          15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
          20          25          30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
          35          40          45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
          50          55          60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
    65          70          75          80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
          85          90          95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
          100          105          110
Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu
          115          120          125
Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
          130          135
<210> 67
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链
      , 可变区

```

[0031]	<400> 67	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc	360
	cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctgg	397
	<210> 68	
	<211> 403	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 68	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac	360
	accgaggcat tctttgggca gggcacccgg ctgaccgtgg tgg	403
	<210> 69	
	<211> 400	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 69	
	atgggaacat ctctgctgtg ttgatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat	60
	acaggcgtgt ccagacacc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc	120
	agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag	180
	ggccccgagt tctgacctt cttccagaac gaggccagc tggaaaagag ccggctgctg	240
	agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcacctgga aatccagcgg	300
	accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac	360
	gagcagttct ttggcccagg caccggctg accgtgctgg	400
	<210> 70	
	<211> 403	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 70	

	atggatagct ggaccttttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tggaggccaa gcacacagat	60
	gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg	120
	cgtgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg	180
	ggcctggaac tgctgatcta cttcaacaac aacgtgccc tgcagacag cggcattgcc	240
	gaggatagat tcagcgccaa gatgcccac gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc	300
	agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc	360
	tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccg	403
	<210> 71	
	<211> 397	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 71	
	atggatacca gagtgtgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaata	60
	gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg	120
	cgtgacagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag	180
	ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tgcagagag cggcattgcc	240
	aaagagcggg tcagcgccga gtccccaaa gagggcccca gcattcctgag aatccagcag	300
	gtcgtgcggg gcgatagcgc gcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag	360
	tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgagg	397
	<210> 72	
[0032]	<211> 391	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 72	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccagc ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac	360
	ttcggccctg gcacccggt gaccgtgacc g	391
	<210> 73	
	<211> 391	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 73	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60

	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac	360
	ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g	391
	<210> 74	
	<211> 391	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 74	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac	360
	ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g	391
	<210> 75	
	<211> 406	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链	
	， 可变区	
	<400> 75	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg	360
	acaggcgagc tgttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctgg	406
	<210> 76	
	<211> 305	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链	
	<400> 76	
	Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala	
	1 5 10 15	

[0033]

[0034]

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
 290 295 300
 Ser
 305
 <210> 77
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链
 <400> 77

[0035]

```

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1           5           10           15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
           20           25           30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
           35           40           45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
           50           55           60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
           65           70           75           80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
           85           90           95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
           100          105          110
Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
           115          120          125
Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
           130          135          140
Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
           145          150          155          160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
           165          170          175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
           180          185          190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
           195          200          205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
           210          215          220
Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
           225          230          235          240
Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
           245          250          255
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
           260          265          270
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
           275          280          285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
           290          295          300
Lys Asn Ser
305
<210> 78
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR  $\beta$  链

```


<400> 78
 Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
 20 25 30
 Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
 35 40 45
 Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60
 Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
 65 70 75 80
 Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
 130 135 140
 Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 [0036] 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 195 200 205
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
 260 265 270
 Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 275 280 285
 Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
 290 295 300
 Asn Ser
 305
 <210> 79
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链

<400> 79

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60
 Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 115 120 125
 Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
 130 135 140
 Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190
 Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
 225 230 235 240
 Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
 290 295 300
 Lys Asn Ser
 305
 <210> 80
 <211> 304

[0037]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链

<400> 80

```

Met Asp Thr Arg Val Leu Cys Cys Ala Val Ile Cys Leu Leu Gly Ala
1          5          10          15
Gly Leu Ser Asn Ala Gly Val Met Gln Asn Pro Arg His Leu Val Arg
          20          25          30
Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His
          35          40          45
Ser His Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Glu Glu Gly Leu Lys Phe
          50          55          60
Met Val Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ile Ile Asp Glu Ser Gly Met Pro
65          70          75          80
Lys Glu Arg Phe Ser Ala Glu Phe Pro Lys Glu Gly Pro Ser Ile Leu
          85          90          95
Arg Ile Gln Gln Val Val Arg Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
          100          105          110
Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
          115          120          125
Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130          135          140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145          150          155          160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
          165          170          175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
          180          185          190
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
          195          200          205
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
          210          215          220
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225          230          235          240
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
          245          250          255
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala
          260          265          270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
          275          280          285
Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
          290          295          300

```

[0038]

<210> 81

<211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链

<400> 81

```

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1           5           10           15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
           20           25           30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
           35           40           45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
           50           55           60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
           65           70           75           80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
           85           90           95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
           100          105          110
Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
           115          120          125
Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
           130          135          140
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
           145          150          155          160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
           165          170          175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
           180          185          190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
           195          200          205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
           210          215          220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
           225          230          235          240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
           245          250          255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
           260          265          270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
           275          280          285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
           290          295          300

```

[0039]

<210> 82

<211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链

<400> 82

```

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1           5           10           15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
           20           25           30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
           35           40           45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
           50           55           60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
           65           70           75           80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
           85           90           95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
           100          105          110
Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
           115          120          125
Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
           130          135          140
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
           145          150          155          160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
           165          170          175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
           180          185          190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
           195          200          205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
           210          215          220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
           225          230          235          240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
           245          250          255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
           260          265          270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
           275          280          285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
           290          295          300

```

[0040]

<210> 83

<211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链

<400> 83

```

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1           5           10           15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
           20           25           30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
           35           40           45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
           50           55           60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
           65           70           75           80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
           85           90           95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
           100          105          110
Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
           115          120          125
Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
           130          135          140
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
           145          150          155          160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
           165          170          175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
           180          185          190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
           195          200          205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
           210          215          220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
           225          230          235          240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
           245          250          255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
           260          265          270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
           275          280          285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
           290          295          300

```

[0041]

<210> 84

<211> 308

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链

<400> 84

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu
 115 120 125
 Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
 130 135 140
 Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
 145 150 155 160
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
 165 170 175
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
 180 185 190
 Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
 195 200 205
 Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
 210 215 220
 Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
 245 250 255
 Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly
 260 265 270
 Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
 275 280 285
 Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
 290 295 300
 Lys Lys Asn Ser
 305

[0042]

<210> 85
 <211> 918
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链

<400> 85
 atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
 cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
 cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
 aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
 gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggc cgctggcacc 360
 cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcggaa cgtgaccccc 420
 cccaaggtgt cctgtttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 480
 ctctgtgtcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 540
 ggcaaagagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac 600
 agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacia cccccgaac 660
 cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc 720
 agccccaaag ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc 780
 attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta cgagatcctg 840
 ctgggcaagg ccaccctgta cgcctgtctg gtgtcaggcc tgggtgctgat ggccatggtc 900
 aagaagaaga acagctga 918

[0043]

<210> 86
 <211> 924
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链

<400> 86
 atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
 cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
 cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
 aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
 gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac 360
 accgaggcat tctttgggca gggcacccgg ctgaccgtgg tggaagatct gagaaacgtg 420
 accccccca aggtgtccct gtctgagcct agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
 gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc tccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
 gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgate ccaggccta caaagagagc 600
 aactacagct actgectgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660
 cggaaccact tcagatgccca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct 720
 gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcatgggg cagagccgac 780
 tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag 840

	atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctgggtgt ctggcctggt gctgatggcc	900
	atggtcaaga agaagaacag ctga	924
	<210> 87	
	<211> 921	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链	
	<400> 87	
	atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat	60
	acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc	120
	agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag	180
	ggccccgagt tctgacctt cttccagaac gaggccagc tggaaaagag ccggctgctg	240
	agcgacagat tcagcgccga aagaccaag ggcagcttca gcacctgga aatccagcgg	300
	accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac	360
	gagcagttct ttggcccagg caccggctg accgtgctgg aagatctgag aaacgtgacc	420
	cccccaagg tgcctctgtt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc	480
	accctcgtgt gcctggccag aggccttctt cccgaccacg tggaaactgtc ttggtgggtc	540
	aacggcaaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac	600
	tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ctttctggca caacccccgg	660
	aaccacttca ggtgccaggt gcagtttca ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccag	720
	ggcagcccta agcccgtgac ccagaatata tctgccgaag cctggggcag agccgactgt	780
[0044]	ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccaccatcct gtacgagatc	840
	ctgctgggca aggccaccct gtacgccgtg ctgggtgtctg gcctgggtgct gatggccatg	900
	gtcaagaaga agaacagctg a	921
	<210> 88	
	<211> 924	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链	
	<400> 88	
	atggatagct ggaccttttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tgggtggccaa gcacacagat	60
	gccggcgiga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgacctg	120
	cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg	180
	ggcctggaac tgetgatcta cttcaacaac aacgtgccc tgcagcagag cggcatgccc	240
	gaggatagat tcagcgccaa gatgcccac gccagcttca gcacctgaa gatccagccc	300
	agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctgga cagcgtgggc	360
	tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccgaggacct gagaacgtg	420
	accccccca aagtgtctct gttcgagccc agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa	480
	gccacctcg tgtgectgga cagaggttct tccccgacc acgtggaaact gtcttgggtg	540
	gtcaacggca aagaggtgca cagcgcgctg tccaccgatc ccagggccta caaagagagc	600
	aactacagct actgcctgag cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc	660
	cggaaacct tcagatgccca ggtgcagttt caggccctga gcgaagagga caagtggccc	720

	gagggcagcc ctaagcccg gaccagaat atctctgccg aagcctgggg cagagccgac	780
	tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag	840
	atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc	900
	atggtcaaga agaagaacag ctga	924
	<210> 89	
	<211> 915	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链	
	<400> 89	
	atggatacca gagtgtgtgt ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaata	60
	gccggcgctga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg	120
	cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag	180
	ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc	240
	aaagagcgggt tcagcgccga gtccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag	300
	gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag	360
	tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccccc	420
	aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca acaagcagaa agccaccctc	480
	gtgtgcctgg ccagaggctt ctccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc	540
	aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat cccaggcct acaaagagag caactacagc	600
	tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaaccc ccggaaccac	660
	ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc	720
	cctaagcccg tgaccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt	780
	accagcgcca gctaccatca gggcgtgctg agcgccacca tcctgtacga gatcctgctg	840
	ggcaaggcca cctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg tctgtatggc catggtcaag	900
	aagaagaaca gctga	915
	<210> 90	
	<211> 912	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链	
	<400> 90	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaagccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac	360
	ttcgccctg gcacccggt gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag	420
	gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctctg	480
	tgcttgcca gaggtttctt ccccaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa	540
	gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac	600

	tgctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc	660
	agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc	720
	aagcccgtga ctcaaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc	780
	agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc	840
	aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag	900
	aagaacagct ga	912
	<210> 91	
	<211> 912	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链	
	<400> 91	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgc ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac	360
	ttcgccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag	420
	gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg	480
[0046]	tgcttgcca gaggtttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa	540
	gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac	600
	tgctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc	660
	agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc	720
	aagcccgtga ctcaaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc	780
	agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc	840
	aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag	900
	aagaacagct ga	912
	<210> 92	
	<211> 912	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链	
	<400> 92	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgc ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac	360
	ttcgccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag	420
	gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg	480

	tgccctggcca gaggtcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa	540
	gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac	600
	tgccctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc	660
	agatgccagg tgccagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc	720
	aagcccggtga ctccagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc	780
	agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc	840
	aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctgggtgc tgatggccat ggtcaagaag	900
	aagaacagct ga	912
	<210> 93	
	<211> 927	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链	
	<400> 93	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg	360
	acaggcgagc tgttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac	420
[0047]	gtgacccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg ccgagatcgc caacaagcag	480
	aaagccaccc tcgtgtgcct ggccagagcg ttcttccccg accacgtgga actgtcttgg	540
	tgggtcaacg gcaaagaggt gcacagcggc gtgtccaccg atccccaggc ctacaaagag	600
	agcaactaca gctactgcct gtcctcccg ctgagagtgt ccgccacctt ctggcacaac	660
	ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag ttacacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg	720
	cctgagggca gcccgaagcc cgtgactcag aatatctctg ccgaggcatg gggcagagcc	780
	gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcgccac catcctgtac	840
	gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg	900
	gccatggtca agaagaagaa cagctga	927
	<210> 94	
	<211> 1794	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 单链核酸 TCR 构建体	
	<400> 94	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc	360

	cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcggaa cgtgaccccc	420
	cccaaggtgt cctgttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc	480
	ctcgtgtgcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac	540
	ggcaaagagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac	600
	agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacia cccccggaac	660
	cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc	720
	agccccaagc ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc	780
	attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccacctgta cgagatcctg	840
	ctgggcaagg ccaccctgta cgccgtgctg gtgtcaggcc tgggtctgat ggccatggtc	900
	aagaagaaga acagcggcag cggcgccacc aacttttagtc tgcgtgaaaca ggccggcgac	960
	gtggaagaga accctggccc catgatgaag tccctgcggg tgcgtctctg gatcctgttg	1020
	ctgcagctga gctgggtgtg gtcccagcag aaagaggtgg aacaggaccc aggcctcttg	1080
	agcgtgccag agggcgctat cgtgtccctg aattgcacct acagcaacag cgcttccag	1140
	tacttcatgt ggtatcgcca gtacagccgg aaggccccg agctgctgat gtacacctac	1200
	tccagcggca acaaagagga cggccggttc acagcccagg tggacaagag cagcaagtac	1260
	atctccctgt tcacccggga cagccagccc agcgacagcg ccacatatct gtgcgcatg	1320
	agacagggcg gctccagaaa gctgggtgtc ggcaagggca caaagctgac cgtgaacccc	1380
	tacatccaga accccgagcc cgccgtgtac cagctgaagg accctagaag ccaggacagc	1440
	accctgtgcc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc	1500
	ggcaccttca tcaccgaaa gaccgtgctg gacatgaagg ccattggacag caagagcaac	1560
	ggcgccattg cctgttccaa ccagaccagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca	1620
	aacgccacct accccagcag cgacgtcccc tgtgatgcca ccctgaccga gaagtctttc	1680
	gagacagaca tgaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg	1740
	ctgaaagtgg ccggattcaa cctgctgatg accctgcggc tgtgtgccag ctga	1794
	<210> 95	
	<211> 1800	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 单链核酸 TCR 构建体	
	<400> 95	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggaaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccagc ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac	360
	accgaggcat tctttgggca gggcaccggc ctgaccgtgg tggaagatct gagaacgtg	420
	accccccca aggtgtccct gttcgagcct agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa	480
	gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttgggtg	540
	gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc ccaggccta caaagagagc	600
	aactacagct actgcctgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc	660
	cggaaacctt tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct	720
	gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcattggg cagagccgac	780
	tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag	840

[0048]

```

atcctgtctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctgggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag cggcagcggc gccaccaact ttagtctgct gaaacaggcc 960
ggcgacgttg aagagaaccc tggcccatg aactactctc ccggcctggt gtctctgatt 1020
ctgctgtctg tgggcccggac cagaggcgat tctgtgaccc agatggaagg ccccgtagcc 1080
ctgagcaggg aagccttcct gaccatcaat tgcacctaca ccgccaccgg ctaccccage 1140
ctgttttggg acgtgcagta ccccgccgag ggccctgcagc tgctgctgaa agccaccaag 1200
gccgacgaca agggcagcaa caagggttc gaggccacct accggaaga gacaaccagc 1260
ttccacctgg aaaagggcag cgtgcagggt tccgactccg ccgtgtatct ctgcgccctg 1320
agagattctg gcggcggagc cgatggcctg acctttggca agggcacaca cctgatcatc 1380
cagccctaca tccagaaccc cgagcctgcc gtgtaccagc tgaaggacc tagaagccag 1440
gacagacccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg 1500
gaaagcggca ccttcatcac cgacaagacc gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag 1560
agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa 1620
gagactaacg ccacataccc cagcagcgac gtgccctgtg atgccacct gaccgagaag 1680
tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc 1740
ctgctgtctg aggtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 1800
<210> 96
<211> 1794
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 单链核酸 TCR 构建体

```

[0049]

```

<400> 96
atgggaacat ctctgctgtg ttgatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat 60
acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag 180
ggccccgagt tcttgacctt cttccagaac gaggcccagc tggaaaagag ccggtgctg 240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcacctgga aatccagcgg 300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
gagcagttct ttggcccagg cccccgctg accgtgctgg aagatctgag aaacgtgacc 420
cccccaagg tgtccctgtt cgagcctage aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc 480
accctcgtgt gcctggccag aggcctcttc cccgaccacg tggaaactgtc ttggtgggtc 540
aacggcaaaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac 600
tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ccttctggca caacccccgg 660
aaccacttca ggtgccaggt gcagtttcac ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccag 720
ggcagcccta agcccgtgac ccagaatata tctgccgaag cctggggcag agccgactgt 780
ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccaccatcct gtacgagatc 840
ctgctgggca aggccacct gtacgccgtg ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaga agaacagcgg cagcggcgcc accaacttca gcctgctgaa acaggccggc 960
gacgtggaag agaaccctgg ccctatgctc ctgctgctgg tgcctgcctt ccaagtgate 1020
ttcaccttg gcggcaccag agcccagagc gtgacacagc tggatagcca ggtgcccgtg 1080
ttcgaagagg cccctgtgga actgcggtgc aactactcca gcagcgtgtc cgtgtacctg 1140
ttttggtacg tgcagtaccc caaccagggc ctgcagctgc tgctgaagta cctgagcggc 1200
tccaccttg tggaatccat caacggcttc gaggccgagt tcaacaagag ccagaccagc 1260
ttccacctga gaaagcccag cgtgcacatc agcgataccg ccgagtactt ctgcgccgtg 1320

```

	accctgaacc gggacgacaa gatcatcttc ggcaagggca ccagactgca catcctgccc	1380
	aacatccaga accccgagcc cgcctgttac cagctgaagg accctagaag ccaggatagc	1440
	accctgtgtc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc	1500
	ggcaccttca tcaccgacaa gacagtgttg gacatgaagg ccatggacag caagagcaac	1560
	ggcgccattg cctggtccaa ccagacaagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca	1620
	aacgccacct accccagctc cgacgtgccc tgtgatgcca ccctgaccga gaagtccttc	1680
	gagacagaca tgaacctgaa ttccagaac ctgagcgtga tgggcctgcg gatcctgtctg	1740
	ctgaaagtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac tgtgtgccag ctga	1794
	<210> 97	
	<211> 1800	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 单链核酸 TCR 构建体	
	<400> 97	
	atggatagct ggaccttttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tgggtggccaa gcacacagat	60
	gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg	120
	cgtgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg	180
	ggcctggaac tgcgtatcta cttcaacaac aacgtgccc tgcacgacag cggcatgccc	240
	gaggatagat tcagcgccaa gatgcccac gccagcttca gcacctgaa gatccagccc	300
	agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc	360
	tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccgaggacct gagaacgtg	420
	acccccccca aagtgtctct gttcgagccc agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa	480
	gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc tccccgacc acgtggaact gtcttggtgg	540
	gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc	600
	aactacagct actgcctgag cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc	660
	cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggccc	720
	gagggcagcc ctaagcccgt gaccagaaat atctctgccg aagcctgggg cagagccgac	780
	tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag	840
	atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctgggtg ctggcctggt gctgatggcc	900
	atggtcaaga agaagaacag cggcagcggc gccaccaact tcagcctgct gaaacaggcc	960
	ggcgacgtgg aagagaaccc tggccctatg ctccctgctgc tgggtgcctgc cttccaagtg	1020
	atcttcaccc tgggcggcac cagggccag tctgtgacac agctggatag ccaggtgccc	1080
	gtgttcgaag agggccctgt ggaactgcgg tgcaactact ccagcagcgt gtccgtgtac	1140
	ctgttttggc acgtgcagta ccccaaccag ggcctgcagc tgctgctgaa gtacctgagc	1200
	ggctccaccc tggtggaatc catcaacggc ttcgagggcg agttcaaca gagccagacc	1260
	agcttccatc tgcggaagcc cagcgtgcac atcagcgata ccgccagta cttctgtgcc	1320
	gtgacccgga actccggcaa caccctctg gtgtttggca agggcacacg gctgagcgtg	1380
	atcgccaata tccagaaccc cgagcctgcc gtgtaccagc tgaaggacce cagaagccag	1440
	gatagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaatgtgcc caagaccatg	1500
	gaaagcggca cttcatcac cgacaagacc gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag	1560
	agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag acaagcttca catgccagga catcttcaaa	1620
	gagacaaacg ccacctaccc cagctccgac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag	1680
	tccttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctgt ccgtgatggg cctgcggatc	1740
	ctgctgctga aagtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga	1800

[0050]

<210> 98
 <211> 1788
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 单链核酸 TCR 构建体

<400> 98
 atggatacca gagtgtgtgt ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgttctaat 60
 gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
 cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtacttgt acagacagct gcccgaagag 180
 ggctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
 aaagagcggg tcagcgccga gtccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
 gtctgtcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
 tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccccc 420
 aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca acaagcagaa agccaccctc 480
 gtgtgcctgg ccagaggctt ctccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc 540
 aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat ccccgagcct acaaagagag caactacagc 600
 tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaaccc ccggaaccac 660
 ttcatatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc 720
 cctaagcccg tgaccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt 780
 accagcgcca gctaccatca gggcgtgtgt agcgccacca tcctgtacga gatcctgtctg 840
 ggcaaggcca cctgtacgc cgtgtgtgtg tctggcctgg tgctgatggc catggtcaag 900
 aagaagaaca gcggcagcgg cggccacaac ttcagcctgc tgaaacaggc cggcgacgtg 960
 gaagagaacc ctggccctat gctgtgtgaa catctgtctga tcacctgtgt gatgcagctg 1020
 acctgggtgt ccggccagca gctgaatcag agccccaga gcatgttcat ccaggaaggc 1080
 gaggacgtgt ccatgaactg caccagcagc agcatcttca atacctggct gtggtacaag 1140
 caggaccccg gcgaaggacc cgtgtgtgtg atcgccctgt acaaagccgg cgagctgacc 1200
 agcaatggca ggtgacagc ccagttcggc attaccggga aggacagctt cctgaacatc 1260
 agcgccctca tccccagcga cgtgggcacg tatttctgcg ccggacagca gaactccggc 1320
 ggctccaact acaagctgac cttcggaag ggcacactgc tgacagtga cccaacatc 1380
 cagaaccccg agcccgccgt gtaccagctg aaggacccta gaagccagga cagcaccctg 1440
 tgctgttca ccgacttca cagccagatc aacgtgcca agacatgga aagcggcacc 1500
 ttcatcaccg acaagaccgt gctggacatg aaggccatgg acagcaagag caacggcgca 1560
 atcgcttgtt ccaaccagac cagcttcaca tgccaggaca tcttcaaaga gacaacgcc 1620
 acctaccca gctccgacgt gccctgtgat gccaccctga ccgagaagtc cttcgagaca 1680
 gacatgaacc tgaacttcca gaatctgagc gtgatgggccc tgcgcacccg gctgtgaag 1740
 gtggccggct ttaacctgct gatgaccctg cggtgtgtgt ccagctga 1788

<210> 99
 <211> 1782
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 单链核酸 TCR 构建体

<400> 99

	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggat ttcttggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgc ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac	360
	ttcgccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag	420
	gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg	480
	tgcttgcca gaggtttctt ccccaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa	540
	gaggtgcaca gcggcgtgc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac	600
	tgctgtcca gcagactgcg ggtgtccgc accttctggc acaaccccc gaaccatttc	660
	agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc	720
	aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc	780
	agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgtctggc	840
	aaggccacc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag	900
	aagaacagcg gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtgga	960
	gagaacctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag	1020
	ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gccccagaa cctgaccgct	1080
	caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccctgcat	1140
	tggctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcgaaaag	1200
	aagaagcacg gccggtgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac	1260
	atcaccgcca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc	1320
	aacacccctc tgggtttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgcaa tatccagaac	1380
	cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgctg	1440
	ttcaccgact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcac	1500
	accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc	1560
	tggccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac	1620
	cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg	1680
	aacctgaact tcagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgtctgt gaaagtggcc	1740
	ggattcaacc tgetgatgac cctgcggctg tggccagct ga	1782
	<210> 100	
	<211> 1782	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 单链核酸 TCR 构建体	
	<400> 100	
	atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
	cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg	120
	cgtgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag	180
	aaagtggat ttcttggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc	240
	gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgc ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc	300
	accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac	360
	ttcgccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag	420
	gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg	480

```

tgccctggcca gaggtttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgccctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgatga ctccagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctgggtc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacacgc gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa 960
gagaaccttg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag 1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gccccagaa cctgaccgct 1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccctgcat 1140
tggtcgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcgaaaag 1200
aagaagcacg gccggctgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac 1260
atcaccgcca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc 1320
aacacccctc tgggtgttcg caagggcacc agactgagcg tgatcgccaa tatccagaac 1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgctg 1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaactg cccaagacca tggaaagcgg caccttcac 1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 1560
tggtccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 1620
cccgacgagc acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtcttttca gacagacatg 1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tctgtctgct gaaagtggcc 1740
ggattcaacc tgetgatgac cctgcggctg tggtcagct ga 1782

```

[0053]

<210> 101

<211> 1782

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 单链核酸 TCR 构建体

<400> 101

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga ccagacaccc tagccacca gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac 360
ttcgccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgccctggcca gaggtttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgccctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgatga ctccagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctgggtc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacacgc gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa 960

```

```

gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag 1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gccccagaa cctgaccgct 1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccttgcac 1140
tggtctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcggaaag 1200
aagaagcacg gccggctgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac 1260
atcacgccca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc 1320
aacaccctc tgggtgttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgccaa tatccagaac 1380
cccagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg 1440
ttcacggact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcac 1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 1560
tggtccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg 1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc 1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggtcagct ga 1782

```

<210> 102

<211> 1800

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 单链核酸 TCR 构建体

<400> 102

[0054]

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga ccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcacctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg 360
acaggcgagc tgttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac 420
gtgaccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg ccgagatcgc caacaagcag 480
aaagccacc tcgtgtgcct ggccagaggc ttcttcccc accacgtgga actgtcttgg 540
tgggtcaacg gcaaagaggt gcacagcggc gtgtccaccg atccccagc ctacaaagag 600
agcaactaca gctactgcct gtccctccgg ctgagagtgt ccgccacct ctggcacaac 660
ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag ttacacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg 720
cctgagggca gccccagcc cgtgactcag aatatctctg ccgaggcatg gggcagagcc 780
gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcgccac catcctgtac 840
gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg 900
gccatggtca agaagaagaa cagcggcagc ggcgccacca actttagtct gctgaaacag 960
gccggcgacg tggaaagaa ccctggcccc atgaagacct tcgccggtt cagcttctg 1020
ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc agaggcgagg acgtggaaca gacctgttt 1080
ctgagcgtgc gcgaggcgca cagcagcgtg atcaattgca cctacaccga cagctccagc 1140
acatacctgt actggtataa gcaggaaacc ggcgtggcc tgcagctgct gacctacatc 1200
ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag cggtgacag tgctgctgaa caagaaggac 1260
aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc cagacaggcg actccgcat ctatttctgc 1320
gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg atctttggca agggcacaac actgagcgtg 1380
tccagcaaca tccagaacct cgagccgcc gtgtaccagc tgaaggacct tagaagccag 1440

```

gacagcacc c tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg 1500
 gaaagcggca ccttcacac cgacaagact gtgctggata tgaagccat ggacagcaag 1560
 agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa 1620
 gagacaaacg ccacctacc cagcagcgac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag 1680
 tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc 1740
 ctgctgctga aggtggccgg cttaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 1800

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165

<400> 103

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 104

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链,
可变区

<400> 104

[0055]

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln

20 25 30

His Val Gln Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr

35 40 45

Thr Leu Ser Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro

50 55 60

Val Phe Leu Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys

65 70 75 80

Arg Leu Thr Phe Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His

85 90 95

Ile Thr Ala Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly

100 105 110

Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Ser Val Leu Pro Asp

130

<210> 105

<211> 400

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链,
可变区

<400> 105

atgaagagcc tgcgcgtgct gctgggtcatc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca	60
caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggagg ggaggacttc	120
actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtaaa gcagcgacca	180
ggaggacacc cagtgttcct gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtaa gaaacagaaa	240
agactgacct tccagtttg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatat cacagctact	300
cagactaccg acgtcggcac ctacttttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc	360
gtgtttgggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccgata	400

<210> 106

<211> 269

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链

<400> 106

[0056]

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

	225	230	235	240
	Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala			
		245	250	255
	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
	260	265		
	<210> 107			
	<211> 810			
	<212> DNA			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链			
	<400> 107			
	atgaagagcc tgcgcgtgct gctggctcgc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca	60		
	caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc	120		
	actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtagaa gcagcgacca	180		
	ggaggacacc cagtgttccct gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtcaa gaaacagaaa	240		
	agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatat cacagctact	300		
	cagactaccg acgtcggcac ctacttttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc	360		
	gtgtttgggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccagata ttcagaatcc cgaacctgcc	420		
	gtataccagc tgaaggaccc ccgatctcag gatagtactc tgtgcctgtt caccgacttt	480		
	gatagtcaga tcaatgtgcc taaaaccatg gaatccggaa cttttattac cgacaagtgc	540		
	gtgctggata tgaaagccat ggacagtaag tcaaacggcg ccatcgcttg gagcaatcag	600		
[0057]	acatccttca cttgccagga tatcttcaag gagaccaacg caacataccc atcctctgac	660		
	gtgccctgtg atgccaccct gacagagaag tctttcgaaa cagacatgaa cctgaatttt	720		
	cagaatctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtcgctgg gtttaactcg	780		
	ctgatgacac tgcggctgtg gtcctcatga	810		
	<210> 108			
	<211> 134			
	<212> PRT			
	<213> 智人			
	<220>			
	<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链,			
	可变区			
	<400> 108			
	Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala			
	1 5 10 15			
	Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr			
	20 25 30			
	Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His			
	35 40 45			
	Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu			
	50 55 60			
	Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro			
	65 70 75 80			
	Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu			
	85 90 95			

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu

130

<210> 109

<211> 400

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链,
 可变区

<400> 109

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tgggtggcaaa gcataccgac	60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg	120
cgatgcaagc ccattctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga	180
ggcctggagc tgcctgateta ctttaacaat aacgtgccc tgcacgattc agggatgccc	240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaata gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc	300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgtctgg cgggtataac	360
gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtctctgg	400

<210> 110

<211> 309

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链

<400> 110

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

[0058]

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 195 200 205
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
 260 265 270
 Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 275 280 285
 Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
 290 295 300
 Asn Ser Thr Gly Ala
 305

[0059]

<210> 111

<211> 921

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链

<400> 111

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tgggtggcaaa gcataccgac 60
 gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg 120
 cgatgcaagc ccattctcgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga 180
 ggcctggagc tgcctgatcta cttaacaat aacgtgccca tcgacgattc agggatgccc 240
 gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaata gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc 300
 tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac 360
 gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtcctgg aagatctacg taacgtgaca 420
 ccacccaaag tctcactgtt tgagcctagc aaggcagaaa ttgccaacaa gcagaaggcc 480
 accctgggtgt gcctggcaag agggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctgggtgggtc 540
 aacggcaaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggcttaca ggagagtaat 600
 tactcatatt gtctgtcaag ccgctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg 660
 aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac gccttgagtg aggaagataa atggccagag 720
 gggtcaccta agccagtac acagaacatc agcgagaaag cctggggacg agcagactgt 780
 ggctattacta gcgcctccta tcatcagggc gtgctgagcg ccactatcct gtacgagatt 840
 ctgctgggaa aggccaccct gtatgctgtg ctggtctccg gcctggtgct gatggccatg 900
 gtcaagaaaa agaactcttg a 921

<210> 112

<211> 1794
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的单链核酸 TCR 构建体

<400> 112

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tgggtggcaaa gcataccgac	60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg	120
cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga	180
ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccca tcgacgattc agggatgccc	240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaata gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc	300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac	360
gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtccctgg aagatctacg taacgtgaca	420
ccacccaaag tctcactgtt tgagcctagc aaggcagaaa ttgccaacaa gcagaaggcc	480
accctgggtg gcctggcaag aggggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctgggtgggtc	540
aacggcaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggccttaca ggagagtaat	600
tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg	660
[0060] aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac ggcctgagtg aggaagataa atggccagag	720
gggtcaccta agccagtgc acagaacatc agcgcagaag cctggggacg agcagactgt	780
ggcattacta gcgcctccta tcatcagggc gtgctgagcg ccactatcct gtacgagatt	840
ctgctgggaa aggccaccct gtatgctgtg ctggtctccg gcctgggtgct gatggccatg	900
gtcaagaaaa agaactctgg gagtggagcc acaaatttct ctctgctgaa acaggctgga	960
gatgtggagg aaaaccccg gcctatgaag agcctgcgcg tgctgctggt catcctgtgg	1020
ctgcaattgt cttgggtctg gtcacagggg cagcaggtca tgcagattcc acagtatcag	1080
cacgtccagg agggggagga cttcactaca tattgttaaca gctccaccac actgtcaaat	1140
atccagtggg acaagcagcg accaggagga caccagtggt tcttgattca gctggtgaag	1200
agcggcgagg tcaagaaaca gaaaagactg accttcaggt ttggcgaagc caagaaaaac	1260
tctagtctgc atatcacagc tactcagact accgacgtcg gcacctactt ttgcgcagga	1320
gagggcaact atgggcagaa tttcgtgttt gggcctggaa caaggetgtc tgtcctgccc	1380
gatattcaga atcccgaacc tgccgtatcag cagctgaagg acccccgatc tcaggatagt	1440
actctgtgcc tgttcaccga ctttgatagt cagatcaatg tgcctaaaac catggaatcc	1500
ggaactttta ttaccgacaa gtgcgtgctg gatatgaaag ccatggacag taagtcaaac	1560
ggcgccatcg cttggagcaa tcagacatcc ttcacttgcc aggatattct caaggagacc	1620
aacgcaacat acccatcctc tgacgtgccc tgtgatgcca ccctgacaga gaagtctttc	1680
gaaacagaca tgaacctgaa ttttcagaat ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg	1740
ctgaaggctc ctgggtttta tctgctgatg aactgcggc tgtggtcctc atga	1794

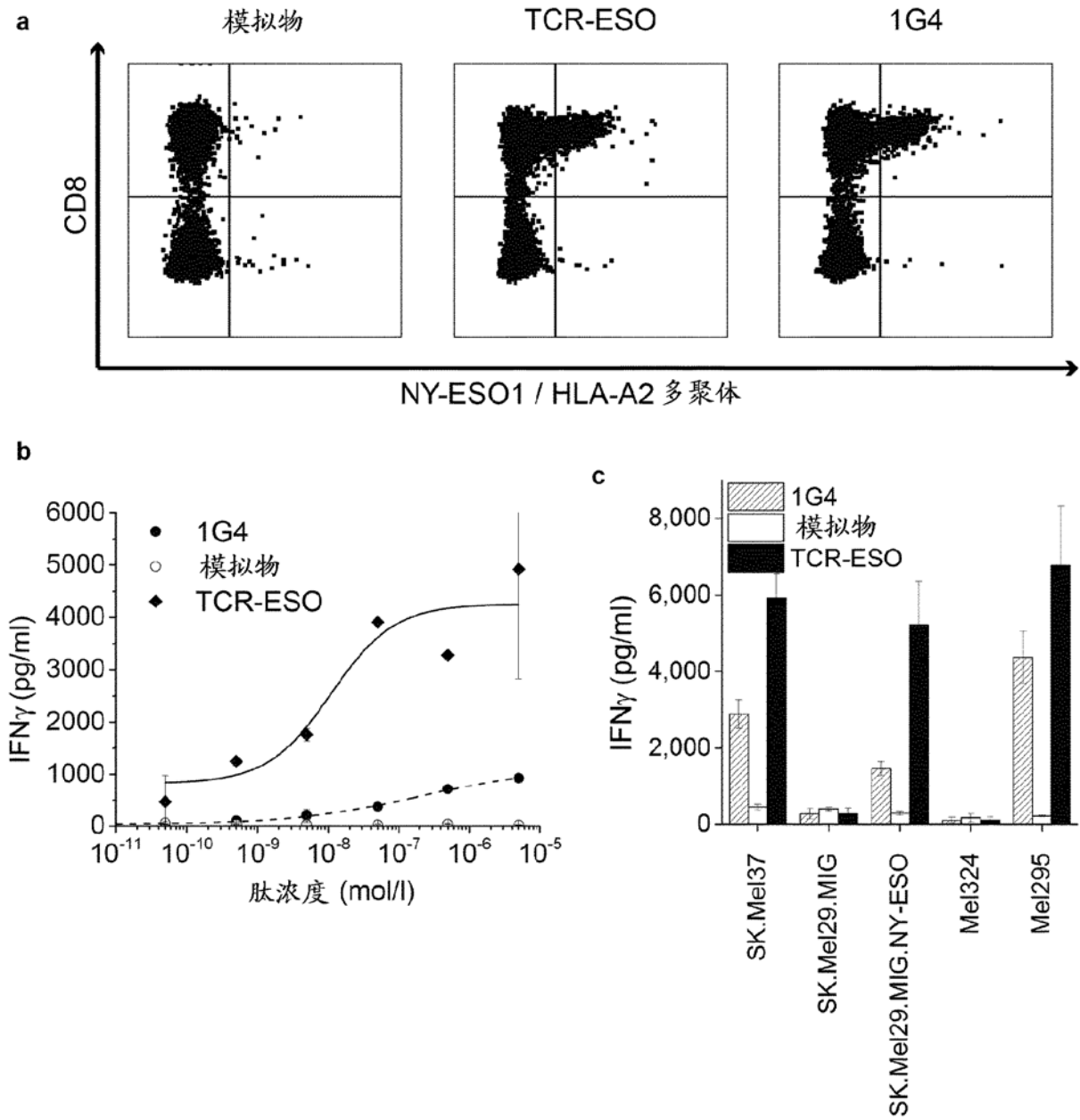


图 1

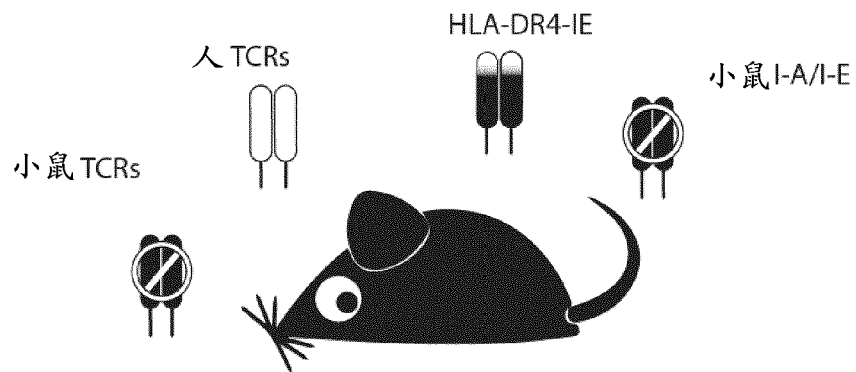


图 2

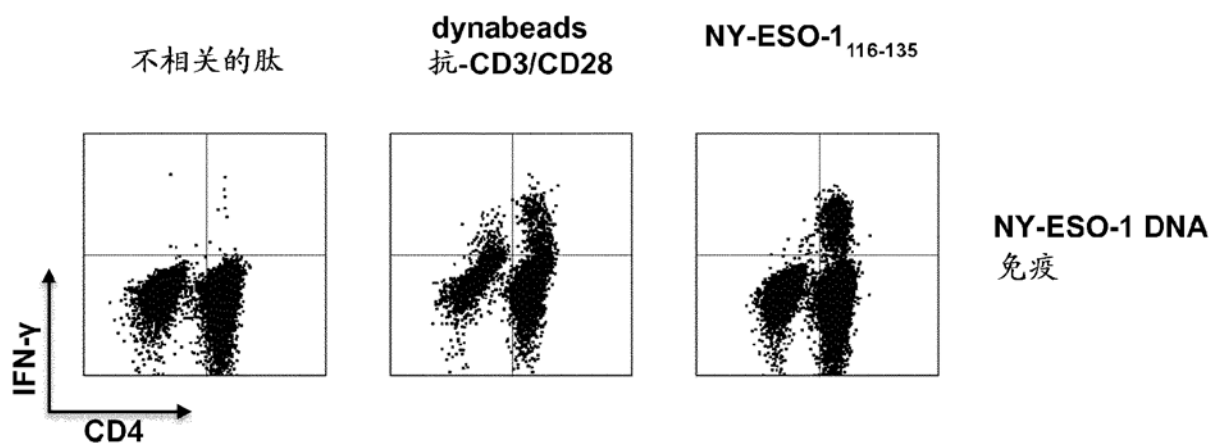


图 3

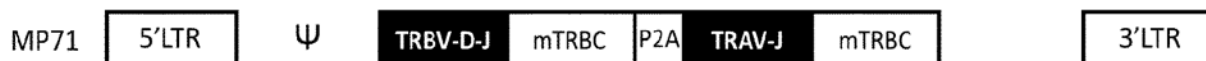


图 4

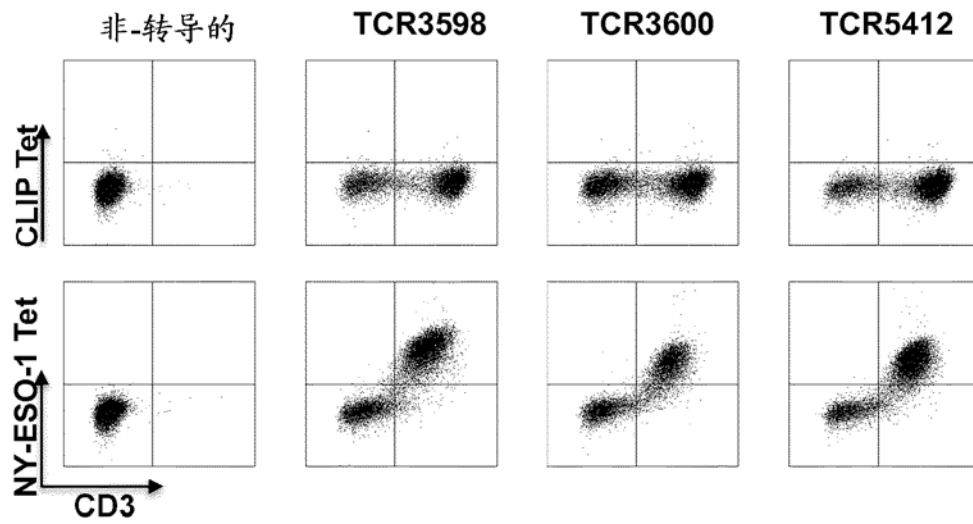


图 5

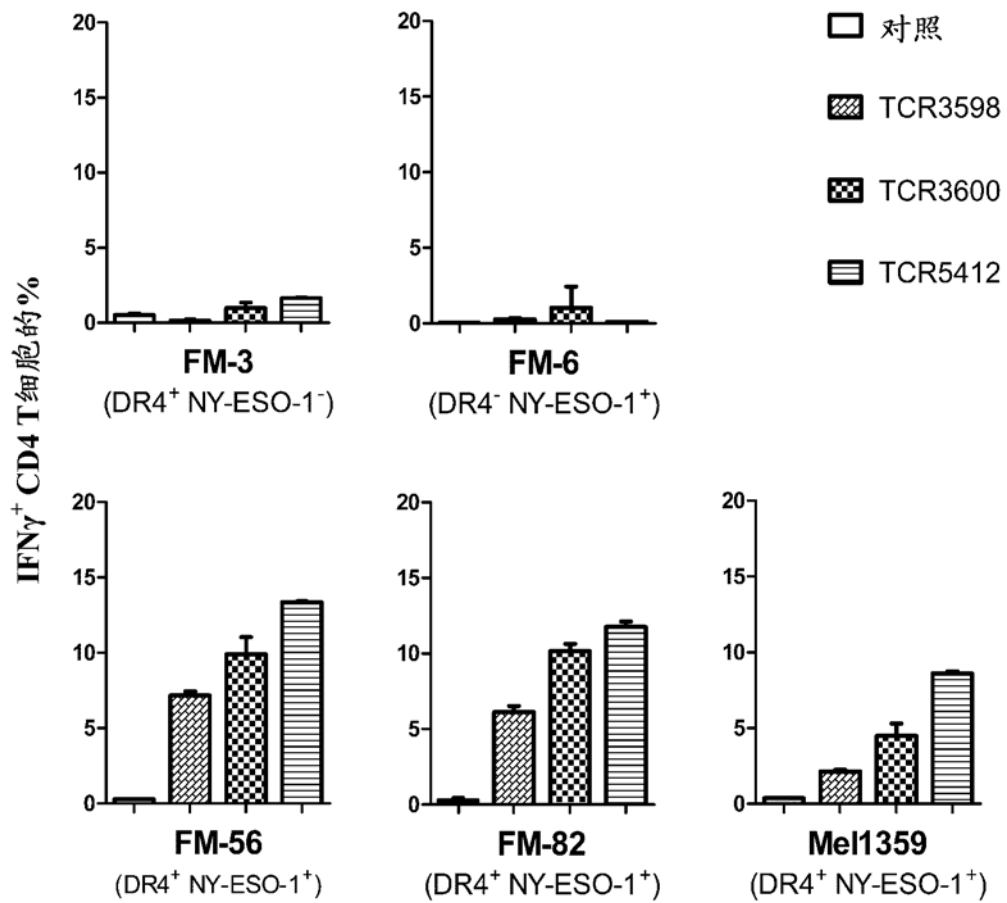


图 6

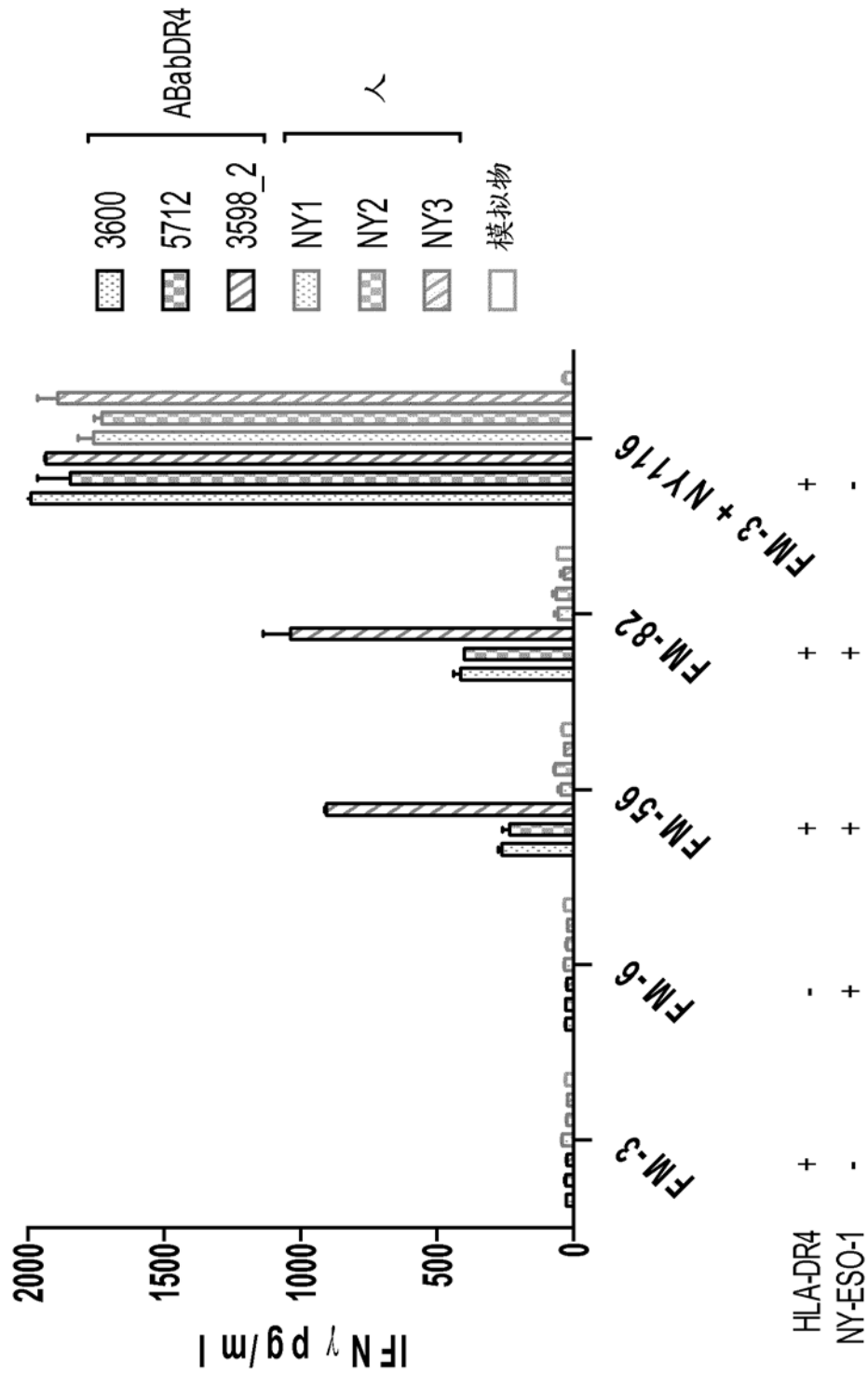


图 7

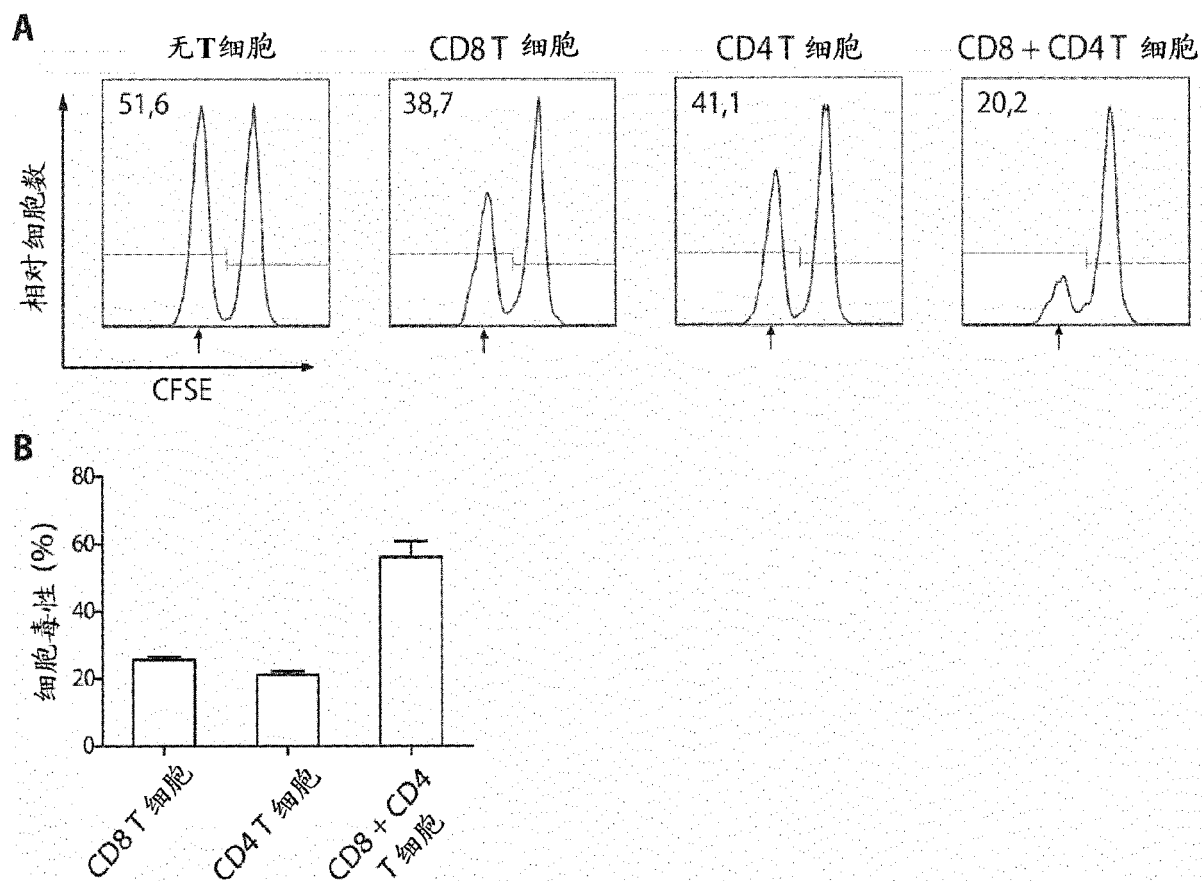


图 8