I851594

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I851594 B

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：108131442 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/54 (2006.01)* *C07K14/715 (2006.01)*
C07K14/745 (2006.01) *C07K16/28 (2006.01)*
C12N15/62 (2006.01) *A61K38/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P31/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/30 美國 62/724,969
2018/08/30 美國 62/725,043
2018/08/30 美國 62/725,010
2018/10/17 美國 62/746,832
2018/10/22 美國 62/749,007
2018/10/23 美國 62/749,506
2019/03/11 美國 62/816,683
2019/03/12 美國 62/817,230
2019/03/12 美國 62/817,241
2019/07/31 美國 62/881,088

(71)申請人：美商ＨＣＷ生物公司 (美國) HCW BIOLOGICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：黃 慶祥 WONG, HING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2537933A1 WO 2012040323A2
WO 2018075989A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：144 共 1083 頁

(54)名稱

多鏈嵌合多肽及其用途

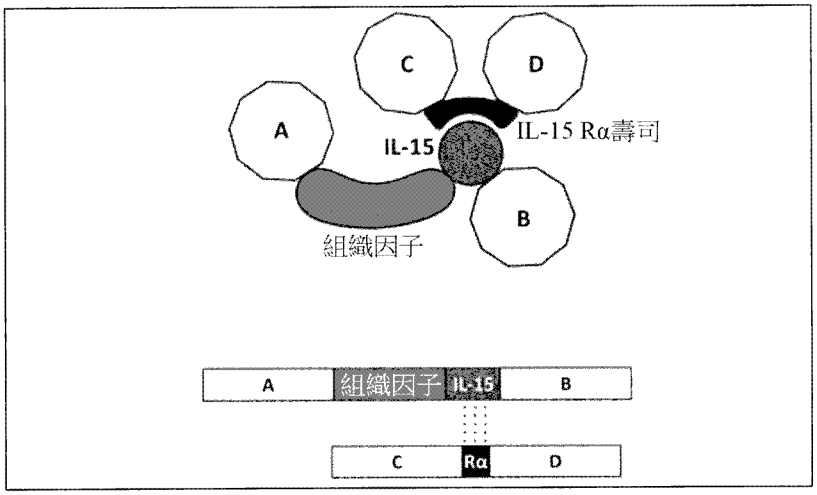
(57)摘要

本文提供多鏈嵌合多肽，其包括：(a)第一嵌合多肽，其包括第一標靶結合性結構域、可溶性組織因子結構域、及一對親和力結構域之第一結構域；及(b)第二嵌合多肽，其包括一對親和力結構域之第二結構域及第二標靶結合性結構域，其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。此處亦提供使用此等多鏈嵌合多肽之方法，及編碼此等多鏈嵌合多肽之核酸。

Provided herein are multi-chain chimeric polypeptides that include: (a) a first chimeric polypeptide including a first target-binding domain, a soluble tissue factor domain, and a first domain of a pair of affinity domains; and (b) a second chimeric polypeptide including a second domain of a pair of affinity domains and a second target-binding domain, where the first chimeric polypeptide and the second chimeric polypeptide associate through the binding of the first domain and the second domain of the pair of affinity

domains. Also provided here are methods of using these multi-chain chimeric polypeptides and nucleic acids encoding these multi-chain chimeric polypeptides.

指定代表圖：



【圖1】

專利案號：108131442

公告本

I851594

【發明摘要】

【中文發明名稱】

多鏈嵌合多肽及其用途

【英文發明名稱】

MULTI-CHAIN CHIMERIC POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

【中文】

本文提供多鏈嵌合多肽，其包括：(a)第一嵌合多肽，其包括第一標靶結合性結構域、可溶性組織因子結構域、及一對親和力結構域之第一結構域；及(b)第二嵌合多肽，其包括一對親和力結構域之第二結構域及第二標靶結合性結構域，其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。此處亦提供使用此等多鏈嵌合多肽之方法，及編碼此等多鏈嵌合多肽之核酸。

【英文】

Provided herein are multi-chain chimeric polypeptides that include: (a) a first chimeric polypeptide including a first target-binding domain, a soluble tissue factor domain, and a first domain of a pair of affinity domains; and (b) a second chimeric polypeptide including a second domain of a pair of affinity domains and a second target-binding domain, where the first chimeric polypeptide and the second chimeric polypeptide associate through the binding of the first domain and the second domain of the pair of affinity domains. Also provided here are methods of using these multi-chain chimeric polypeptides and nucleic

acids encoding these multi-chain chimeric polypeptides.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

多鏈嵌合多肽及其用途

【英文發明名稱】

MULTI-CHAIN CHIMERIC POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於生物技術領域，且更特定言之係關於抗原結合分子。

【先前技術】

【0002】 組織因子(TF)係分子量為約46 kDa的含263個胺基酸之整合膜糖蛋白且為外源凝血路徑之觸發蛋白質，係活體內凝血之主要起始因子。組織因子通常不與循環血液接觸，在暴露於循環凝血絲胺酸蛋白酶因子時起始凝血級聯。血管損傷暴露出表現組織因子之內皮下層細胞，由此與預先存在的血漿因子VIIa (FVIIa)形成鈣依賴性、高親和力複合物。絲胺酸蛋白酶FVIIa與組織因子之結合促進FX快速裂解成FXa且FIX快速裂解成FIXa。接著，所得FXa及活性膜表面之蛋白水解活性將少量凝血酶原低效地轉化成凝血酶。由FXa產生之凝血酶起始血小板活化並活化微量輔因子原因子V(FV)及因子VIII(FVIII)，使其變為活性輔因子、因子Va(FVa)及因子VIIIa(FVIIIa)。FIXa與血小板表面上之FVIIIa複合形成固有的單甯酶複合物，由此快速產生FXa。FXa與FVa在活化之血小板表面上複合形成凝血酶原酶複合物，由此使得凝血酶原快速裂解成凝血酶。

【0003】 除組織因子-FVIIa複合物外，近期的研究還顯示，組織因

子-FVIIa-FXa複合物可以活化FVIII，由此將在起始期間提供額外量之FVIIIa。外源路徑對於經由活化有限量之凝血酶起始凝血至關重要，而固有路徑藉由急劇放大初始信號保持凝血作用。

【0004】在細胞表面上表現之許多組織因子係「加密的(encrypted)」，必須進行「解密」以使其完全參與凝血過程。細胞表面組織因子之「解密」機制目前尚不明確，不過，陰離子性磷脂之暴露在在此過程中起到主要作用。健康細胞主動地將陰離子性磷脂諸如磷脂醯絲胺酸(PS)與質膜內部小葉隔開。在細胞損傷、活化或胞質Ca^{2+}水準增加之後，此雙層不對稱性喪失，導致外部小葉上PS暴露增加，由此增加細胞表面組織因子-FVIIa複合物之比活性。已知PS暴露可減小組織因子-FVIIa複合物活化FIX及FX之表觀Km，而且額外機制可包括組織因子或組織因子-FVIIa之構形重排及隨後受質結合位點之暴露。

【發明內容】

【0005】本發明係基於發現，可溶性組織因子可以用作包括抗原結合性結構域之嵌合多肽的骨架。基於此發現，本文提供多鏈嵌合多肽，該等多鏈嵌合多肽包括：(a)第一嵌合多肽，其包括：(i)第一標靶結合性結構域、(ii)可溶性組織因子結構域及(iii)一對親和力結構域之第一結構域；以及(b)第二嵌合多肽，其包括：(i)一對親和力結構域之第二結構域及(ii)第二標靶結合性結構域，其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。本文亦提供包括本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的組合物、編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸及包括編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸中之任一種的細胞。本文亦提供刺激免疫細胞之方法

及治療有需要之個體之方法，其包括使用本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種。本發明亦提供製造本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的方法。

【0006】 因此，本文提供一種多鏈嵌合多肽，該多鏈嵌合多肽包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該對親和力中之第一結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對

親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係抗原結合性結構域。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。在一些實施例中，該抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12受

體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD28之受體。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性介白素、可溶性細胞介素蛋白質或配體蛋白質。在一些實施例中，該可溶性介白素、可溶性細胞介素或配體蛋白質係選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性介白素、細胞介素受體或可溶性細胞表面受體。在一些實施例中，該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155或可溶性CD28。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合

多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個在該第一嵌合多肽中直接鄰接該第一標靶結合性結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。在一些實施例中，安置於N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。在一些實施例中，安置於C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。在一些實施例中，定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或

該成對親和力結構域之第一結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中之第二標靶結合性結構域。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以

上包含相同胺基酸序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自包含相同胺基酸序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個標靶結合性結構域中之一或多個係抗原結合性結構域。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。在一些態樣中，抗原結合域包含scFv。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個標靶結合性結構域中之一或多個特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、

NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD3之受體，以及CD28之受體。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素、可溶性細胞介素蛋白質或配體蛋白質。在一些實施例中，該可溶性介白素、可溶性細胞介素或配體蛋白質係選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素或細胞介素受體。在一些實施例中，該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155、可溶性CD122、可溶性CD3或可溶性CD28。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結

構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。在一些實施例中，該多鏈嵌合多肽不刺

激哺乳動物中之凝血。在本文提供之單鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該人類可溶性組織因子結構域不會啟動凝血作用。在本文提供之單鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性組織因子結構域包含可溶性野生型人類組織因子或由其組成。

【0007】 在一些實施例中，該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域(sushi domain)以及可溶性IL-15。在一些實施例中，該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。在一些實施例中，該人類IL15Rα係成熟全長IL15Rα。在一些實施例中，該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶(barnase)與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白(barnstar)、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。在一些實施例中，該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【0008】 在一些實施例中，該多鏈嵌合多肽構成一種組合物。在一些實施例中，該組合物係醫藥組合物。在一些實施例中，該組合物包含至少一次劑量之多鏈嵌合多肽。在一些實施例中，套組包含至少一次劑量之該組合物。

【0009】 在一些實施例中，本文提供一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：使免疫細胞與有效量的以上描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或組合物接觸。在一些實施例中，該方法包含在活體外接觸免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含自個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含在活體內接觸免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含自由以下組

成之群中選擇免疫細胞：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。在一些實施例中，該方法包含將免疫細胞基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。在一些實施例中，該方法包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入免疫細胞中。在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與該免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。在一些實施例中，該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病(Parkinson's disease)、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多

發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，該方法包含將該個體診斷或鑑別為患有感染性疾病。在一些實施例中，該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0010】 本文亦提供一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該方法包含：使免疫細胞與有效量的以上描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或組合物接觸。在一些實施例中，該方法包含在活體外接觸免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含自個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含在活體內接觸免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含自由以下組成之群中選擇免疫細胞：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。在一些實施例中，該方法包含將免疫細胞修飾成表現嵌合抗

原受體或重組T細胞受體。在一些實施例中，該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。在一些實施例中，該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。在一些實施例中，該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有癌症。在一些實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，該方法包含將該個體診斷或鑑別為患有感

染性疾病。在一些實施例中，該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0011】 本文亦提供一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：使免疫細胞與有效量的上文所論述之多鏈嵌合多肽中之任一種或組合物接觸。在一些實施例中，該方法包含在活體外接觸免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含自個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自個體獲得免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含在活體內接觸免疫細胞。在一些實施例中，免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。在一些實施例中，該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。在一些實施例中，該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。在一些實施例中，該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。在一些實施例中，該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關

節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有癌症。在一些實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，該方法包含將該個體診斷或鑑別為患有感染性疾病。在一些實施例中，該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0012】 本文亦提供一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的上文所論述之多鏈嵌合多肽中之任一種或組合物。在一些實施例中，該方法包含將該個

體鑑別或診斷為患有癌症。在一些實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。在一些實施例中，該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實施例中，該方法包含向該個體投與治療有效量的上文所論述之多鏈嵌合多肽中之任一種或組合物。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有癌症。在一些實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤

文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，該方法包含將該個體鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。在一些實施例中，該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實施例中，該方法包含將該個體診斷或鑑別為患有感染性疾病。在一些實施例中，該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0013】 本文亦提供一種核酸，其編碼上文所論述之多鏈嵌合多肽中之任一種。一些實施例包含載體，其含有上文所論述之核酸中之任一

種。在一些實施例中，該載體係表現載體。一些實施例包含細胞，其含有上文所論述之核酸中之任一種。

【0014】 本文亦提供一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養上文所論述之細胞；及自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。在一些實施例中，該方法包含藉由上文所論述之方法製造多鏈嵌合多肽。

【0015】 在一些實施例中，突變型可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。在一些實施例中，如技術方案140之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3達100%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。在一些實施例中，該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4達100%一致之序列。

【0016】 如本文所使用，術語「嵌合」係指包括最初來源於兩個不同來源(例如兩種不同的天然存在之蛋白質，例如來自相同或不同物種)之胺基酸序列(例如結構域)的多肽。舉例而言，嵌合多肽可包括來自至少兩種不同的天然存在之人類蛋白質的結構域。在一些實例中，嵌合多肽可包括作為合成序列之結構域(例如scFv)及來源於天然存在之蛋白質(例如天然存在之人類蛋白質)的結構域。在一些實施例中，嵌合多肽可包括至少

兩個不同結構域，其係合成序列(例如兩個不同scFv)。

【0017】「抗原結合性結構域」係能夠特異性結合至一或多種不同抗原的一或多個蛋白質結構域(例如由來自單一多肽之胺基酸形成或由來自兩種或兩種以上多肽(例如相同或不同多肽)之胺基酸形成)。在一些實例中，抗原結合性結構域可以類似於天然存在之抗體之特異性及親和力的特異性及親和力結合至抗原或抗原決定基。在一些實施例中，該抗原結合性結構域可以為抗體或其片段。在一些實施例中，抗原結合性結構域可包括替代性骨架。本文描述抗原結合性結構域之非限制性實例。抗原結合性結構域之額外實例係此項技術中已知的。

【0018】「可溶性組織因子結構域」係指與野生型哺乳動物組織因子蛋白質(例如野生型人類組織因子蛋白質)中缺乏跨膜結構域及細胞內結構域之區段具有至少70%一致性(例如至少75%一致性、至少80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性、至少95%一致性、至少99%一致性或100%一致性)的多肽。本文描述可溶性組織因子結構域之非限制性實例。

【0019】術語「可溶性介白素蛋白質」在本文中用於指成熟及分泌之介白素蛋白質或其生物活性片段。在一些實例中，可溶性介白素蛋白質可包括與野生型成熟及分泌之哺乳動物介白素蛋白質(例如野生型人類介白素蛋白質)至少70%一致、至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致且保持其生物活性之序列。本文描述可溶性介白素蛋白質之非限制性實例。

【0020】術語「可溶性細胞介素蛋白質」在本文中用於指成熟及分泌之細胞介素蛋白質或其生物活性片段。在一些實例中，可溶性細胞介素蛋白質可包括與野生型成熟及分泌之哺乳動物介白素蛋白質(例如野生型

人類介白素蛋白質)至少70%一致、至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致且保持其生物活性之序列。本文描述可溶性細胞介素蛋白質之非限制性實例。

【0021】 術語「可溶性介白素受體」在本文中係以最廣泛意義使用，意思指缺乏跨膜結構域(及視情況細胞內結構域)且能夠結合其天然配體中之一或多種(例如在生理條件下，例如在室溫下於磷酸鹽緩衝生理食鹽水中)的多肽。舉例而言，可溶性介白素受體可包括與野生型介白素受體之細胞外結構域至少70%一致(例如至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致)且保持其特異性結合至其天然配體中之一或多種的能力，但缺乏其跨膜結構域(及視情況進一步缺乏其細胞內結構域)的序列。本文描述可溶性介白素受體之非限制性實例。

【0022】 術語「可溶性細胞介素受體」在本文中係以最廣泛意義使用，意思指缺乏跨膜結構域(及視情況細胞內結構域)且能夠結合其天然配體中之一或多種(例如在生理條件下，例如在室溫下於磷酸鹽緩衝生理食鹽水中)的多肽。舉例而言，可溶性細胞介素受體可包括與野生型細胞介素受體之細胞外結構域至少70%一致(例如至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致)且保持其特異性結合至其天然配體中之一或多種的能力，但缺乏其跨膜結構域(及視情況進一步缺乏其細胞內結構域)之序列。本文描述可溶性細胞介素受體之非限制性實例。

【0023】 術語「抗體」在本文中係以其最廣泛意義使用且包括某些類型之免疫球蛋白分子，該等免疫球蛋白分子包括一或多個特異性結合至

抗原或抗原決定基之抗原結合性結構域。抗體特定地包括例如完整抗體(例如完整免疫球蛋白)、抗體片段及多特異性抗體。抗原結合性結構域之一個實例係由VH-VL二聚體形成之抗原結合性結構域。本文描述抗體之額外實例。抗體之額外實例係此項技術中已知的。

【0024】「親和力」係指抗原結合位點與其結合搭配物(例如抗原或抗原決定基)之間之非共價相互作用之強度總和。除非另外指示，否則如本文所使用，「親和力」係指固有結合親和力，其反映抗原結合性結構域各成員與抗原或抗原決定基之間之1:1相互作用。分子X對其搭配物Y之親和力可以由解離平衡常數(K_D)表示。以下更詳細地描述構成解離平衡常數之動力學分量。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法，包括本文所描述之方法量測。親和力可以例如使用表面電漿子共振(SPR)技術(例如BIACORE®)或生物層干涉測量術(例如FORTEBIO®)測定。用於測定對抗原結合性結構域及其相應抗原或抗原決定基之親和力的額外方法係此項技術中已知的。

【0025】如本文所使用，「多鏈多肽」係指包含兩個或兩個以上(例如三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)蛋白質鏈之多肽(例如至少第一嵌合多肽及第二多肽)，其中該兩個或兩個以上蛋白質鏈經由非共價鍵締合形成四級結構。

【0026】術語「親和力結構域對」係以小於1×10^{-7} M(例如小於1×10^{-8} M、小於1×10^{-9} M、小於1×10^{-10} M或小於1×10^{-11} M)之K_D彼此特異性結合的兩個不同蛋白質結構域。在一些實例中，一對親和力結構域可以為一對天然存在之蛋白質。在一些實施例中，一對親和力結構域可以為一對合成蛋白質。本文描述親和力結構域對之非限制性實例。

【0027】 術語「抗原決定基」意謂特異性結合至抗原結合性結構域的抗原之一部分。抗原決定基可以例如由表面可及之胺基酸殘基及/或糖側鏈組成且可具有特定三維結構特徵，以及荷質比特徵。構形抗原決定基與非構形抗原決定基之區別在於，在變性溶劑存在下，與前者之結合消失，但與後者之結合未消失。抗原決定基可包含直接參與結合之胺基酸殘基及不直接參與結合之其他胺基酸殘基。用於鑑別抗原結合性結構域所結合之抗原決定基的方法係此項技術中已知的。

【0028】 「免疫效應細胞」係指能夠直接地或間接地識別及/或引起哺乳動物中致病性細胞(例如癌細胞)之細胞生長抑制或細胞死亡的哺乳動物免疫系統之細胞。免疫效應細胞之非限制性實例包括巨噬細胞、T淋巴細胞(例如細胞毒性T淋巴細胞及T輔助細胞)、自然殺手細胞、嗜中性球、單核細胞及嗜酸性球。免疫效應細胞之額外實例係此項技術中已知的。

【0029】 術語「治療」意謂改善病症之至少一種症狀。在一些實例中，所治療之病症係癌症且改善癌症之至少一種症狀包括減少因子之異常增殖、基因表現、信號傳導、轉譯及/或分泌。一般而言，治療方法包括向需要此類治療或已確定需要此類治療之個體投與治療有效量的減少病症之至少一種症狀的組合物。

【0030】 除非另外定義，否則本文中所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的技術人員通常所理解相同的含義。本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他適合方法及材料。材料、方法及實例僅為說明性的且不欲為限制性的。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫條目及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。在矛盾情況下，將以本說明書，包括定義為準。

【0031】 本發明之其他特徵及優勢將根據以下實施方式及圖式，以及根據申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0032】

圖1顯示多鏈嵌合多肽之示範圖：(i)第一嵌合多肽，其包括第一標靶結合性結構域(A)、可溶性組織因子結構域、一對親和力結構域之第一結構域(可溶性介白素IL-15)及額外標靶結合性結構域(B)；及(ii)第二嵌合多肽，其包括一對親和力結構域之第二結構域(IL-15受體α壽司結構域)、第二標靶結合性結構域(C)及額外抗原結合性結構域(D)。頂部草圖描繪第一嵌合多肽與第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域締合。底部示意圖顯示第一嵌合多肽及第二嵌合多肽中各結構域之次序。

圖2顯示多鏈嵌合多肽之示範圖：(i)第一嵌合多肽，其包括第一標靶結合性結構域(A)、包括五個胺基酸取代以便移除可溶性組織因子結構域與FVIIa之結合的可溶性組織因子結構域、一對親和力結構域之第一結構域(包括D8N或D8A胺基酸取代之可溶性介白素IL-15)及額外標靶結合性結構域(B)；及(ii)第二嵌合多肽，其包括一對親和力結構域之第二結構域(IL-15受體α壽司結構域)、第二標靶結合性結構域(C)及額外抗原結合性結構域(D)。頂部草圖描繪第一嵌合多肽與第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域締合。底部示意圖顯示第一嵌合多肽及第二嵌合多肽中各結構域之次序。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的其他實施例中，該可溶性組織因子結構域可包含可溶性野生型人類組織因子結構域或由可溶性野生型人類組織因子結構域組成(包含野生型人類組織因子內之鄰近序列或由其組成)。

圖3顯示例示性IL-12/IL-15RαSu DNA構築體之示意圖。

圖4顯示例示性IL-18/TF/IL-15 DNA構築體之示意圖。

圖5顯示例示性IL-12/IL-15RαSu與IL-18/TF/IL-15 DNA構築體之間之相互作用的示意圖。

圖6顯示例示性IL-12/IL-15RαSu與IL-18/TF/IL-15融合蛋白之間相互作用產生IL-18/TF/IL-15:IL-12/IL-15RαSu複合物(18t15-12s)之示意圖。

圖7顯示自抗TF抗體親和管柱純化溶離18t15-12s之層析圖。

圖8顯示在分析型尺寸排阻管柱上溶離之後抗TF Ab/SEC純化之18t15-12s蛋白質的例示性層析圖譜，展示單體多蛋白18t15-12s複合物自蛋白質聚集物分離。

圖9顯示在二硫鍵還原之後對18t15-12s複合物進行之4-12% SDS-PAGE的實例。泳道1：SeeBlue Plus2標記物；泳道2：抗組織因子抗體親和管柱純化之18t15-12s(0.5 μg)；泳道3：抗組織因子抗體親和管柱純化之18t15-12s(1 μg)。

圖10顯示脫糖基化及未脫糖基化之18t15-12s的SDS PAGE分析。泳道1：未脫糖基化的抗組織因子抗體親和管柱純化之18t15-12s(0.5 μg)；泳道2：未脫糖基化的抗TF Ab純化之18t15-12s(1 μg)；泳道3：脫糖基化之18t15-12s(1 μg)；泳道4：Mark12未染色之標記物。

圖11顯示18t15-12s複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-12偵測抗體(BAF 219)。

圖12顯示18t15-12s複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-15偵測抗體(BAM 247)。

圖13顯示18t15-12s複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-18偵測抗體(D045-6)。

圖14顯示18t15-12s複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子(I43)捕捉抗體及抗人類組織因子偵測抗體。

圖15顯示由18t15-12s複合物(空心正方形)及重組IL-15(黑色正方形)介導的IL-15依賴性32Dβ細胞之增殖情況。

圖16顯示18t15-12s複合物(空心正方形)內IL-18之生物活性，其中重組IL-18(黑色正方形)及重組IL-12(黑色圓形)分別充當陽性及陰性對照。

圖17顯示18t15-12s複合物(空心正方形)內IL-12之生物活性，其中重組IL-12(黑色圓形)及重組IL-18(空心正方形)分別充當陽性及陰性對照。

圖18A及18B顯示由18t15-12s複合物誘導的NK細胞上CD25之細胞表面表現及由18t15-12s複合物誘導的NK細胞之細胞表面CD69表現。

圖19顯示由18t15-12s複合物誘導的NK細胞中細胞內干擾素γ表現的流式細胞測量術曲線圖。

圖20顯示18t15-12s誘導的人類NK細胞針對K562細胞之細胞毒性。

圖21顯示例示性IL-12/IL-15RαSu/αCD16 DNA構築體之示意圖。

圖22顯示例示性IL-18/TF/IL-15 DNA構築體之示意圖。

圖23顯示例示性IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv與IL-18/TF/IL-15 DNA構築體之間之相互作用的示意圖。

圖24顯示例示性18t15-12s/αCD16蛋白質複合物之示意圖。

圖25顯示18t15-12s16複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-12或IL-18偵測抗體。

圖26顯示例示性TGFβRII/IL-15RαSu DNA構築體之示意圖。

圖27顯示例示性IL-21/TF/IL-15構築體之示意圖。

圖28顯示例示性IL-21/TF/IL-15與TGFβRII/IL-15RαSu構築體之間之相互作用的示意圖。

圖29顯示例示性TGFβRII/IL-15RαSu與IL-21/TF/IL-15融合蛋白之間相互作用產生IL-21/TF/IL-15/TGFβRII/IL-15RαSu複合物(21t15-TGFR)之示意圖。

圖30顯示自抗TF抗體親和管柱純化溶離21t15-TGFR之層析圖。

圖31顯示例示性21t15-TGFR尺寸排阻層析圖，顯示出主要蛋白質峰及高分子量峰。

圖32顯示在二硫鍵還原之後對21t15-TGFR複合物進行之4-12% SDS-PAGE的實例。泳道1：Mark12未染色之標記物(左側的數字指示分子量，以kDa為單位)；泳道2：21t15-TGFR(0.5 μg)；泳道3：21t15-TGFR (1 μg)；泳道4：脫糖基化之21t15-TGFR (1 μg)，其中MW係預期尺寸53 kDa及39.08 kDa。

圖33顯示21t15-TGFR複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-21偵測抗體(13-7218-81，BioLegend)。

圖34顯示21t15-TGFR複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類IL-15偵測抗體(BAM 247，R&D Systems)。

圖35顯示21t15-TGFR複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子捕捉抗體及生物素化抗人類TGFβRII偵測抗體(BAF241，R&D Systems)。

圖36顯示21t15-TGFR複合物之夾心ELISA，該複合物包含抗人類組織因子(I43)捕捉抗體及抗人類組織因子偵測抗體。

圖37顯示由21t15-TGFR複合物(空心正方形)與IL-15(黑色正方形)介導之IL-15依賴性32Dβ細胞增殖的比較。

圖38顯示21t15-TGFR複合物(空心正方形)內TGFβRII結構域之生物活性。TGFβRII/Fc(黑色正方形)充當陽性對照。

圖39 A顯示由21t15-TGFR複合物誘導的NK細胞之細胞表面CD25表現的流式細胞測量術曲線圖。

圖40顯示由21t15-TGFR複合物誘導的NK細胞之細胞表面CD69表現的流式細胞測量術曲線圖。

圖41顯示由21t15-TGFR複合物誘導的NK細胞之細胞內干擾素γ表現的流式細胞測量術曲線圖。

圖42顯示21t15-TGFR誘導的人類NK細胞針對K562細胞之細胞毒性。

圖43顯示例示性IL-7/TF/IL-15RαSu DNA構築體之示意圖。

圖44顯示例示性IL-21/TF/IL-15 DNA構築體之示意圖。

圖45顯示例示性IL-7/IL-15RαSu與IL-21/TF/IL-15 DNA構築體之間之相互作用的示意圖。

圖46顯示例示性IL-7/IL-15RαSu與IL-21/TF/IL-15融合蛋白之間相互作用產生IL-21/TF/IL-15:IL-7/IL-15RαSu複合物(21t15-7s)之示意圖。

圖47顯示藉由用21t15-7s +抗TF IgG1抗體刺激使原代自然殺手(NK)細胞擴增。

圖48顯示使用CD25 MFI及CD69 MFI作為NK細胞活化標記物測定

的擴增之原代NK細胞之活化情況。

圖49顯示擴增之NK細胞針對K562人類腫瘤細胞之細胞毒性活性，其中用21t15-7s +抗TF IgG1抗體刺激之NK細胞展示的K562細胞之比溶胞率大於未用21t15-7s +抗TF IgG1抗體刺激之NK細胞。

圖50顯示例示性IL-21/IL-15RαSu DNA構築體之示意圖。

圖51顯示例示性IL-7/TF/IL-15 DNA構築體之示意圖。

圖52顯示例示性IL-21/IL-15RαSu與IL-7/TF/IL-15 DNA構築體之間之相互作用的示意圖。

圖53顯示例示性IL-21/IL-15RαSu與IL-7/TF/IL-15融合蛋白之間相互作用產生IL-7/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu複合物(7t15-21s)之示意圖。

圖54以圖解形式顯示藉由用21t15-TGFR +抗TF IgG1抗體刺激引起之原代自然殺手(NK)細胞之活化及擴增。

圖55顯示抗TF IgG1抗體、7t15-21s及含有等量抗TF IgG1抗體及7t15-21s之複合物的尺寸排阻層析(SEC)圖譜。

圖56顯示自兩個不同供體之血液分離的人類NK細胞(2×10^6個細胞/毫升)之耗氧率(OCR)，以皮莫耳/分鐘為單位。

圖57顯示自兩個不同供體之血液分離的人類NK細胞(2×10^6個細胞/毫升)之細胞外酸化率(ECAR)，以mpH/min為單位。

圖58顯示7t15-16s21構築體之示意圖。

圖59顯示7t15-16s21構築體之另一示意圖。

圖60A及60B顯示7t15-16s21與CHO細胞表現之人類CD16b之結合相較於與對照蛋白質之結合的比較。

圖61A-61C係自ELISA實驗，使用針對IL-15、IL-21及IL-7之抗體偵

測7t15-16s21得到的結果。

圖62顯示用7t15-16s21或重組IL-15進行之32Dβ細胞增殖分析的結果。

圖63顯示含有7t15-16s21蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖64顯示7t15-16s21之分析型SEC圖譜。

圖65顯示TGFRt15-16s21構築體之示意圖。

圖66顯示TGFRt15-16s21構築體之另一示意圖。

圖67A及67B顯示TGFRt15-16S21及7t15-21s與CHO細胞表現之人類CD16b之結合親和力。圖67A顯示TGFRt15-16S21與CHO細胞表現之人類CD16b之結合親和力。圖67B顯示7t15-21s與CHO細胞表現之人類CD16b之結合親和力。

圖68顯示由TGFRt15-16s21及TGFR-Fc抑制TGFβ1之結果。

圖69顯示用TGFRt15-16s21或重組IL-15進行之32Dβ細胞增殖分析的結果。

圖70A-70C顯示使用ELISA，用相應抗體偵測TGFRt15-16s21中之IL-15、IL-21及TGFβRII的結果。

圖71顯示含有TGFRt15-16s21蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖72顯示TGFRt15-16s21之還原型SDS-PAGE分析的結果。

圖73顯示7t15-7s構築體之示意圖。

圖74顯示7t15-7s構築體之另一示意圖。

圖75顯示含有7t15-7s蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上

結合及溶離之後的層析圖譜。

圖76顯示使用ELISA偵測7t15-7s中之TF、IL-15及IL-7。

圖77顯示TGFRt15-TGFR構築體之示意圖。

圖78顯示TGFRt15-TGFR構築體之另一示意圖。

圖79顯示由TGFRt15-TGFR及TGFR-Fc抑制TGFβ1之結果。

圖80顯示用TGFRt15-TGFR或重組IL-15進行之32Dβ細胞增殖分析的結果。

圖81A及81B顯示使用ELISA，用相應抗體偵測TGFRt15-TGFR中之IL-15及TGFβRII的結果。

圖82係線圖，顯示含有TGFRt15-TGFR蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖83顯示TGFRt15-TGFR之分析型SEC圖譜。

圖84顯示在脫糖基化前後，如藉由還原型SDS-PAGE分析的TGFRt15-TGFR。

圖85A及85B顯示TGFRt15-TGFR治療及對照治療之小鼠中之脾重量及各免疫細胞類型之百分比。圖85A顯示用TGFRt15-TGFR相較於用PBS對照治療之小鼠的脾重量。圖85B顯示用TGFRt15-TGFR相較於用PBS對照治療之小鼠中$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比。

圖86A及86B顯示經過92小時在用TGFRt15-TGFR治療之小鼠中之脾重量及免疫刺激情況。圖86A顯示在治療後16、24、48、72及92小時，用TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量。圖86B顯示在治療後16、24、48、72及92小時，用TGFRt15-TGFR治療之小鼠中免疫細胞之百分比。

圖87A及87B顯示用TGFRt15-TGFR治療之小鼠中Ki67及顆粒酶B表

現隨時間之變化。

圖88顯示C57BL/6小鼠中TGFRt15-TGFR增強脾細胞之細胞毒性。

圖89顯示在胰臟癌小鼠模型中腫瘤尺寸響應於PBS治療、單獨化學療法、單獨TGFRt15-TGFR、或化學療法及TGFRt15-TGFR組合之變化。

圖90顯示自用TGFRt15-TGFR治療之小鼠分離的NK細胞之細胞毒性。

圖91顯示7t15-21s137L(較長形式)構築體之示意圖。

圖92顯示7t15-21s137L(較長形式)構築體之另一示意圖。

圖93係線圖，顯示含有7t15-21s137L(較長形式)蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖94顯示7t15-21s137L(較長形式)之分析型SEC圖譜。

圖95顯示7t15-21s137L(較短形式)與CD137L(4.1BBL)之結合。

圖96A-96C顯示用ELISA偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL15、IL21及IL7。 圖96A顯示用ELISA偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL15。 圖96B顯示用ELISA偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL21。 圖96C顯示用ELISA偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL7。

圖97顯示由CTLL-2細胞增殖分析得到的結果。

圖98顯示7t15-1s137L(較短形式)促進含有IL21R之B9細胞增殖的活性。

圖99顯示7t15-TGFR構築體之示意圖。

圖100顯示7t15-TGFR構築體之另一示意圖。

圖101顯示由7t15-TGFR及TGFR-Fc抑制TGFβ1之結果。

圖102A-102C顯示用ELISA偵測7t15-TGFR中之IL-15、TGFβRII及IL-7。

圖103顯示用7t15-TGFR或重組IL-15進行之32Dβ細胞增殖分析的結果。

圖104係線圖，顯示含有7t15-TGFR蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖105顯示在脫糖基化前後，如使用還原型SDS-PAGE分析的7t15-TGFR。

圖106顯示ELISA偵測7t15-TGFR蛋白質中之IL-7、IL-15及TGFβRII。

圖107A及107B顯示7t15-TGFR治療及對照治療之小鼠中之脾重量及各免疫細胞類型之百分比。圖107A顯示相較於PBS對照，用各種劑量之7t15-TGFR治療之小鼠中的脾重量。圖107B顯示相較於PBS對照，用各種劑量之7t15-TGFR治療之小鼠中$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比。

圖108A及108B顯示在C57BL/6小鼠中7t15-TGFR使$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中之CD44表現上調。

圖109A及109B顯示在C57BL/6小鼠中7t15-TGFR使$CD8^+$ T細胞及NK細胞中之Ki67表現及顆粒酶B表現上調。

圖110顯示C57BL/6小鼠中7t15-TGFR增強脾細胞之細胞毒性。

圖111顯示TGFRt15-21s137L構築體之示意圖。

圖112顯示TGFRt15-21s137L構築體之另一示意圖。

圖113係線圖，顯示含有TGFRt15-21s137L蛋白質之細胞培養物上清

液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖114顯示TGFRt15-TGFR21構築體之示意圖。

圖115顯示TGFRt15-TGFR21構築體之另一示意圖。

圖116係線圖，顯示含有TGFRt15-TGFR21蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。

圖117顯示在脫糖基化前後，如藉由還原型SDS-PAGE分析的TGFRt15-TGFR21。

圖118A及118B顯示使用ELISA偵測TGFRt15-TGFR21之組分。

圖119A及119B顯示對照治療及TGFRt15-TGFR21治療之小鼠的脾中存在之$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及自然殺手(NK)細胞之百分比及增殖情況。

圖120顯示用TGFRt15-TGFR21治療之小鼠的脾細胞中顆粒酶B表現上調。

圖121顯示C57BL/6小鼠中TGFRt15-TGFR21增強脾細胞之細胞毒性。

圖122顯示TGFRt15-TGFR16構築體之示意圖。

圖123顯示TGFRt15-TGFR16構築體之另一示意圖。

圖124顯示TGFRt15-TGFR137L構築體之示意圖。

圖125顯示TGFRt15-TGFR137L構築體之另一示意圖。

圖126顯示在用18t15-12s、18t15-12s16及7t15-21s刺激之後，淋巴細胞群之表面表型的變化。

圖127顯示在用18t15-12s刺激之後NK細胞中磷酸化STAT4及磷酸化STAT5水準增加。

圖128A-128C顯示飼餵西方飲食(Western diet)並用TGFRt15-TGFR治療之ApoE$^{-/-}$小鼠中Tregs、NK細胞及CD8^{+} T細胞之活體內刺激情況。

圖129A-129C顯示在用TGFRt15-TGFR治療後C57BL/6小鼠中的免疫刺激情況。

圖130A及130B顯示飼餵西方飲食並用TGFRt15-TGFR治療之ApoE$^{-/-}$小鼠中NK細胞及CD8^{+} T細胞增殖之活體內誘導。

圖131A及131B顯示在用TGFRt15-TGFR處理NK細胞後NK細胞之細胞毒性增強。

圖132A及132B顯示在用TGFRt15-TGFR處理NK細胞後NK細胞之ADCC活性增強。

圖133A-133H顯示在黑素瘤小鼠模型中TGFRt15-TGFR加抗TRP1抗體(TA99)與化學療法之組合的抗腫瘤活性。

圖134A-134C顯示TGFRt15-TGFR使ApoE$^{-/-}$小鼠中西方飲食誘發之高血糖症改善。

圖135顯示概述在用18t15-12s刺激並在rhIL15中培養之後NK細胞分化成細胞介素誘導之記憶樣NK細胞(CIML-NK細胞)之情況的細胞表面染色。

圖136顯示在用TGFRt15-TGFR治療後CD44hi記憶T細胞上調。

圖137顯示在用單鏈或多鏈嵌合多肽治療後因子X(FX)活化之圖。

圖138顯示在凝血酶原時間(PT)測試中具有不同濃度之依諾伐(Innovin)之緩衝液的凝結時間。

圖139顯示在PT分析中多鏈嵌合多肽之凝結時間。

圖140顯示在PT分析中當與32DB細胞混合時多鏈嵌合多肽之凝結時

間

圖141顯示在PT分析中當與人類PBMC混合時多鏈嵌合多肽之凝結時間。

圖142顯示7t15-21s137L(較長形式)及7t15-21s137L(較短形式)與CD137(4.1BB)之結合。

圖143A-143D顯示使用ELISA，藉由各別抗體偵測7t15-21s137L(較長形式)中之IL7、IL21、IL15及4.1BBL。

圖144顯示藉由含IL2Rαβγ之CTLL2細胞增殖分析評估的7t15-21s137L(較長形式)及7t15-21s137L(較短形式)之IL-15活性。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0033】 本申請案主張以下之優先權：2018年8月30日提交的美國專利申請案第62/724,969號；2019年3月12日提交的美國專利申請案第62/817,230號；2018年8月30日提交的美國專利申請案第62/725,043號；2018年8月30日提交的美國專利申請案第62/725,010號；2018年10月22日提交的美國專利申請案第62/749,007號；2018年10月17日提交的美國專利申請案第62/746,832號；2018年10月23日提交的美國專利申請案第62/749,506號；2019年3月12日提交的美國專利申請案第62/817,241號；2019年3月11日提交的美國專利申請案第62/816,683號；以及2019年7月31日提交的美國專利申請案第62/881,088號，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0034】 本文提供多鏈嵌合多肽，該等多鏈嵌合多肽包括：(a)第一嵌合多肽，其包括：(i)第一標靶結合性結構域、(ii)可溶性組織因子結構

域及(iii)一對親和力結構域之第一結構域；以及(b)第二嵌合多肽，其包括：(i)一對親和力結構域之第二結構域及(ii)第二標靶結合性結構域，其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。本文亦提供包括本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的組合物、編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸及包括編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸中之任一種的細胞。本文亦提供刺激免疫細胞之方法及治療有需要個體之方法，其包括使用本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種。本文亦提供製造本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的方法。

【0035】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實例中，該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽之總長度可各自獨立地為約50個胺基酸至約3000個胺基酸、約50個胺基酸至約2500個胺基酸、約50個胺基酸至約2000個胺基酸、約50個胺基酸至約1500個胺基酸、約50個胺基酸至約1000個胺基酸、約50個胺基酸至約950個胺基酸、約50個胺基酸至約900個胺基酸、約50個胺基酸至約850個胺基酸、約50個胺基酸至約800個胺基酸、約50個胺基酸至約750個胺基酸、約50個胺基酸至約700個胺基酸、約50個胺基酸至約650個胺基酸、約50個胺基酸至約600個胺基酸、約50個胺基酸至約550個胺基酸、約50個胺基酸至約500個胺基酸、約50個胺基酸至約480個胺基酸、約50個胺基酸至約460個胺基酸、約50個胺基酸至約440個胺基酸、約50個胺基酸至約420個胺基酸、約50個胺基酸至約400個胺基酸、約50個胺基酸至約380個胺基酸、約50個胺基酸至約360個胺基酸、約50個胺基酸至約340個胺基酸、約50個胺基酸至約320個胺基酸、約50個胺基酸至約300個胺基酸、約50個胺基酸至約280個胺基

酸、約50個胺基酸至約260個胺基酸、約50個胺基酸至約240個胺基酸、約50個胺基酸至約220個胺基酸、約50個胺基酸至約200個胺基酸、約50個胺基酸至約150個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、約100個胺基酸至約3000個胺基酸、約100個胺基酸至約2500個胺基酸、約100個胺基酸至約2000個胺基酸、約100個胺基酸至約1500個胺基酸、約100個胺基酸至約1000個胺基酸、約100個胺基酸至約950個胺基酸、約100個胺基酸至約900個胺基酸、約100個胺基酸至約850個胺基酸、約100個胺基酸至約800個胺基酸、約100個胺基酸至約750個胺基酸、約100個胺基酸至約700個胺基酸、約100個胺基酸至約650個胺基酸、約100個胺基酸至約600個胺基酸、約100個胺基酸至約550個胺基酸、約100個胺基酸至約500個胺基酸、約100個胺基酸至約480個胺基酸、約100個胺基酸至約460個胺基酸、約100個胺基酸至約440個胺基酸、約100個胺基酸至約420個胺基酸、約100個胺基酸至約400個胺基酸、約100個胺基酸至約380個胺基酸、約100個胺基酸至約360個胺基酸、約100個胺基酸至約340個胺基酸、約100個胺基酸至約320個胺基酸、約100個胺基酸至約300個胺基酸、約100個胺基酸至約280個胺基酸、約100個胺基酸至約260個胺基酸、約100個胺基酸至約240個胺基酸、約100個胺基酸至約220個胺基酸、約100個胺基酸至約200個胺基酸、約100個胺基酸至約150個胺基酸、約150個胺基酸至約3000個胺基酸、約150個胺基酸至約2500個胺基酸、約150個胺基酸至約2000個胺基酸、約150個胺基酸至約1500個胺基酸、約150個胺基酸至約1000個胺基酸、約150個胺基酸至約950個胺基酸、約150個胺基酸至約900個胺基酸、約150個胺基酸至約850個胺基酸、約150個胺基酸至約800個胺基酸、約150個胺基酸至約750個胺基

酸、約150個胺基酸至約700個胺基酸、約150個胺基酸至約650個胺基酸、約150個胺基酸至約600個胺基酸、約150個胺基酸至約550個胺基酸、約150個胺基酸至約500個胺基酸、約150個胺基酸至約480個胺基酸、約150個胺基酸至約460個胺基酸、約150個胺基酸至約440個胺基酸、約150個胺基酸至約420個胺基酸、約150個胺基酸至約400個胺基酸、約150個胺基酸至約380個胺基酸、約150個胺基酸至約360個胺基酸、約150個胺基酸至約340個胺基酸、約150個胺基酸至約320個胺基酸、約150個胺基酸至約300個胺基酸、約150個胺基酸至約280個胺基酸、約150個胺基酸至約260個胺基酸、約150個胺基酸至約240個胺基酸、約150個胺基酸至約220個胺基酸、約150個胺基酸至約200個胺基酸、約200個胺基酸至約3000個胺基酸、約200個胺基酸至約2500個胺基酸、約200個胺基酸至約2000個胺基酸、約200個胺基酸至約1500個胺基酸、約200個胺基酸至約1000個胺基酸、約200個胺基酸至約950個胺基酸、約200個胺基酸至約900個胺基酸、約200個胺基酸至約850個胺基酸、約200個胺基酸至約800個胺基酸、約200個胺基酸至約750個胺基酸、約200個胺基酸至約700個胺基酸、約200個胺基酸至約650個胺基酸、約200個胺基酸至約600個胺基酸、約200個胺基酸至約550個胺基酸、約200個胺基酸至約500個胺基酸、約200個胺基酸至約480個胺基酸、約200個胺基酸至約460個胺基酸、約200個胺基酸至約440個胺基酸、約200個胺基酸至約420個胺基酸、約200個胺基酸至約400個胺基酸、約200個胺基酸至約380個胺基酸、約200個胺基酸至約360個胺基酸、約200個胺基酸至約340個胺基酸、約200個胺基酸至約320個胺基酸、約200個胺基酸至約300個胺基酸、約200個胺基酸至約280個胺基

酸、約200個胺基酸至約260個胺基酸、約200個胺基酸至約240個胺基酸、約200個胺基酸至約220個胺基酸、約220個胺基酸至約3000個胺基酸、約220個胺基酸至約2500個胺基酸、約220個胺基酸至約2000個胺基酸、約220個胺基酸至約1500個胺基酸、約220個胺基酸至約1000個胺基酸、約220個胺基酸至約950個胺基酸、約220個胺基酸至約900個胺基酸、約220個胺基酸至約850個胺基酸、約220個胺基酸至約800個胺基酸、約220個胺基酸至約750個胺基酸、約220個胺基酸至約700個胺基酸、約220個胺基酸至約650個胺基酸、約220個胺基酸至約600個胺基酸、約220個胺基酸至約550個胺基酸、約220個胺基酸至約500個胺基酸、約220個胺基酸至約480個胺基酸、約220個胺基酸至約460個胺基酸、約220個胺基酸至約440個胺基酸、約220個胺基酸至約420個胺基酸、約220個胺基酸至約400個胺基酸、約220個胺基酸至約380個胺基酸、約220個胺基酸至約360個胺基酸、約220個胺基酸至約340個胺基酸、約220個胺基酸至約320個胺基酸、約220個胺基酸至約300個胺基酸、約220個胺基酸至約280個胺基酸、約220個胺基酸至約260個胺基酸、約220個胺基酸至約240個胺基酸、約240個胺基酸至約3000個胺基酸、約240個胺基酸至約2500個胺基酸、約240個胺基酸至約2000個胺基酸、約240個胺基酸至約1500個胺基酸、約240個胺基酸至約1000個胺基酸、約240個胺基酸至約950個胺基酸、約240個胺基酸至約900個胺基酸、約240個胺基酸至約850個胺基酸、約240個胺基酸至約800個胺基酸、約240個胺基酸至約750個胺基酸、約240個胺基酸至約700個胺基酸、約240個胺基酸至約650個胺基酸、約240個胺基酸至約600個胺基酸、約240個胺基酸至約550個胺基酸、約240個胺基酸至約500個胺基

酸、約240個胺基酸至約480個胺基酸、約240個胺基酸至約460個胺基酸、約240個胺基酸至約440個胺基酸、約240個胺基酸至約420個胺基酸、約240個胺基酸至約400個胺基酸、約240個胺基酸至約380個胺基酸、約240個胺基酸至約360個胺基酸、約240個胺基酸至約340個胺基酸、約240個胺基酸至約320個胺基酸、約240個胺基酸至約300個胺基酸、約240個胺基酸至約280個胺基酸、約240個胺基酸至約260個胺基酸、約260個胺基酸至約3000個胺基酸、約260個胺基酸至約2500個胺基酸、約260個胺基酸至約2000個胺基酸、約260個胺基酸至約1500個胺基酸、約260個胺基酸至約1000個胺基酸、約260個胺基酸至約950個胺基酸、約260個胺基酸至約900個胺基酸、約260個胺基酸至約850個胺基酸、約260個胺基酸至約800個胺基酸、約260個胺基酸至約750個胺基酸、約260個胺基酸至約700個胺基酸、約260個胺基酸至約650個胺基酸、約260個胺基酸至約600個胺基酸、約260個胺基酸至約550個胺基酸、約260個胺基酸至約500個胺基酸、約260個胺基酸至約480個胺基酸、約260個胺基酸至約460個胺基酸、約260個胺基酸至約440個胺基酸、約260個胺基酸至約420個胺基酸、約260個胺基酸至約400個胺基酸、約260個胺基酸至約380個胺基酸、約260個胺基酸至約360個胺基酸、約260個胺基酸至約340個胺基酸、約260個胺基酸至約320個胺基酸、約260個胺基酸至約300個胺基酸、約260個胺基酸至約280個胺基酸、約280個胺基酸至約3000個胺基酸、約280個胺基酸至約2500個胺基酸、約280個胺基酸至約2000個胺基酸、約280個胺基酸至約1500個胺基酸、約280個胺基酸至約1000個胺基酸、約280個胺基酸至約950個胺基酸、約280個胺基酸至約900個胺基酸、約280個胺基酸至約850個胺基

酸、約280個胺基酸至約800個胺基酸、約280個胺基酸至約750個胺基酸、約280個胺基酸至約700個胺基酸、約280個胺基酸至約650個胺基酸、約280個胺基酸至約600個胺基酸、約280個胺基酸至約550個胺基酸、約280個胺基酸至約500個胺基酸、約280個胺基酸至約480個胺基酸、約280個胺基酸至約460個胺基酸、約280個胺基酸至約440個胺基酸、約280個胺基酸至約420個胺基酸、約280個胺基酸至約400個胺基酸、約280個胺基酸至約380個胺基酸、約280個胺基酸至約360個胺基酸、約280個胺基酸至約340個胺基酸、約280個胺基酸至約320個胺基酸、約280個胺基酸至約300個胺基酸、約300個胺基酸至約3000個胺基酸、約300個胺基酸至約2500個胺基酸、約300個胺基酸至約2000個胺基酸、約300個胺基酸至約1500個胺基酸、約300個胺基酸至約1000個胺基酸、約300個胺基酸至約950個胺基酸、約300個胺基酸至約900個胺基酸、約300個胺基酸至約850個胺基酸、約300個胺基酸至約800個胺基酸、約300個胺基酸至約750個胺基酸、約300個胺基酸至約700個胺基酸、約300個胺基酸至約650個胺基酸、約300個胺基酸至約600個胺基酸、約300個胺基酸至約550個胺基酸、約300個胺基酸至約500個胺基酸、約300個胺基酸至約480個胺基酸、約300個胺基酸至約460個胺基酸、約300個胺基酸至約440個胺基酸、約300個胺基酸至約420個胺基酸、約300個胺基酸至約400個胺基酸、約300個胺基酸至約380個胺基酸、約300個胺基酸至約360個胺基酸、約300個胺基酸至約340個胺基酸、約300個胺基酸至約320個胺基酸、約320個胺基酸至約3000個胺基酸、約320個胺基酸至約2500個胺基酸、約320個胺基酸至約2000個胺基酸、約320個胺基酸至約1500個胺基酸、約320個胺基酸至約1000個胺基

酸、約320個胺基酸至約950個胺基酸、約320個胺基酸至約900個胺基酸、約320個胺基酸至約850個胺基酸、約320個胺基酸至約800個胺基酸、約320個胺基酸至約750個胺基酸、約320個胺基酸至約700個胺基酸、約320個胺基酸至約650個胺基酸、約320個胺基酸至約600個胺基酸、約320個胺基酸至約550個胺基酸、約320個胺基酸至約500個胺基酸、約320個胺基酸至約480個胺基酸、約320個胺基酸至約460個胺基酸、約320個胺基酸至約440個胺基酸、約320個胺基酸至約420個胺基酸、約320個胺基酸至約400個胺基酸、約320個胺基酸至約380個胺基酸、約320個胺基酸至約360個胺基酸、約320個胺基酸至約340個胺基酸、約340個胺基酸至約3000個胺基酸、約340個胺基酸至約2500個胺基酸、約340個胺基酸至約2000個胺基酸、約340個胺基酸至約1500個胺基酸、約340個胺基酸至約1000個胺基酸、約340個胺基酸至約950個胺基酸、約340個胺基酸至約900個胺基酸、約340個胺基酸至約850個胺基酸、約340個胺基酸至約800個胺基酸、約340個胺基酸至約750個胺基酸、約340個胺基酸至約700個胺基酸、約340個胺基酸至約650個胺基酸、約340個胺基酸至約600個胺基酸、約340個胺基酸至約550個胺基酸、約340個胺基酸至約500個胺基酸、約340個胺基酸至約480個胺基酸、約340個胺基酸至約460個胺基酸、約340個胺基酸至約440個胺基酸、約340個胺基酸至約420個胺基酸、約340個胺基酸至約400個胺基酸、約340個胺基酸至約380個胺基酸、約340個胺基酸至約360個胺基酸、約360個胺基酸至約3000個胺基酸、約360個胺基酸至約2500個胺基酸、約360個胺基酸至約2000個胺基酸、約360個胺基酸至約1500個胺基酸、約360個胺基酸至約1000個胺基酸、約360個胺基酸至約950個胺基

酸、約360個胺基酸至約900個胺基酸、約360個胺基酸至約850個胺基酸、約360個胺基酸至約800個胺基酸、約360個胺基酸至約750個胺基酸、約360個胺基酸至約700個胺基酸、約360個胺基酸至約650個胺基酸、約360個胺基酸至約600個胺基酸、約360個胺基酸至約550個胺基酸、約360個胺基酸至約500個胺基酸、約360個胺基酸至約480個胺基酸、約360個胺基酸至約460個胺基酸、約360個胺基酸至約440個胺基酸、約360個胺基酸至約420個胺基酸、約360個胺基酸至約400個胺基酸、約360個胺基酸至約380個胺基酸、約380個胺基酸至約3000個胺基酸、約380個胺基酸至約2500個胺基酸、約380個胺基酸至約2000個胺基酸、約380個胺基酸至約1500個胺基酸、約380個胺基酸至約1000個胺基酸、約380個胺基酸至約950個胺基酸、約380個胺基酸至約900個胺基酸、約380個胺基酸至約850個胺基酸、約380個胺基酸至約800個胺基酸、約380個胺基酸至約750個胺基酸、約380個胺基酸至約700個胺基酸、約380個胺基酸至約650個胺基酸、約380個胺基酸至約600個胺基酸、約380個胺基酸至約550個胺基酸、約380個胺基酸至約500個胺基酸、約380個胺基酸至約480個胺基酸、約380個胺基酸至約460個胺基酸、約380個胺基酸至約440個胺基酸、約380個胺基酸至約420個胺基酸、約380個胺基酸至約400個胺基酸、約400個胺基酸至約3000個胺基酸、約400個胺基酸至約2500個胺基酸、約400個胺基酸至約2000個胺基酸、約400個胺基酸至約1500個胺基酸、約400個胺基酸至約1000個胺基酸、約400個胺基酸至約950個胺基酸、約400個胺基酸至約900個胺基酸、約400個胺基酸至約850個胺基酸、約400個胺基酸至約800個胺基酸、約400個胺基酸至約750個胺基酸、約400個胺基酸至約700個胺基

酸、約400個胺基酸至約650個胺基酸、約400個胺基酸至約600個胺基酸、約400個胺基酸至約550個胺基酸、約400個胺基酸至約500個胺基酸、約400個胺基酸至約480個胺基酸、約400個胺基酸至約460個胺基酸、約400個胺基酸至約440個胺基酸、約400個胺基酸至約420個胺基酸、約420個胺基酸至約3000個胺基酸、約420個胺基酸至約2500個胺基酸、約420個胺基酸至約2000個胺基酸、約420個胺基酸至約1500個胺基酸、約420個胺基酸至約1000個胺基酸、約420個胺基酸至約950個胺基酸、約420個胺基酸至約900個胺基酸、約420個胺基酸至約850個胺基酸、約420個胺基酸至約800個胺基酸、約420個胺基酸至約750個胺基酸、約420個胺基酸至約700個胺基酸、約420個胺基酸至約650個胺基酸、約420個胺基酸至約600個胺基酸、約420個胺基酸至約550個胺基酸、約420個胺基酸至約500個胺基酸、約420個胺基酸至約480個胺基酸、約420個胺基酸至約460個胺基酸、約420個胺基酸至約440個胺基酸、約440個胺基酸至約3000個胺基酸、約440個胺基酸至約2500個胺基酸、約440個胺基酸至約2000個胺基酸、約440個胺基酸至約1500個胺基酸、約440個胺基酸至約1000個胺基酸、約440個胺基酸至約950個胺基酸、約440個胺基酸至約900個胺基酸、約440個胺基酸至約850個胺基酸、約440個胺基酸至約800個胺基酸、約440個胺基酸至約750個胺基酸、約440個胺基酸至約700個胺基酸、約440個胺基酸至約650個胺基酸、約440個胺基酸至約600個胺基酸、約440個胺基酸至約550個胺基酸、約440個胺基酸至約500個胺基酸、約440個胺基酸至約480個胺基酸、約440個胺基酸至約460個胺基酸、約460個胺基酸至約3000個胺基酸、約460個胺基酸至約2500個胺基酸、約460個胺基酸至約2000個胺基

酸、約460個胺基酸至約1500個胺基酸、約460個胺基酸至約1000個胺基酸、約460個胺基酸至約950個胺基酸、約460個胺基酸至約900個胺基酸、約460個胺基酸至約850個胺基酸、約460個胺基酸至約800個胺基酸、約460個胺基酸至約750個胺基酸、約460個胺基酸至約700個胺基酸、約460個胺基酸至約650個胺基酸、約460個胺基酸至約600個胺基酸、約460個胺基酸至約550個胺基酸、約460個胺基酸至約500個胺基酸、約460個胺基酸至約480個胺基酸、約480個胺基酸至約3000個胺基酸、約480個胺基酸至約2500個胺基酸、約480個胺基酸至約2000個胺基酸、約480個胺基酸至約1500個胺基酸、約480個胺基酸至約1000個胺基酸、約480個胺基酸至約950個胺基酸、約480個胺基酸至約900個胺基酸、約480個胺基酸至約850個胺基酸、約480個胺基酸至約800個胺基酸、約480個胺基酸至約750個胺基酸、約480個胺基酸至約700個胺基酸、約480個胺基酸至約650個胺基酸、約480個胺基酸至約600個胺基酸、約480個胺基酸至約550個胺基酸、約480個胺基酸至約500個胺基酸、約500個胺基酸至約3000個胺基酸、約500個胺基酸至約2500個胺基酸、約500個胺基酸至約2000個胺基酸、約500個胺基酸至約1500個胺基酸、約500個胺基酸至約1000個胺基酸、約500個胺基酸至約950個胺基酸、約500個胺基酸至約900個胺基酸、約500個胺基酸至約850個胺基酸、約500個胺基酸至約800個胺基酸、約500個胺基酸至約750個胺基酸、約500個胺基酸至約700個胺基酸、約500個胺基酸至約650個胺基酸、約500個胺基酸至約600個胺基酸、約500個胺基酸至約550個胺基酸、約550個胺基酸至約3000個胺基酸、約550個胺基酸至約2500個胺基酸、約550個胺基酸至約2000個胺基酸、約550個胺基酸至約1500個胺基

酸、約550個胺基酸至約1000個胺基酸、約550個胺基酸至約950個胺基酸、約550個胺基酸至約900個胺基酸、約550個胺基酸至約850個胺基酸、約550個胺基酸至約800個胺基酸、約550個胺基酸至約750個胺基酸、約550個胺基酸至約700個胺基酸、約550個胺基酸至約650個胺基酸、約550個胺基酸至約600個胺基酸、約600個胺基酸至約3000個胺基酸、約600個胺基酸至約2500個胺基酸、約600個胺基酸至約2000個胺基酸、約600個胺基酸至約1500個胺基酸、約600個胺基酸至約1000個胺基酸、約600個胺基酸至約950個胺基酸、約600個胺基酸至約900個胺基酸、約600個胺基酸至約850個胺基酸、約600個胺基酸至約800個胺基酸、約600個胺基酸至約750個胺基酸、約600個胺基酸至約700個胺基酸、約600個胺基酸至約650個胺基酸、約650個胺基酸至約3000個胺基酸、約650個胺基酸至約2500個胺基酸、約650個胺基酸至約2000個胺基酸、約650個胺基酸至約1500個胺基酸、約650個胺基酸至約1000個胺基酸、約650個胺基酸至約950個胺基酸、約650個胺基酸至約900個胺基酸、約650個胺基酸至約850個胺基酸、約650個胺基酸至約800個胺基酸、約650個胺基酸至約750個胺基酸、約650個胺基酸至約700個胺基酸、約700個胺基酸至約3000個胺基酸、約700個胺基酸至約2500個胺基酸、約700個胺基酸至約2000個胺基酸、約700個胺基酸至約1500個胺基酸、約700個胺基酸至約1000個胺基酸、約700個胺基酸至約950個胺基酸、約700個胺基酸至約900個胺基酸、約700個胺基酸至約850個胺基酸、約700個胺基酸至約800個胺基酸、約700個胺基酸至約750個胺基酸、約750個胺基酸至約3000個胺基酸、約750個胺基酸至約2500個胺基酸、約750個胺基酸至約2000個胺基酸、約750個胺基酸至約1500個胺基

酸、約750個胺基酸至約1000個胺基酸、約750個胺基酸至約950個胺基酸、約750個胺基酸至約900個胺基酸、約750個胺基酸至約850個胺基酸、約750個胺基酸至約800個胺基酸、約800個胺基酸至約3000個胺基酸、約800個胺基酸至約2500個胺基酸、約800個胺基酸至約2000個胺基酸、約800個胺基酸至約1500個胺基酸、約800個胺基酸至約1000個胺基酸、約800個胺基酸至約950個胺基酸、約800個胺基酸至約900個胺基酸、約800個胺基酸至約850個胺基酸、約850個胺基酸至約3000個胺基酸、約850個胺基酸至約2500個胺基酸、約850個胺基酸至約2000個胺基酸、約850個胺基酸至約1500個胺基酸、約850個胺基酸至約1000個胺基酸、約850個胺基酸至約950個胺基酸、約850個胺基酸至約900個胺基酸、約900個胺基酸至約3000個胺基酸、約900個胺基酸至約2500個胺基酸、約900個胺基酸至約2000個胺基酸、約900個胺基酸至約1500個胺基酸、約900個胺基酸至約1000個胺基酸、約900個胺基酸至約950個胺基酸、約950個胺基酸至約3000個胺基酸、約950個胺基酸至約2500個胺基酸、約950個胺基酸至約2000個胺基酸、約950個胺基酸至約1500個胺基酸、約950個胺基酸至約1000個胺基酸、約1000個胺基酸至約3000個胺基酸、約1000個胺基酸至約2500個胺基酸、約1000個胺基酸至約2000個胺基酸、約1000個胺基酸至約1500個胺基酸、約1500個胺基酸至約3000個胺基酸、約1500個胺基酸至約2500個胺基酸、約1500個胺基酸至約2000個胺基酸、約2000個胺基酸至約3000個胺基酸、約2000個胺基酸至約2500個胺基酸、或約2500個胺基酸至約3000個胺基酸。本文提供之例示性多鏈嵌合多肽的圖式描繪於圖1及2中。

【0036】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例

中，該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述之第一標靶結合性結構域中之任一個)與該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述之例示性第一標靶結合性結構域中之任一個)與該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)之間包含連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0037】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如本文所描述之例示性成對親和力結構域中之任一個的例示性第一結構域中之任一個)在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如本文所描述之例示性成對親和力結構域中之任一個的例示性第一結構域中之任一個)之間包含連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0038】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域(例如本文所描述之例示性成對親和力結構域中之任一個的例示性第二結構域中之任一個)與該第二標靶結合性結構域(例如本文所描述之例示性第二標靶結合性結構域中之任一個)

在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域(例如本文所描述之例示性成對親和力結構域中之任一個的例示性第二結構域中之任一個)與該第二標靶結合性結構域(例如本文所描述之例示性第二標靶結合性結構域中之任一個)之間包含連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0039】 此等嵌合多肽、核酸、載體、細胞及方法之非限制性態樣描述於下，且其可以任何組合(但不限於此)形式使用。此等嵌合多肽、核酸、載體、細胞及方法之額外態樣係此項技術中已知的。

【0040】

組織因子

人類組織因子係263個胺基酸之跨膜蛋白，其含有三個結構域：(1) 219個胺基酸之N末端細胞外結構域(殘基1-219)；(2) 22個胺基酸之跨膜結構域(殘基220-242)；及(3) 21個胺基酸之細胞質C末端尾(殘基242-263)((UniProtKB標識符編號：P13726)。細胞質尾含有在Ser253及Ser258處之兩個磷酸化位點，及在Cys245處之一個S-棕櫚醯化位點。未發現會影響組織因子凝血活性的細胞質結構域之缺失或突變。組織因子在該蛋白質之細胞內結構域中的Cys245處具有一個S-棕櫚醯化位點。Cys245位於細胞內結構域之胺基酸末端處且接近膜表面。組織因子跨膜結構域係由單次跨膜α-螺旋構成。

【0041】 由兩個III型纖維結合蛋白結構域構成的組織因子之細胞外結構域經由六個胺基酸之連接子連接至跨膜結構域。此連接子提供構形可

撓性以使組織因子細胞外結構域與其跨膜及細胞質結構域解偶合。各組織因子III型纖維結合蛋白模組係由兩個重疊之β摺疊構成，其中頂部摺疊結構域含有三個反向平行β-股且底部摺疊含有四個β-股。該等β-股係由在股βA與βB、βC與βD以及βE與βF之間之β-環連接，其等皆保留在該兩個模組之構形中。有三個短α-螺旋區段連接該等β-股。組織因子之特有特徵係在股β10與股β11之間具有17個胺基酸之β-髮夾，此並非纖維結合蛋白超家族之共有元件。N末端結構域亦在β6F與β7G之間含有12個胺基酸之環，該環不存在於C末端結構域中且為組織因子特有的。此類III型纖維結合蛋白結構域結構係免疫球蛋白樣蛋白質家族摺疊之特徵且保持在多種細胞外蛋白質中。

【0042】 酶原FVII一旦與組織結合形成活性組織因子-FVIIa複合物後，立即經限制性蛋白水解迅速地轉化成FVIIa。以約0.1 nM濃度(1%之血漿FVII)之酶形式循環的FVIIa亦可直接結合至組織因子。組織因子-FVIIa複合物上組織因子與FVIIa之間之變構相互作用大幅提高FVIIa之酶活性：使較小的顯色肽基受質之水解速率增加約20至100倍以及使天然大分子受質FIX及FX之活化速率增加近一百萬倍。與FVIIa活性位點在結合至組織因子時之變構活化一致，磷脂雙層上組織因子-FVIIa複合物之形成(亦即，當膜表面上磷脂醯基-L-絲胺酸暴露時)又以Ca^{2+}依賴性方式使FIX或FX活化速率再增加1,000倍。相對於游離FVIIa，組織因子-FVIIa-磷脂複合物使FX活化總體增加約一百萬倍，係凝血級聯中的一個重要調控點。

【0043】 FVII係由406個胺基酸殘基組成的約50 kDa之單鏈多肽，具有富含γ-羧基麩胺酸(GLA)之N末端結構域、兩個表皮生長因子樣結構

域(EGF1及EFG2)及C末端絲胺酸蛋白酶結構域。FVII藉由EGF2與蛋白酶結構域之間短連接子區域中Ile-^{154}-Arg^{152}鍵之特異性蛋白水解裂解而活化成FVIIa。此裂解使得輕鏈與重鏈藉由Cys^{135}及Cys^{262}之單個二硫鍵保持在一起。FVIIa經由其N末端GLA結構域以Ca^{2+}依賴性方式結合磷脂膜。芳族殘基堆疊及兩個EGF結構域緊鄰GLA結構域C末端。芳族殘基堆疊將GLA連接至結合單個Ca^{2+}離子之EGF1結構域。此Ca^{2+}-結合位點之佔據增加FVIIa醯胺水解活性及組織因子締合。該催化三聯體由His^{193}、Asp^{242}及Ser^{344}組成，且FVIIa蛋白酶結構域內單個Ca^{2+}離子之結合對於其催化活性至關重要。FVII蛋白水解活化成FVIIa使Ile^{153}處新形成之胺基末端釋放出來，使其向後摺疊並插入活化袋中，與Asp^{343}之羧酸根形成鹽橋，由此產生氧陰離子孔。此鹽橋之形成對於FVIIa活性至關重要。然而，氧陰離子孔之形成不是在蛋白水解活化時於游離FVIIa中發生。因此，FVIIa以血漿蛋白酶抑制劑識別不良之酶原樣狀態循環，使其以約90分鐘之半衰期循環。

【0044】 組織因子介導的FVIIa活性位點在膜表面上方定位對於使FVIIa朝向同源受質至關重要。游離FVIIa當結合至膜時呈現穩定、延伸之結構，且其活性位點定位於膜表面上方約80Å處。在FVIIa結合至組織因子後，FVa活性位點再定位成更接近膜約6Å。此調節可幫助FVIIa催化三聯體與標靶受質裂解位點之適當對準。使用缺少GLA結構域之FVIIa已顯示，該活性位點仍定位於膜上方類似距離處，展示組織因子能夠完全支持FVIIa活性位點定位，即使在無FVIIa-膜相互作用存在下亦然。額外資料顯示，組織因子支持完全FVIIa蛋白水解活性，只要該組織因子細胞外結構域以某種方式繫栓至膜表面即可。然而，使FVIIa活性位點升高至膜表

面上方超過80Å處將明顯減弱組織因子-FVIIa複合物活化FX之能力，但不會減小組織因子-FVIIa醯胺水解活性。

【0045】已使用丙胺酸掃描突變誘發評估組織因子細胞外結構域中特定胺基酸側鏈與FVIIa相互作用之作用(Gibbs等人, *Biochemistry* 33(47): 14003-14010, 1994；Schullek等人, *J Biol Chem* 269(30): 19399-19403, 1994)。丙胺酸取代鑑別出丙胺酸置換使對FVIIa結合之親和力降低5至10倍的有限數目個殘基位置。已發現大部分此等殘基側鏈充分暴露於晶體結構中之溶劑，與大分子配體相互作用一致。FVIIa配體結合位點位於在兩個模組之間之邊界處的廣大區域上。在C模組中，位於凸起之B-C環上的殘基Arg^{135}及Phe^{140}提供與FVIIa之獨立接觸。Leu^{133}位於指狀結構之底部處且包裝於兩個模組之間的間隙中。由此提供與由Lys^{20}、Thr^{60}、Asp^{58}及Ile^{22}組成之一大群重要結合殘基的連續性。Thr^{60}係唯一部分溶劑暴露的且可起到局部結構作用，而非與配體形成重要接觸。該結合位點延伸至涉及Glu^{24}及 Gln^{110}且潛在地涉及更遠殘基Val^{207}之模組間角的凹側上。結合區自Asp^{58}延伸至由Lys^{48}、Lys^{46}、Gln^{37}、Asp^{44}及Trp^{45}形成之凸表面區域上。Trp^{45}及Asp^{44}並不獨立地與FVIIa相互作用，指示在Trp^{45}位置處之突變作用可能反映此側鏈對於鄰近Asp^{44}及Gln^{37}側鏈局部堆積之結構重要性。相互作用區域進一步包括兩個表面暴露之芳族殘基Phe^{76}及Tyr^{78}，其形成N模組中疏水性簇之一部分。

【0046】已知的組織因子-FVIIa之生理受質係FVII、FIX及FX以及某些蛋白酶活化受體。突變分析已鑑別出多個殘基，該等殘基當突變時支持針對小肽基受質之完全FVIIa醯胺水解活性，但缺乏支持大分子受質(亦即，FVII、FIX及FX)活化之能力(Ruf等人, *J Biol Chem* 267(31): 22206-

22210, 1992；Ruf等人, *J Biol Chem* 267(9): 6375-6381, 1992；Huang等人, *J Biol Chem* 271(36): 21752-21757, 1996；Kirchhofer等人, *Biochemistry* 39(25): 7380-7387, 2000)。經顯示，在殘基159-165處之組織因子環區以及在此可撓性環中或附近之殘基對於組織因子-FVIIa複合物之蛋白水解活性至關重要。由此界定所提出的距FVIIa活性位點極遠之組織因子受質結合外在位點區域。甘胺酸殘基經體積略大之殘基丙胺酸取代使得組織因子-FVIIa蛋白水解活性明顯減小。由此表明，由甘胺酸引起之可撓性對於殘基159-165形成之環識別組織因子大分子受質至關重要。

【0047】已展示，殘基Lys^{165}及Lys^{166}對於受質識別及結合亦很重要。此等殘基中之任一個突變成丙胺酸均會使組織因子輔因子功能明顯降低。Lys^{165}與Lys^{166}彼此遠離，其中Lys^{165}指向大部分組織因子-FVIIa結構中之FVIIa，且Lys^{166}指入晶體結構中之受質結合外在位點區域中。在FVIIa之Lys^{165}與Gla^{35}之間形成推定的鹽橋將支持以下觀點：組織因子與FVIIa之GLA結構域相互作用將調節受質識別。此等結果表明，組織因子胞外域之C末端部分與FIX及FX中可能鄰近EGF1結構域的GLA結構域直接相互作用，且FVIIa GLA結構域之存在可直接地或間接地調節此等相互作用。

【0048】

可溶性組織因子結構域

在本文所描述之多肽、組合物或方法中之任一種的一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可為缺乏信號序列、跨膜結構域及細胞內結構域之野生型組織因子多肽。在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可為組織因子突變體，其中野生型組織因子多肽缺乏信號序列、跨膜結構域及該

細胞內結構域且已在所選胺基酸處進一步修飾。在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性人類組織因子結構域。在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性小鼠組織因子結構域。在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性大鼠組織因子結構域。可溶性人類組織因子結構域、小鼠可溶性組織因子結構域、大鼠可溶性組織因子結構域及突變型可溶性組織因子結構域之非限制性實例顯示於下。

【0049】 例示性可溶性人類組織因子結構域(SEQ ID NO: 1)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTD
TECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQ
PTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGK
KTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRE

【0050】 編碼可溶性人類組織因子結構域之例示性核酸(SEQ ID NO: 2)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACC
GTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCAC
CGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACC
TACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTC
CGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGA
CCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGT
GAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTT
CTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGG
AAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTT
TAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATC
CCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGG
GCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

【0051】 例示性突變型可溶性人類組織因子結構域(SEQ ID NO: 3)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFATALEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTT
DTECALTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNL
GQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVARNNTALSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSS
GKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEF
RE

【0052】 例示性突變型可溶性人類組織因子結構域(SEQ ID NO: 4)
SGTTNTVAAYNLTWKSTNFATALEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDAKSKCFYTTD
TECALTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLAENSPEFTPYLETNLG
QPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVARNNTALSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSG
KKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFR
E

【0053】 例示性可溶性小鼠組織因子結構域(SEQ ID NO: 5)
agipekafnltwistdfktilewqpkptnytytvqisdrsrnwknkcfstt
dtecdltdeivkdvtwayeakvlsvprrnsvhgdgdqlvihgeeppftnap
kflpyrdtnlgqpviqqfeqdgrklnvvvkdsltlvrkngtfltlrqvfgk
dlgyiityrkgsstgkktnitntnefsidveegvsycffvqamifsrktnq
nspgsstvcteqwksflge

【0054】 例示性可溶性大鼠組織因子結構域(SEQ ID NO: 6)
Agtppgkafnltwistdfktilewqpkptnytytvqisdrsrnwkykctgt
tdtecdltdeivkdvnwtyearvlsvpwrnsthgketlfgthgeeppftna
rkflpyrdtkigqpviqkyeqggtklkvtvkdsftlvrkngtfltlrqvfg
ndlgyiltyrkdsstgrktntthtneflidvekgvsycffaqavifsrktn
hkspesitkcteqwksvlge

【0055】 在一些實施例中，可溶性組織因子結構域可包括與SEQ ID NO: 1、3、4、5或6至少70%一致、至少72%一致、至少74%一致、至少76%一致、至少78%一致、至少80%一致、至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致之序列。在一些實施例中，可溶性組織因子結構域可包括SEQ ID NO: 1、3、4、5或6之序列，其具有一至二十個(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個)胺基酸自其N末端移

除及/或一至二十個(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個)胺基酸自其C末端移除。

【0056】 如此項技術中可瞭解，熟習此項技術者應理解，在不同哺乳動物物種之間保守之胺基酸的突變比較可能降低蛋白質之活性及/或結構穩定性，而在不同哺乳動物物種之間不保守之胺基酸的突變不大可能降低蛋白質之活性及/或結構穩定性。

【0057】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實例中，該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實例中，該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【0058】 在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性人類組織因子結構域。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性小鼠組織因子結構域。在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可為可溶性大鼠組織因子結構域。

【0059】 在一些實例中，該可溶性組織因子結構域不包括以下一或多個(例如二個、三個、四個、五個、六個或七個)：在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；對應於成熟野生型人類組織因子蛋白

質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。在一些實施例中，該突變型可溶性組織因子具有SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。

【0060】 在一些實例中，該可溶性組織因子結構域可由包括與SEQ ID NO: 2至少70%一致、至少72%一致、至少74%一致、至少76%一致、至少78%一致、至少80%一致、至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致之序列的核酸編碼。

【0061】 在一些實施例中，該可溶性組織因子結構域之總長度可為約20個胺基酸至約220個胺基酸、約20個胺基酸至約215個胺基酸、約20個胺基酸至約210個胺基酸、約20個胺基酸至約205個胺基酸、約20個胺基酸至約200個胺基酸、約20個胺基酸至約195個胺基酸、約20個胺基酸至約190個胺基酸、約20個胺基酸至約185個胺基酸、約20個胺基酸至約180個胺基酸、約20個胺基酸至約175個胺基酸、約20個胺基酸至約170個胺基酸、約20個胺基酸至約165個胺基酸、約20個胺基酸至約160個胺基酸、約20個胺基酸至約155個胺基酸、約20個胺基酸至約150個胺基酸、約20個胺基酸至約145個胺基酸、約20個胺基酸至約140個胺基酸、約20個胺基酸至約135個胺基酸、約20個胺基酸至約130個胺基酸、約20個胺基酸至約125個胺基酸、約20個胺基酸至約120個胺基酸、約20個胺基酸至約115個胺基酸、約20個胺基酸至約110個胺基酸、約20個胺基酸至約105個胺基酸、約20個胺基酸至約100個胺基酸、約20個胺基酸至約95個

胺基酸、約20個胺基酸至約90個胺基酸、約20個胺基酸至約85個胺基酸、約20個胺基酸至約80個胺基酸、約20個胺基酸至約75個胺基酸、約20個胺基酸至約70個胺基酸、約20個胺基酸至約60個胺基酸、約20個胺基酸至約50個胺基酸、約20個胺基酸至約40個胺基酸、約20個胺基酸至約30個胺基酸、約30個胺基酸至約220個胺基酸、約30個胺基酸至約215個胺基酸、約30個胺基酸至約210個胺基酸、約30個胺基酸至約205個胺基酸、約30個胺基酸至約200個胺基酸、約30個胺基酸至約195個胺基酸、約30個胺基酸至約190個胺基酸、約30個胺基酸至約185個胺基酸、約30個胺基酸至約180個胺基酸、約30個胺基酸至約175個胺基酸、約30個胺基酸至約170個胺基酸、約30個胺基酸至約165個胺基酸、約30個胺基酸至約160個胺基酸、約30個胺基酸至約155個胺基酸、約30個胺基酸至約150個胺基酸、約30個胺基酸至約145個胺基酸、約30個胺基酸至約140個胺基酸、約30個胺基酸至約135個胺基酸、約30個胺基酸至約130個胺基酸、約30個胺基酸至約125個胺基酸、約30個胺基酸至約120個胺基酸、約30個胺基酸至約115個胺基酸、約30個胺基酸至約110個胺基酸、約30個胺基酸至約105個胺基酸、約30個胺基酸至約100個胺基酸、約30個胺基酸至約95個胺基酸、約30個胺基酸至約90個胺基酸、約30個胺基酸至約85個胺基酸、約30個胺基酸至約80個胺基酸、約30個胺基酸至約75個胺基酸、約30個胺基酸至約70個胺基酸、約30個胺基酸至約60個胺基酸、約30個胺基酸至約50個胺基酸、約30個胺基酸至約40個胺基酸、約40個胺基酸至約220個胺基酸、約40個胺基酸至約215個胺基酸、約40個胺基酸至約210個胺基酸、約40個胺基酸至約205個胺基酸、約40個胺基酸至約200個胺基酸、約40個胺基酸至約195個胺基酸、約40個胺基酸

至約190個胺基酸、約40個胺基酸至約185個胺基酸、約40個胺基酸至約180個胺基酸、約40個胺基酸至約175個胺基酸、約40個胺基酸至約170個胺基酸、約40個胺基酸至約165個胺基酸、約40個胺基酸至約160個胺基酸、約40個胺基酸至約155個胺基酸、約40個胺基酸至約150個胺基酸、約40個胺基酸至約145個胺基酸、約40個胺基酸至約140個胺基酸、約40個胺基酸至約135個胺基酸、約40個胺基酸至約130個胺基酸、約40個胺基酸至約125個胺基酸、約40個胺基酸至約120個胺基酸、約40個胺基酸至約115個胺基酸、約40個胺基酸至約110個胺基酸、約40個胺基酸至約105個胺基酸、約40個胺基酸至約100個胺基酸、約40個胺基酸至約95個胺基酸、約40個胺基酸至約90個胺基酸、約40個胺基酸至約85個胺基酸、約40個胺基酸至約80個胺基酸、約40個胺基酸至約75個胺基酸、約40個胺基酸至約70個胺基酸、約40個胺基酸至約60個胺基酸、約40個胺基酸至約50個胺基酸、約50個胺基酸至約220個胺基酸、約50個胺基酸至約215個胺基酸、約50個胺基酸至約210個胺基酸、約50個胺基酸至約205個胺基酸、約50個胺基酸至約200個胺基酸、約50個胺基酸至約195個胺基酸、約50個胺基酸至約190個胺基酸、約50個胺基酸至約185個胺基酸、約50個胺基酸至約180個胺基酸、約50個胺基酸至約175個胺基酸、約50個胺基酸至約170個胺基酸、約50個胺基酸至約165個胺基酸、約50個胺基酸至約160個胺基酸、約50個胺基酸至約155個胺基酸、約50個胺基酸至約150個胺基酸、約50個胺基酸至約145個胺基酸、約50個胺基酸至約140個胺基酸、約50個胺基酸至約135個胺基酸、約50個胺基酸至約130個胺基酸、約50個胺基酸至約125個胺基酸、約50個胺基酸至約120個胺基酸、約50個胺基酸至約115個胺基酸、約50個胺基酸至約110個胺基

酸、約50個胺基酸至約105個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、約50個胺基酸至約95個胺基酸、約50個胺基酸至約90個胺基酸、約50個胺基酸至約85個胺基酸、約50個胺基酸至約80個胺基酸、約50個胺基酸至約75個胺基酸、約50個胺基酸至約70個胺基酸、約50個胺基酸至約60個胺基酸、約60個胺基酸至約220個胺基酸、約60個胺基酸至約215個胺基酸、約60個胺基酸至約210個胺基酸、約60個胺基酸至約205個胺基酸、約60個胺基酸至約200個胺基酸、約60個胺基酸至約195個胺基酸、約60個胺基酸至約190個胺基酸、約60個胺基酸至約185個胺基酸、約60個胺基酸至約180個胺基酸、約60個胺基酸至約175個胺基酸、約60個胺基酸至約170個胺基酸、約60個胺基酸至約165個胺基酸、約60個胺基酸至約160個胺基酸、約60個胺基酸至約155個胺基酸、約60個胺基酸至約150個胺基酸、約60個胺基酸至約145個胺基酸、約60個胺基酸至約140個胺基酸、約60個胺基酸至約135個胺基酸、約60個胺基酸至約130個胺基酸、約60個胺基酸至約125個胺基酸、約60個胺基酸至約120個胺基酸、約60個胺基酸至約115個胺基酸、約60個胺基酸至約110個胺基酸、約60個胺基酸至約105個胺基酸、約60個胺基酸至約100個胺基酸、約60個胺基酸至約95個胺基酸、約60個胺基酸至約90個胺基酸、約60個胺基酸至約85個胺基酸、約60個胺基酸至約80個胺基酸、約60個胺基酸至約75個胺基酸、約60個胺基酸至約70個胺基酸、約70個胺基酸至約220個胺基酸、約70個胺基酸至約215個胺基酸、約70個胺基酸至約210個胺基酸、約70個胺基酸至約205個胺基酸、約70個胺基酸至約200個胺基酸、約70個胺基酸至約195個胺基酸、約70個胺基酸至約190個胺基酸、約70個胺基酸至約185個胺基酸、約70個胺基酸至約180個胺基酸、約70個胺基酸

至約175個胺基酸、約70個胺基酸至約170個胺基酸、約70個胺基酸至約165個胺基酸、約70個胺基酸至約160個胺基酸、約70個胺基酸至約155個胺基酸、約70個胺基酸至約150個胺基酸、約70個胺基酸至約145個胺基酸、約70個胺基酸至約140個胺基酸、約70個胺基酸至約135個胺基酸、約70個胺基酸至約130個胺基酸、約70個胺基酸至約125個胺基酸、約70個胺基酸至約120個胺基酸、約70個胺基酸至約115個胺基酸、約70個胺基酸至約110個胺基酸、約70個胺基酸至約105個胺基酸、約70個胺基酸至約100個胺基酸、約70個胺基酸至約95個胺基酸、約70個胺基酸至約90個胺基酸、約70個胺基酸至約85個胺基酸、約70個胺基酸至約80個胺基酸、約80個胺基酸至約220個胺基酸、約80個胺基酸至約215個胺基酸、約80個胺基酸至約210個胺基酸、約80個胺基酸至約205個胺基酸、約80個胺基酸至約200個胺基酸、約80個胺基酸至約195個胺基酸、約80個胺基酸至約190個胺基酸、約80個胺基酸至約185個胺基酸、約80個胺基酸至約180個胺基酸、約80個胺基酸至約175個胺基酸、約80個胺基酸至約170個胺基酸、約80個胺基酸至約165個胺基酸、約80個胺基酸至約160個胺基酸、約80個胺基酸至約155個胺基酸、約80個胺基酸至約150個胺基酸、約80個胺基酸至約145個胺基酸、約80個胺基酸至約140個胺基酸、約80個胺基酸至約135個胺基酸、約80個胺基酸至約130個胺基酸、約80個胺基酸至約125個胺基酸、約80個胺基酸至約120個胺基酸、約80個胺基酸至約115個胺基酸、約80個胺基酸至約110個胺基酸、約80個胺基酸至約105個胺基酸、約80個胺基酸至約100個胺基酸、約80個胺基酸至約95個胺基酸、約80個胺基酸至約90個胺基酸、約90個胺基酸至約220個胺基酸、約90個胺基酸至約215個胺基酸、約90個胺基酸至約210個胺基

酸、約90個胺基酸至約205個胺基酸、約90個胺基酸至約200個胺基酸、約90個胺基酸至約195個胺基酸、約90個胺基酸至約190個胺基酸、約90個胺基酸至約185個胺基酸、約90個胺基酸至約180個胺基酸、約90個胺基酸至約175個胺基酸、約90個胺基酸至約170個胺基酸、約90個胺基酸至約165個胺基酸、約90個胺基酸至約160個胺基酸、約90個胺基酸至約155個胺基酸、約90個胺基酸至約150個胺基酸、約90個胺基酸至約145個胺基酸、約90個胺基酸至約140個胺基酸、約90個胺基酸至約135個胺基酸、約90個胺基酸至約130個胺基酸、約90個胺基酸至約125個胺基酸、約90個胺基酸至約120個胺基酸、約90個胺基酸至約115個胺基酸、約90個胺基酸至約110個胺基酸、約90個胺基酸至約105個胺基酸、約90個胺基酸至約100個胺基酸、約100個胺基酸至約220個胺基酸、約100個胺基酸至約215個胺基酸、約100個胺基酸至約210個胺基酸、約100個胺基酸至約205個胺基酸、約100個胺基酸至約200個胺基酸、約100個胺基酸至約195個胺基酸、約100個胺基酸至約190個胺基酸、約100個胺基酸至約185個胺基酸、約100個胺基酸至約180個胺基酸、約100個胺基酸至約175個胺基酸、約100個胺基酸至約170個胺基酸、約100個胺基酸至約165個胺基酸、約100個胺基酸至約160個胺基酸、約100個胺基酸至約155個胺基酸、約100個胺基酸至約150個胺基酸、約100個胺基酸至約145個胺基酸、約100個胺基酸至約140個胺基酸、約100個胺基酸至約135個胺基酸、約100個胺基酸至約130個胺基酸、約100個胺基酸至約125個胺基酸、約100個胺基酸至約120個胺基酸、約100個胺基酸至約115個胺基酸、約100個胺基酸至約110個胺基酸、約110個胺基酸至約220個胺基酸、約110個胺基酸至約215個胺基酸、約110個胺基酸至約210個胺基

酸、約110個胺基酸至約205個胺基酸、約110個胺基酸至約200個胺基酸、約110個胺基酸至約195個胺基酸、約110個胺基酸至約190個胺基酸、約110個胺基酸至約185個胺基酸、約110個胺基酸至約180個胺基酸、約110個胺基酸至約175個胺基酸、約110個胺基酸至約170個胺基酸、約110個胺基酸至約165個胺基酸、約110個胺基酸至約160個胺基酸、約110個胺基酸至約155個胺基酸、約110個胺基酸至約150個胺基酸、約110個胺基酸至約145個胺基酸、約110個胺基酸至約140個胺基酸、約110個胺基酸至約135個胺基酸、約110個胺基酸至約130個胺基酸、約110個胺基酸至約125個胺基酸、約110個胺基酸至約120個胺基酸、約110個胺基酸至約115個胺基酸、約115個胺基酸至約220個胺基酸、約115個胺基酸至約215個胺基酸、約115個胺基酸至約210個胺基酸、約115個胺基酸至約205個胺基酸、約115個胺基酸至約200個胺基酸、約115個胺基酸至約195個胺基酸、約115個胺基酸至約190個胺基酸、約115個胺基酸至約185個胺基酸、約115個胺基酸至約180個胺基酸、約115個胺基酸至約175個胺基酸、約115個胺基酸至約170個胺基酸、約115個胺基酸至約165個胺基酸、約115個胺基酸至約160個胺基酸、約115個胺基酸至約155個胺基酸、約115個胺基酸至約150個胺基酸、約115個胺基酸至約145個胺基酸、約115個胺基酸至約140個胺基酸、約115個胺基酸至約135個胺基酸、約115個胺基酸至約130個胺基酸、約115個胺基酸至約125個胺基酸、約115個胺基酸至約120個胺基酸、約120個胺基酸至約220個胺基酸、約120個胺基酸至約215個胺基酸、約120個胺基酸至約210個胺基酸、約120個胺基酸至約205個胺基酸、約120個胺基酸至約200個胺基酸、約120個胺基酸至約195個胺基

酸、約120個胺基酸至約190個胺基酸、約120個胺基酸至約185個胺基酸、約120個胺基酸至約180個胺基酸、約120個胺基酸至約175個胺基酸、約120個胺基酸至約170個胺基酸、約120個胺基酸至約165個胺基酸、約120個胺基酸至約160個胺基酸、約120個胺基酸至約155個胺基酸、約120個胺基酸至約150個胺基酸、約120個胺基酸至約145個胺基酸、約120個胺基酸至約140個胺基酸、約120個胺基酸至約135個胺基酸、約120個胺基酸至約130個胺基酸、約120個胺基酸至約125個胺基酸、約125個胺基酸至約220個胺基酸、約125個胺基酸至約215個胺基酸、約125個胺基酸至約210個胺基酸、約125個胺基酸至約205個胺基酸、約125個胺基酸至約200個胺基酸、約125個胺基酸至約195個胺基酸、約125個胺基酸至約190個胺基酸、約125個胺基酸至約185個胺基酸、約125個胺基酸至約180個胺基酸、約125個胺基酸至約175個胺基酸、約125個胺基酸至約170個胺基酸、約125個胺基酸至約165個胺基酸、約125個胺基酸至約160個胺基酸、約125個胺基酸至約155個胺基酸、約125個胺基酸至約150個胺基酸、約125個胺基酸至約145個胺基酸、約125個胺基酸至約140個胺基酸、約125個胺基酸至約135個胺基酸、約125個胺基酸至約130個胺基酸、約130個胺基酸至約220個胺基酸、約130個胺基酸至約215個胺基酸、約130個胺基酸至約210個胺基酸、約130個胺基酸至約205個胺基酸、約130個胺基酸至約200個胺基酸、約130個胺基酸至約195個胺基酸、約130個胺基酸至約190個胺基酸、約130個胺基酸至約185個胺基酸、約130個胺基酸至約180個胺基酸、約130個胺基酸至約175個胺基酸、約130個胺基酸至約170個胺基酸、約130個胺基酸至約165個胺基酸、約130個胺基酸至約160個胺基

酸、約130個胺基酸至約155個胺基酸、約130個胺基酸至約150個胺基酸、約130個胺基酸至約145個胺基酸、約130個胺基酸至約140個胺基酸、約130個胺基酸至約135個胺基酸、約135個胺基酸至約220個胺基酸、約135個胺基酸至約215個胺基酸、約135個胺基酸至約210個胺基酸、約135個胺基酸至約205個胺基酸、約135個胺基酸至約200個胺基酸、約135個胺基酸至約195個胺基酸、約135個胺基酸至約190個胺基酸、約135個胺基酸至約185個胺基酸、約135個胺基酸至約180個胺基酸、約135個胺基酸至約175個胺基酸、約135個胺基酸至約170個胺基酸、約135個胺基酸至約165個胺基酸、約135個胺基酸至約160個胺基酸、約135個胺基酸至約155個胺基酸、約135個胺基酸至約150個胺基酸、約135個胺基酸至約145個胺基酸、約135個胺基酸至約140個胺基酸、約140個胺基酸至約220個胺基酸、約140個胺基酸至約215個胺基酸、約140個胺基酸至約210個胺基酸、約140個胺基酸至約205個胺基酸、約140個胺基酸至約200個胺基酸、約140個胺基酸至約195個胺基酸、約140個胺基酸至約190個胺基酸、約140個胺基酸至約185個胺基酸、約140個胺基酸至約180個胺基酸、約140個胺基酸至約175個胺基酸、約140個胺基酸至約170個胺基酸、約140個胺基酸至約165個胺基酸、約140個胺基酸至約160個胺基酸、約140個胺基酸至約155個胺基酸、約140個胺基酸至約150個胺基酸、約140個胺基酸至約145個胺基酸、約145個胺基酸至約220個胺基酸、約145個胺基酸至約215個胺基酸、約145個胺基酸至約210個胺基酸、約145個胺基酸至約205個胺基酸、約145個胺基酸至約200個胺基酸、約145個胺基酸至約195個胺基酸、約145個胺基酸至約190個胺基酸、約145個胺基酸至約185個胺基酸、

酸、約145個胺基酸至約180個胺基酸、約145個胺基酸至約175個胺基酸、約145個胺基酸至約170個胺基酸、約145個胺基酸至約165個胺基酸、約145個胺基酸至約160個胺基酸、約145個胺基酸至約155個胺基酸、約145個胺基酸至約150個胺基酸、約150個胺基酸至約220個胺基酸、約150個胺基酸至約215個胺基酸、約150個胺基酸至約210個胺基酸、約150個胺基酸至約205個胺基酸、約150個胺基酸至約200個胺基酸、約150個胺基酸至約195個胺基酸、約150個胺基酸至約190個胺基酸、約150個胺基酸至約185個胺基酸、約150個胺基酸至約180個胺基酸、約150個胺基酸至約175個胺基酸、約150個胺基酸至約170個胺基酸、約150個胺基酸至約165個胺基酸、約150個胺基酸至約160個胺基酸、約150個胺基酸至約155個胺基酸、約155個胺基酸至約220個胺基酸、約155個胺基酸至約215個胺基酸、約155個胺基酸至約210個胺基酸、約155個胺基酸至約205個胺基酸、約155個胺基酸至約200個胺基酸、約155個胺基酸至約195個胺基酸、約155個胺基酸至約190個胺基酸、約155個胺基酸至約185個胺基酸、約155個胺基酸至約180個胺基酸、約155個胺基酸至約175個胺基酸、約155個胺基酸至約170個胺基酸、約155個胺基酸至約165個胺基酸、約155個胺基酸至約160個胺基酸、約160個胺基酸至約220個胺基酸、約160個胺基酸至約215個胺基酸、約160個胺基酸至約210個胺基酸、約160個胺基酸至約205個胺基酸、約160個胺基酸至約200個胺基酸、約160個胺基酸至約195個胺基酸、約160個胺基酸至約190個胺基酸、約160個胺基酸至約185個胺基酸、約160個胺基酸至約180個胺基酸、約160個胺基酸至約175個胺基酸、約160個胺基酸至約170個胺基酸、約160個胺基酸至約165個胺基酸

酸、約165個胺基酸至約220個胺基酸、約165個胺基酸至約215個胺基酸、約165個胺基酸至約210個胺基酸、約165個胺基酸至約205個胺基酸、約165個胺基酸至約200個胺基酸、約165個胺基酸至約195個胺基酸、約165個胺基酸至約190個胺基酸、約165個胺基酸至約185個胺基酸、約165個胺基酸至約180個胺基酸、約165個胺基酸至約175個胺基酸、約165個胺基酸至約170個胺基酸、約170個胺基酸至約220個胺基酸、約170個胺基酸至約215個胺基酸、約170個胺基酸至約210個胺基酸、約170個胺基酸至約205個胺基酸、約170個胺基酸至約200個胺基酸、約170個胺基酸至約195個胺基酸、約170個胺基酸至約190個胺基酸、約170個胺基酸至約185個胺基酸、約170個胺基酸至約180個胺基酸、約170個胺基酸至約175個胺基酸、約175個胺基酸至約220個胺基酸、約175個胺基酸至約215個胺基酸、約175個胺基酸至約210個胺基酸、約175個胺基酸至約205個胺基酸、約175個胺基酸至約200個胺基酸、約175個胺基酸至約195個胺基酸、約175個胺基酸至約190個胺基酸、約175個胺基酸至約185個胺基酸、約175個胺基酸至約180個胺基酸、約180個胺基酸至約220個胺基酸、約180個胺基酸至約215個胺基酸、約180個胺基酸至約210個胺基酸、約180個胺基酸至約205個胺基酸、約180個胺基酸至約200個胺基酸、約180個胺基酸至約195個胺基酸、約180個胺基酸至約190個胺基酸、約180個胺基酸至約185個胺基酸、約185個胺基酸至約220個胺基酸、約185個胺基酸至約215個胺基酸、約185個胺基酸至約210個胺基酸、約185個胺基酸至約205個胺基酸、約185個胺基酸至約200個胺基酸、約185個胺基酸至約195個胺基酸、約185個胺基酸至約190個胺基酸、約190個胺基酸至約220個胺基

酸、約190個胺基酸至約215個胺基酸、約190個胺基酸至約210個胺基酸、約190個胺基酸至約205個胺基酸、約190個胺基酸至約200個胺基酸、約190個胺基酸至約195個胺基酸、約195個胺基酸至約220個胺基酸、約195個胺基酸至約215個胺基酸、約195個胺基酸至約210個胺基酸、約195個胺基酸至約205個胺基酸、約195個胺基酸至約200個胺基酸、約200個胺基酸至約220個胺基酸、約200個胺基酸至約215個胺基酸、約200個胺基酸至約210個胺基酸、約200個胺基酸至約205個胺基酸、約205個胺基酸至約220個胺基酸、約205個胺基酸至約215個胺基酸、約205個胺基酸至約210個胺基酸、約210個胺基酸至約220個胺基酸、約210個胺基酸至約215個胺基酸、或約215個胺基酸至約220個胺基酸。

【0062】

連接子序列

在一些實施例中，連接子序列可為可撓性連接子序列。可使用連接子序列之非限制性實例描述於Klein等人, *Protein Engineering, Design & Selection* 27(10):325-330, 2014；Priyanka等人, *Protein Sci.* 22(2):153-167, 2013中。在一些實例中，該連接子序列係合成連接子序列。

【0063】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括一個、二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連接子序列(例如相同或不同連接子序列，例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括一個、二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連接子

序列(例如相同或不同連接子序列，例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0064】在一些實施例中，連接子序列之總長度可為1個胺基酸至約100個胺基酸、1個胺基酸至約90個胺基酸、1個胺基酸至約80個胺基酸、1個胺基酸至約70個胺基酸、1個胺基酸至約60個胺基酸、1個胺基酸至約50個胺基酸、1個胺基酸至約45個胺基酸、1個胺基酸至約40個胺基酸、1個胺基酸至約35個胺基酸、1個胺基酸至約30個胺基酸、1個胺基酸至約25個胺基酸、1個胺基酸至約24個胺基酸、1個胺基酸至約22個胺基酸、1個胺基酸至約20個胺基酸、1個胺基酸至約18個胺基酸、1個胺基酸至約16個胺基酸、1個胺基酸至約14個胺基酸、1個胺基酸至約12個胺基酸、1個胺基酸至約10個胺基酸、1個胺基酸至約8個胺基酸、1個胺基酸至約6個胺基酸、1個胺基酸至約4個胺基酸、約2個胺基酸至約100個胺基酸、約2個胺基酸至約90個胺基酸、約2個胺基酸至約80個胺基酸、約2個胺基酸至約70個胺基酸、約2個胺基酸至約60個胺基酸、約2個胺基酸至約50個胺基酸、約2個胺基酸至約45個胺基酸、約2個胺基酸至約40個胺基酸、約2個胺基酸至約35個胺基酸、約2個胺基酸至約30個胺基酸、約2個胺基酸至約25個胺基酸、約2個胺基酸至約24個胺基酸、約2個胺基酸至約22個胺基酸、約2個胺基酸至約20個胺基酸、約2個胺基酸至約18個胺基酸、約2個胺基酸至約16個胺基酸、約2個胺基酸至約14個胺基酸、約2個胺基酸至約12個胺基酸、約2個胺基酸至約10個胺基酸、約2個胺基酸至約8個胺基酸、約2個胺基酸至約6個胺基酸、約2個胺基酸至約4個胺基酸、約4個胺基酸至約100個胺基酸、約4個胺基酸至約90個胺基酸、約4個胺基酸至約80個胺基酸、約4個胺基酸至約70個胺基酸、約4個胺基酸

至約60個胺基酸、約4個胺基酸至約50個胺基酸、約4個胺基酸至約45個胺基酸、約4個胺基酸至約40個胺基酸、約4個胺基酸至約35個胺基酸、約4個胺基酸至約30個胺基酸、約4個胺基酸至約25個胺基酸、約4個胺基酸至約24個胺基酸、約4個胺基酸至約22個胺基酸、約4個胺基酸至約20個胺基酸、約4個胺基酸至約18個胺基酸、約4個胺基酸至約16個胺基酸、約4個胺基酸至約14個胺基酸、約4個胺基酸至約12個胺基酸、約4個胺基酸至約10個胺基酸、約4個胺基酸至約8個胺基酸、約4個胺基酸至約6個胺基酸、約6個胺基酸至約100個胺基酸、約6個胺基酸至約90個胺基酸、約6個胺基酸至約80個胺基酸、約6個胺基酸至約70個胺基酸、約6個胺基酸至約60個胺基酸、約6個胺基酸至約50個胺基酸、約6個胺基酸至約45個胺基酸、約6個胺基酸至約40個胺基酸、約6個胺基酸至約35個胺基酸、約6個胺基酸至約30個胺基酸、約6個胺基酸至約25個胺基酸、約6個胺基酸至約24個胺基酸、約6個胺基酸至約22個胺基酸、約6個胺基酸至約20個胺基酸、約6個胺基酸至約18個胺基酸、約6個胺基酸至約16個胺基酸、約6個胺基酸至約14個胺基酸、約6個胺基酸至約12個胺基酸、約6個胺基酸至約10個胺基酸、約6個胺基酸至約8個胺基酸、約8個胺基酸至約100個胺基酸、約8個胺基酸至約90個胺基酸、約8個胺基酸至約80個胺基酸、約8個胺基酸至約70個胺基酸、約8個胺基酸至約60個胺基酸、約8個胺基酸至約50個胺基酸、約8個胺基酸至約45個胺基酸、約8個胺基酸至約40個胺基酸、約8個胺基酸至約35個胺基酸、約8個胺基酸至約30個胺基酸、約8個胺基酸至約25個胺基酸、約8個胺基酸至約24個胺基酸、約8個胺基酸至約22個胺基酸、約8個胺基酸至約20個胺基酸、約8個胺基酸至約18個胺基酸、約8個胺基酸至約16個胺基酸、約8個胺基酸

至約14個胺基酸、約8個胺基酸至約12個胺基酸、約8個胺基酸至約10個胺基酸、約10個胺基酸至約100個胺基酸、約10個胺基酸至約90個胺基酸、約10個胺基酸至約80個胺基酸、約10個胺基酸至約70個胺基酸、約10個胺基酸至約60個胺基酸、約10個胺基酸至約50個胺基酸、約10個胺基酸至約45個胺基酸、約10個胺基酸至約40個胺基酸、約10個胺基酸至約35個胺基酸、約10個胺基酸至約30個胺基酸、約10個胺基酸至約25個胺基酸、約10個胺基酸至約24個胺基酸、約10個胺基酸至約22個胺基酸、約10個胺基酸至約20個胺基酸、約10個胺基酸至約18個胺基酸、約10個胺基酸至約16個胺基酸、約10個胺基酸至約14個胺基酸、約10個胺基酸至約12個胺基酸、約12個胺基酸至約100個胺基酸、約12個胺基酸至約90個胺基酸、約12個胺基酸至約80個胺基酸、約12個胺基酸至約70個胺基酸、約12個胺基酸至約60個胺基酸、約12個胺基酸至約50個胺基酸、約12個胺基酸至約45個胺基酸、約12個胺基酸至約40個胺基酸、約12個胺基酸至約35個胺基酸、約12個胺基酸至約30個胺基酸、約12個胺基酸至約25個胺基酸、約12個胺基酸至約24個胺基酸、約12個胺基酸至約22個胺基酸、約12個胺基酸至約20個胺基酸、約12個胺基酸至約18個胺基酸、約12個胺基酸至約16個胺基酸、約12個胺基酸至約14個胺基酸、約14個胺基酸至約100個胺基酸、約14個胺基酸至約90個胺基酸、約14個胺基酸至約80個胺基酸、約14個胺基酸至約70個胺基酸、約14個胺基酸至約60個胺基酸、約14個胺基酸至約50個胺基酸、約14個胺基酸至約45個胺基酸、約14個胺基酸至約40個胺基酸、約14個胺基酸至約35個胺基酸、約14個胺基酸至約30個胺基酸、約14個胺基酸至約25個胺基酸、約14個胺基酸至約24個胺基酸、約14個胺基酸至約22個胺基酸、約

14個胺基酸至約20個胺基酸、約14個胺基酸至約18個胺基酸、約14個胺基酸至約16個胺基酸、約16個胺基酸至約100個胺基酸、約16個胺基酸至約90個胺基酸、約16個胺基酸至約80個胺基酸、約16個胺基酸至約70個胺基酸、約16個胺基酸至約60個胺基酸、約16個胺基酸至約50個胺基酸、約16個胺基酸至約45個胺基酸、約16個胺基酸至約40個胺基酸、約16個胺基酸至約35個胺基酸、約16個胺基酸至約30個胺基酸、約16個胺基酸至約25個胺基酸、約16個胺基酸至約24個胺基酸、約16個胺基酸至約22個胺基酸、約16個胺基酸至約20個胺基酸、約16個胺基酸至約18個胺基酸、約18個胺基酸至約100個胺基酸、約18個胺基酸至約90個胺基酸、約18個胺基酸至約80個胺基酸、約18個胺基酸至約70個胺基酸、約18個胺基酸至約60個胺基酸、約18個胺基酸至約50個胺基酸、約18個胺基酸至約45個胺基酸、約18個胺基酸至約40個胺基酸、約18個胺基酸至約35個胺基酸、約18個胺基酸至約30個胺基酸、約18個胺基酸至約25個胺基酸、約18個胺基酸至約24個胺基酸、約18個胺基酸至約22個胺基酸、約18個胺基酸至約20個胺基酸、約20個胺基酸至約100個胺基酸、約20個胺基酸至約90個胺基酸、約20個胺基酸至約80個胺基酸、約20個胺基酸至約70個胺基酸、約20個胺基酸至約60個胺基酸、約20個胺基酸至約50個胺基酸、約20個胺基酸至約45個胺基酸、約20個胺基酸至約40個胺基酸、約20個胺基酸至約35個胺基酸、約20個胺基酸至約30個胺基酸、約20個胺基酸至約25個胺基酸、約20個胺基酸至約24個胺基酸、約20個胺基酸至約22個胺基酸、約22個胺基酸至約100個胺基酸、約22個胺基酸至約90個胺基酸、約22個胺基酸至約80個胺基酸、約22個胺基酸至約70個胺基酸、約22個胺基酸至約60個胺基酸、約22個胺基酸至約50個

胺基酸、約22個胺基酸至約45個胺基酸、約22個胺基酸至約40個胺基酸、約22個胺基酸至約35個胺基酸、約22個胺基酸至約30個胺基酸、約22個胺基酸至約25個胺基酸、約22個胺基酸至約24個胺基酸、約25個胺基酸至約100個胺基酸、約25個胺基酸至約90個胺基酸、約25個胺基酸至約80個胺基酸、約25個胺基酸至約70個胺基酸、約25個胺基酸至約60個胺基酸、約25個胺基酸至約50個胺基酸、約25個胺基酸至約45個胺基酸、約25個胺基酸至約40個胺基酸、約25個胺基酸至約35個胺基酸、約25個胺基酸至約30個胺基酸、約30個胺基酸至約100個胺基酸、約30個胺基酸至約90個胺基酸、約30個胺基酸至約80個胺基酸、約30個胺基酸至約70個胺基酸、約30個胺基酸至約60個胺基酸、約30個胺基酸至約50個胺基酸、約30個胺基酸至約45個胺基酸、約30個胺基酸至約40個胺基酸、約30個胺基酸至約35個胺基酸、約35個胺基酸至約100個胺基酸、約35個胺基酸至約90個胺基酸、約35個胺基酸至約80個胺基酸、約35個胺基酸至約70個胺基酸、約35個胺基酸至約60個胺基酸、約35個胺基酸至約50個胺基酸、約35個胺基酸至約45個胺基酸、約35個胺基酸至約40個胺基酸、約40個胺基酸至約100個胺基酸、約40個胺基酸至約90個胺基酸、約40個胺基酸至約80個胺基酸、約40個胺基酸至約70個胺基酸、約40個胺基酸至約60個胺基酸、約40個胺基酸至約50個胺基酸、約40個胺基酸至約45個胺基酸、約45個胺基酸至約100個胺基酸、約45個胺基酸至約90個胺基酸、約45個胺基酸至約80個胺基酸、約45個胺基酸至約70個胺基酸、約45個胺基酸至約60個胺基酸、約45個胺基酸至約50個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、約50個胺基酸至約90個胺基酸、約50個胺基酸至約80個胺基酸、約50個胺基酸至約70個胺基酸、約50個胺

基酸至約60個胺基酸、約60個胺基酸至約100個胺基酸、約60個胺基酸至約90個胺基酸、約60個胺基酸至約80個胺基酸、約60個胺基酸至約70個胺基酸、約70個胺基酸至約100個胺基酸、約70個胺基酸至約90個胺基酸、約70個胺基酸至約80個胺基酸、約80個胺基酸至約100個胺基酸、約80個胺基酸至約90個胺基酸、或約90個胺基酸至約100個胺基酸。

【0065】在一些實施例中，連接子富含甘胺酸(Gly或G)殘基。在一些實施例中，連接子富含絲胺酸(Ser或S)殘基。在一些實施例中，連接子富含甘胺酸及絲胺酸殘基。在一些實施例中，連接子具有一或多個甘胺酸-絲胺酸殘基對(GS)，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個或更多個GS對。在一些實施例中，連接子具有一或多個Gly-Gly-Gly-Ser(GGGS)序列，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個或更多個GGGS序列。在一些實施例中，連接子具有一或多個Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GGGGS)序列，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個或更多個GGGGS序列。在一些實施例中，連接子具有一或多個Gly-Gly-Ser-Gly (GGSG)序列，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個或更多個GGSG序列。

【0066】在一些實施例中，連接子序列可包含GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)或由其組成。在一些實施例中，連接子序列可以由包含以下或由以下組成之核酸編碼：GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT(SEQ ID NO: 8)。在一些實施例中，連接子序列可包含以下或由以下組成：GGGSGGGS(SEQ ID NO: 9)。

【0067】

標靶結合性結構域

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及/或該額外一或多個標靶結合性結構域可以為抗原結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性抗原結合性結構域中之任一個)、可溶性介白素或細胞介素蛋白質(例如本文所描述之例示性可溶性介白素蛋白質或可溶性細胞介素蛋白質中之任一種)及可溶性介白素或細胞介素受體(例如本文所描述之例示性可溶性介白素受體或可溶性細胞介素受體中之任一種)。

【0068】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性第一標靶結合性結構域中之任一個)、該第二標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性第二標靶結合性結構域中之任一個)及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個可各自獨立地特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3 (例如CD3α、CD3β、CD3δ、CD3 ε 及CD3γ中之一或多個)、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白(例如ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5及ULBP6)、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NK_P30之配體、

scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD28之受體。

【0069】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及/或該一或多個額外標靶結合性結構域可各自獨立具有以下胺基酸總數：約5個胺基酸至約1000個胺基酸、約5個胺基酸至約950個胺基酸、約5個胺基酸至約900個胺基酸、約5個胺基酸至約850個胺基酸、約5個胺基酸至約800個胺基酸、約5個胺基酸至約750個胺基酸、約5個胺基酸至約700個胺基酸、約5個胺基酸至約650個胺基酸、約5個胺基酸至約600個胺基酸、約5個胺基酸至約550個胺基酸、約5個胺基酸至約500個胺基酸、約5個胺基酸至約450個胺基酸、約5個胺基酸至約400個胺基酸、約5個胺基酸至約350個胺基酸、約5個胺基酸至約300個胺基酸、約5個胺基酸至約280個胺基酸、約5個胺基酸至約260個胺基酸、約5個胺基酸至約240個胺基酸、約5個胺基酸至約220個胺基酸、約5個胺基酸至約200個胺基酸、約5個胺基酸至約195個胺基酸、約5個胺基酸至約190個胺基酸、約5個胺基酸至約185個胺基酸、約5個胺基酸至約180個胺基酸、約5個胺基酸至約175個胺基酸、約5個胺基酸至約170個胺基酸、約5個胺基酸至約165個胺基酸、約5個胺基酸至約160個胺基酸、約5個胺基酸至約155個胺基酸、約5個胺基酸至約150個胺基酸、約5個胺基酸至約145個胺基酸、約5個胺基酸至

約140個胺基酸、約5個胺基酸至約135個胺基酸、約5個胺基酸至約130個胺基酸、約5個胺基酸至約125個胺基酸、約5個胺基酸至約120個胺基酸、約5個胺基酸至約115個胺基酸、約5個胺基酸至約110個胺基酸、約5個胺基酸至約105個胺基酸、約5個胺基酸至約100個胺基酸、約5個胺基酸至約95個胺基酸、約5個胺基酸至約90個胺基酸、約5個胺基酸至約85個胺基酸、約5個胺基酸至約80個胺基酸、約5個胺基酸至約75個胺基酸、約5個胺基酸至約70個胺基酸、約5個胺基酸至約65個胺基酸、約5個胺基酸至約60個胺基酸、約5個胺基酸至約55個胺基酸、約5個胺基酸至約50個胺基酸、約5個胺基酸至約45個胺基酸、約5個胺基酸至約40個胺基酸、約5個胺基酸至約35個胺基酸、約5個胺基酸至約30個胺基酸、約5個胺基酸至約25個胺基酸、約5個胺基酸至約20個胺基酸、約5個胺基酸至約15個胺基酸、約5個胺基酸至約10個胺基酸、約10個胺基酸至約1000個胺基酸、約10個胺基酸至約950個胺基酸、約10個胺基酸至約900個胺基酸、約10個胺基酸至約850個胺基酸、約10個胺基酸至約800個胺基酸、約10個胺基酸至約750個胺基酸、約10個胺基酸至約700個胺基酸、約10個胺基酸至約650個胺基酸、約10個胺基酸至約600個胺基酸、約10個胺基酸至約550個胺基酸、約10個胺基酸至約500個胺基酸、約10個胺基酸至約450個胺基酸、約10個胺基酸至約400個胺基酸、約10個胺基酸至約350個胺基酸、約10個胺基酸至約300個胺基酸、約10個胺基酸至約280個胺基酸、約10個胺基酸至約260個胺基酸、約10個胺基酸至約240個胺基酸、約10個胺基酸至約220個胺基酸、約10個胺基酸至約200個胺基酸、約10個胺基酸至約195個胺基酸、約10個胺基酸至約190個胺基酸、約10個胺基酸至約185個胺基酸、約10個胺基酸至約180個胺基酸、約10

個胺基酸至約175個胺基酸、約10個胺基酸至約170個胺基酸、約10個胺基酸至約165個胺基酸、約10個胺基酸至約160個胺基酸、約10個胺基酸至約155個胺基酸、約10個胺基酸至約150個胺基酸、約10個胺基酸至約145個胺基酸、約10個胺基酸至約140個胺基酸、約10個胺基酸至約135個胺基酸、約10個胺基酸至約130個胺基酸、約10個胺基酸至約125個胺基酸、約10個胺基酸至約120個胺基酸、約10個胺基酸至約115個胺基酸、約10個胺基酸至約110個胺基酸、約10個胺基酸至約105個胺基酸、約10個胺基酸至約100個胺基酸、約10個胺基酸至約95個胺基酸、約10個胺基酸至約90個胺基酸、約10個胺基酸至約85個胺基酸、約10個胺基酸至約80個胺基酸、約10個胺基酸至約75個胺基酸、約10個胺基酸至約70個胺基酸、約10個胺基酸至約65個胺基酸、約10個胺基酸至約60個胺基酸、約10個胺基酸至約55個胺基酸、約10個胺基酸至約50個胺基酸、約10個胺基酸至約45個胺基酸、約10個胺基酸至約40個胺基酸、約10個胺基酸至約35個胺基酸、約10個胺基酸至約30個胺基酸、約10個胺基酸至約25個胺基酸、約10個胺基酸至約20個胺基酸、約10個胺基酸至約15個胺基酸、約15個胺基酸至約1000個胺基酸、約15個胺基酸至約950個胺基酸、約15個胺基酸至約900個胺基酸、約15個胺基酸至約850個胺基酸、約15個胺基酸至約800個胺基酸、約15個胺基酸至約750個胺基酸、約15個胺基酸至約700個胺基酸、約15個胺基酸至約650個胺基酸、約15個胺基酸至約600個胺基酸、約15個胺基酸至約550個胺基酸、約15個胺基酸至約500個胺基酸、約15個胺基酸至約450個胺基酸、約15個胺基酸至約400個胺基酸、約15個胺基酸至約350個胺基酸、約15個胺基酸至約300個胺基酸、約15個胺基酸至約280個胺基酸、約15個胺基酸至約260個胺基酸、

約15個胺基酸至約240個胺基酸、約15個胺基酸至約220個胺基酸、約15個胺基酸至約200個胺基酸、約15個胺基酸至約195個胺基酸、約15個胺基酸至約190個胺基酸、約15個胺基酸至約185個胺基酸、約15個胺基酸至約180個胺基酸、約15個胺基酸至約175個胺基酸、約15個胺基酸至約170個胺基酸、約15個胺基酸至約165個胺基酸、約15個胺基酸至約160個胺基酸、約15個胺基酸至約155個胺基酸、約15個胺基酸至約150個胺基酸、約15個胺基酸至約145個胺基酸、約15個胺基酸至約140個胺基酸、約15個胺基酸至約135個胺基酸、約15個胺基酸至約130個胺基酸、約15個胺基酸至約125個胺基酸、約15個胺基酸至約120個胺基酸、約15個胺基酸至約115個胺基酸、約15個胺基酸至約110個胺基酸、約15個胺基酸至約105個胺基酸、約15個胺基酸至約100個胺基酸、約15個胺基酸至約95個胺基酸、約15個胺基酸至約90個胺基酸、約15個胺基酸至約85個胺基酸、約15個胺基酸至約80個胺基酸、約15個胺基酸至約75個胺基酸、約15個胺基酸至約70個胺基酸、約15個胺基酸至約65個胺基酸、約15個胺基酸至約60個胺基酸、約15個胺基酸至約55個胺基酸、約15個胺基酸至約50個胺基酸、約15個胺基酸至約45個胺基酸、約15個胺基酸至約40個胺基酸、約15個胺基酸至約35個胺基酸、約15個胺基酸至約30個胺基酸、約15個胺基酸至約25個胺基酸、約15個胺基酸至約20個胺基酸、約20個胺基酸至約1000個胺基酸、約20個胺基酸至約950個胺基酸、約20個胺基酸至約900個胺基酸、約20個胺基酸至約850個胺基酸、約20個胺基酸至約800個胺基酸、約20個胺基酸至約750個胺基酸、約20個胺基酸至約700個胺基酸、約20個胺基酸至約650個胺基酸、約20個胺基酸至約600個胺基酸、約20個胺基酸至約550個胺基酸、約20個胺基酸至約500個胺

基酸、約20個胺基酸至約450個胺基酸、約20個胺基酸至約400個胺基酸、約20個胺基酸至約350個胺基酸、約20個胺基酸至約300個胺基酸、約20個胺基酸至約280個胺基酸、約20個胺基酸至約260個胺基酸、約20個胺基酸至約240個胺基酸、約20個胺基酸至約220個胺基酸、約20個胺基酸至約200個胺基酸、約20個胺基酸至約195個胺基酸、約20個胺基酸至約190個胺基酸、約20個胺基酸至約185個胺基酸、約20個胺基酸至約180個胺基酸、約20個胺基酸至約175個胺基酸、約20個胺基酸至約170個胺基酸、約20個胺基酸至約165個胺基酸、約20個胺基酸至約160個胺基酸、約20個胺基酸至約155個胺基酸、約20個胺基酸至約150個胺基酸、約20個胺基酸至約145個胺基酸、約20個胺基酸至約140個胺基酸、約20個胺基酸至約135個胺基酸、約20個胺基酸至約130個胺基酸、約20個胺基酸至約125個胺基酸、約20個胺基酸至約120個胺基酸、約20個胺基酸至約115個胺基酸、約20個胺基酸至約110個胺基酸、約20個胺基酸至約105個胺基酸、約20個胺基酸至約100個胺基酸、約20個胺基酸至約95個胺基酸、約20個胺基酸至約90個胺基酸、約20個胺基酸至約85個胺基酸、約20個胺基酸至約80個胺基酸、約20個胺基酸至約75個胺基酸、約20個胺基酸至約70個胺基酸、約20個胺基酸至約65個胺基酸、約20個胺基酸至約60個胺基酸、約20個胺基酸至約55個胺基酸、約20個胺基酸至約50個胺基酸、約20個胺基酸至約45個胺基酸、約20個胺基酸至約40個胺基酸、約20個胺基酸至約35個胺基酸、約20個胺基酸至約30個胺基酸、約20個胺基酸至約25個胺基酸、約25個胺基酸至約1000個胺基酸、約25個胺基酸至約950個胺基酸、約25個胺基酸至約900個胺基酸、約25個胺基酸至約850個胺基酸、約25個胺基酸至約800個胺基酸、約25個胺

基酸至約750個胺基酸、約25個胺基酸至約700個胺基酸、約25個胺基酸至約650個胺基酸、約25個胺基酸至約600個胺基酸、約25個胺基酸至約550個胺基酸、約25個胺基酸至約500個胺基酸、約25個胺基酸至約450個胺基酸、約25個胺基酸至約400個胺基酸、約25個胺基酸至約350個胺基酸、約25個胺基酸至約300個胺基酸、約25個胺基酸至約280個胺基酸、約25個胺基酸至約260個胺基酸、約25個胺基酸至約240個胺基酸、約25個胺基酸至約220個胺基酸、約25個胺基酸至約200個胺基酸、約25個胺基酸至約195個胺基酸、約25個胺基酸至約190個胺基酸、約25個胺基酸至約185個胺基酸、約25個胺基酸至約180個胺基酸、約25個胺基酸至約175個胺基酸、約25個胺基酸至約170個胺基酸、約25個胺基酸至約165個胺基酸、約25個胺基酸至約160個胺基酸、約25個胺基酸至約155個胺基酸、約25個胺基酸至約150個胺基酸、約25個胺基酸至約145個胺基酸、約25個胺基酸至約140個胺基酸、約25個胺基酸至約135個胺基酸、約25個胺基酸至約130個胺基酸、約25個胺基酸至約125個胺基酸、約25個胺基酸至約120個胺基酸、約25個胺基酸至約115個胺基酸、約25個胺基酸至約110個胺基酸、約25個胺基酸至約105個胺基酸、約25個胺基酸至約100個胺基酸、約25個胺基酸至約95個胺基酸、約25個胺基酸至約90個胺基酸、約25個胺基酸至約85個胺基酸、約25個胺基酸至約80個胺基酸、約25個胺基酸至約75個胺基酸、約25個胺基酸至約70個胺基酸、約25個胺基酸至約65個胺基酸、約25個胺基酸至約60個胺基酸、約25個胺基酸至約55個胺基酸、約25個胺基酸至約50個胺基酸、約25個胺基酸至約45個胺基酸、約25個胺基酸至約40個胺基酸、約25個胺基酸至約35個胺基酸、約25個胺基酸至約30個胺基酸、約30個胺基酸至約1000個胺基酸、

約30個胺基酸至約950個胺基酸、約30個胺基酸至約900個胺基酸、約30個胺基酸至約850個胺基酸、約30個胺基酸至約800個胺基酸、約30個胺基酸至約750個胺基酸、約30個胺基酸至約700個胺基酸、約30個胺基酸至約650個胺基酸、約30個胺基酸至約600個胺基酸、約30個胺基酸至約550個胺基酸、約30個胺基酸至約500個胺基酸、約30個胺基酸至約450個胺基酸、約30個胺基酸至約400個胺基酸、約30個胺基酸至約350個胺基酸、約30個胺基酸至約300個胺基酸、約30個胺基酸至約280個胺基酸、約30個胺基酸至約260個胺基酸、約30個胺基酸至約240個胺基酸、約30個胺基酸至約220個胺基酸、約30個胺基酸至約200個胺基酸、約30個胺基酸至約195個胺基酸、約30個胺基酸至約190個胺基酸、約30個胺基酸至約185個胺基酸、約30個胺基酸至約180個胺基酸、約30個胺基酸至約175個胺基酸、約30個胺基酸至約170個胺基酸、約30個胺基酸至約165個胺基酸、約30個胺基酸至約160個胺基酸、約30個胺基酸至約155個胺基酸、約30個胺基酸至約150個胺基酸、約30個胺基酸至約145個胺基酸、約30個胺基酸至約140個胺基酸、約30個胺基酸至約135個胺基酸、約30個胺基酸至約130個胺基酸、約30個胺基酸至約125個胺基酸、約30個胺基酸至約120個胺基酸、約30個胺基酸至約115個胺基酸、約30個胺基酸至約110個胺基酸、約30個胺基酸至約105個胺基酸、約30個胺基酸至約100個胺基酸、約30個胺基酸至約95個胺基酸、約30個胺基酸至約90個胺基酸、約30個胺基酸至約85個胺基酸、約30個胺基酸至約80個胺基酸、約30個胺基酸至約75個胺基酸、約30個胺基酸至約70個胺基酸、約30個胺基酸至約65個胺基酸、約30個胺基酸至約60個胺基酸、約30個胺基酸至約55個胺基酸、約30個胺基酸至約50個胺基酸、約30個胺基酸至約45

個胺基酸、約30個胺基酸至約40個胺基酸、約30個胺基酸至約35個胺基酸、約35個胺基酸至約1000個胺基酸、約35個胺基酸至約950個胺基酸、約35個胺基酸至約900個胺基酸、約35個胺基酸至約850個胺基酸、約35個胺基酸至約800個胺基酸、約35個胺基酸至約750個胺基酸、約35個胺基酸至約700個胺基酸、約35個胺基酸至約650個胺基酸、約35個胺基酸至約600個胺基酸、約35個胺基酸至約550個胺基酸、約35個胺基酸至約500個胺基酸、約35個胺基酸至約450個胺基酸、約35個胺基酸至約400個胺基酸、約35個胺基酸至約350個胺基酸、約35個胺基酸至約300個胺基酸、約35個胺基酸至約280個胺基酸、約35個胺基酸至約260個胺基酸、約35個胺基酸至約240個胺基酸、約35個胺基酸至約220個胺基酸、約35個胺基酸至約200個胺基酸、約35個胺基酸至約195個胺基酸、約35個胺基酸至約190個胺基酸、約35個胺基酸至約185個胺基酸、約35個胺基酸至約180個胺基酸、約35個胺基酸至約175個胺基酸、約35個胺基酸至約170個胺基酸、約35個胺基酸至約165個胺基酸、約35個胺基酸至約160個胺基酸、約35個胺基酸至約155個胺基酸、約35個胺基酸至約150個胺基酸、約35個胺基酸至約145個胺基酸、約35個胺基酸至約140個胺基酸、約35個胺基酸至約135個胺基酸、約35個胺基酸至約130個胺基酸、約35個胺基酸至約125個胺基酸、約35個胺基酸至約120個胺基酸、約35個胺基酸至約115個胺基酸、約35個胺基酸至約110個胺基酸、約35個胺基酸至約105個胺基酸、約35個胺基酸至約100個胺基酸、約35個胺基酸至約95個胺基酸、約35個胺基酸至約90個胺基酸、約35個胺基酸至約85個胺基酸、約35個胺基酸至約80個胺基酸、約35個胺基酸至約75個胺基酸、約35個胺基酸至約70個胺基酸、約35個胺基酸至約65個胺基酸、約35個

胺基酸至約60個胺基酸、約35個胺基酸至約55個胺基酸、約35個胺基酸至約50個胺基酸、約35個胺基酸至約45個胺基酸、約35個胺基酸至約40個胺基酸、約40個胺基酸至約1000個胺基酸、約40個胺基酸至約950個胺基酸、約40個胺基酸至約900個胺基酸、約40個胺基酸至約850個胺基酸、約40個胺基酸至約800個胺基酸、約40個胺基酸至約750個胺基酸、約40個胺基酸至約700個胺基酸、約40個胺基酸至約650個胺基酸、約40個胺基酸至約600個胺基酸、約40個胺基酸至約550個胺基酸、約40個胺基酸至約500個胺基酸、約40個胺基酸至約450個胺基酸、約40個胺基酸至約400個胺基酸、約40個胺基酸至約350個胺基酸、約40個胺基酸至約300個胺基酸、約40個胺基酸至約280個胺基酸、約40個胺基酸至約260個胺基酸、約40個胺基酸至約240個胺基酸、約40個胺基酸至約220個胺基酸、約40個胺基酸至約200個胺基酸、約40個胺基酸至約195個胺基酸、約40個胺基酸至約190個胺基酸、約40個胺基酸至約185個胺基酸、約40個胺基酸至約180個胺基酸、約40個胺基酸至約175個胺基酸、約40個胺基酸至約170個胺基酸、約40個胺基酸至約165個胺基酸、約40個胺基酸至約160個胺基酸、約40個胺基酸至約155個胺基酸、約40個胺基酸至約150個胺基酸、約40個胺基酸至約145個胺基酸、約40個胺基酸至約140個胺基酸、約40個胺基酸至約135個胺基酸、約40個胺基酸至約130個胺基酸、約40個胺基酸至約125個胺基酸、約40個胺基酸至約120個胺基酸、約40個胺基酸至約115個胺基酸、約40個胺基酸至約110個胺基酸、約40個胺基酸至約105個胺基酸、約40個胺基酸至約100個胺基酸、約40個胺基酸至約95個胺基酸、約40個胺基酸至約90個胺基酸、約40個胺基酸至約85個胺基酸、約40個胺基酸至約80個胺基酸、約40個胺基酸至約75個

胺基酸、約40個胺基酸至約70個胺基酸、約40個胺基酸至約65個胺基酸、約40個胺基酸至約60個胺基酸、約40個胺基酸至約55個胺基酸、約40個胺基酸至約50個胺基酸、約40個胺基酸至約45個胺基酸、約45個胺基酸至約1000個胺基酸、約45個胺基酸至約950個胺基酸、約45個胺基酸至約900個胺基酸、約45個胺基酸至約850個胺基酸、約45個胺基酸至約800個胺基酸、約45個胺基酸至約750個胺基酸、約45個胺基酸至約700個胺基酸、約45個胺基酸至約650個胺基酸、約45個胺基酸至約600個胺基酸、約45個胺基酸至約550個胺基酸、約45個胺基酸至約500個胺基酸、約45個胺基酸至約450個胺基酸、約45個胺基酸至約400個胺基酸、約45個胺基酸至約350個胺基酸、約45個胺基酸至約300個胺基酸、約45個胺基酸至約280個胺基酸、約45個胺基酸至約260個胺基酸、約45個胺基酸至約240個胺基酸、約45個胺基酸至約220個胺基酸、約45個胺基酸至約200個胺基酸、約45個胺基酸至約195個胺基酸、約45個胺基酸至約190個胺基酸、約45個胺基酸至約185個胺基酸、約45個胺基酸至約180個胺基酸、約45個胺基酸至約175個胺基酸、約45個胺基酸至約170個胺基酸、約45個胺基酸至約165個胺基酸、約45個胺基酸至約160個胺基酸、約45個胺基酸至約155個胺基酸、約45個胺基酸至約150個胺基酸、約45個胺基酸至約145個胺基酸、約45個胺基酸至約140個胺基酸、約45個胺基酸至約135個胺基酸、約45個胺基酸至約130個胺基酸、約45個胺基酸至約125個胺基酸、約45個胺基酸至約120個胺基酸、約45個胺基酸至約115個胺基酸、約45個胺基酸至約110個胺基酸、約45個胺基酸至約105個胺基酸、約45個胺基酸至約100個胺基酸、約45個胺基酸至約95個胺基酸、約45個胺基酸至約90個胺基酸、約45個胺基酸至約85個胺基酸、約45個胺

基酸至約80個胺基酸、約45個胺基酸至約75個胺基酸、約45個胺基酸至約70個胺基酸、約45個胺基酸至約65個胺基酸、約45個胺基酸至約60個胺基酸、約45個胺基酸至約55個胺基酸、約45個胺基酸至約50個胺基酸、約50個胺基酸至約1000個胺基酸、約50個胺基酸至約950個胺基酸、約50個胺基酸至約900個胺基酸、約50個胺基酸至約850個胺基酸、約50個胺基酸至約800個胺基酸、約50個胺基酸至約750個胺基酸、約50個胺基酸至約700個胺基酸、約50個胺基酸至約650個胺基酸、約50個胺基酸至約600個胺基酸、約50個胺基酸至約550個胺基酸、約50個胺基酸至約500個胺基酸、約50個胺基酸至約450個胺基酸、約50個胺基酸至約400個胺基酸、約50個胺基酸至約350個胺基酸、約50個胺基酸至約300個胺基酸、約50個胺基酸至約280個胺基酸、約50個胺基酸至約260個胺基酸、約50個胺基酸至約240個胺基酸、約50個胺基酸至約220個胺基酸、約50個胺基酸至約200個胺基酸、約50個胺基酸至約195個胺基酸、約50個胺基酸至約190個胺基酸、約50個胺基酸至約185個胺基酸、約50個胺基酸至約180個胺基酸、約50個胺基酸至約175個胺基酸、約50個胺基酸至約170個胺基酸、約50個胺基酸至約165個胺基酸、約50個胺基酸至約160個胺基酸、約50個胺基酸至約155個胺基酸、約50個胺基酸至約150個胺基酸、約50個胺基酸至約145個胺基酸、約50個胺基酸至約140個胺基酸、約50個胺基酸至約135個胺基酸、約50個胺基酸至約130個胺基酸、約50個胺基酸至約125個胺基酸、約50個胺基酸至約120個胺基酸、約50個胺基酸至約115個胺基酸、約50個胺基酸至約110個胺基酸、約50個胺基酸至約105個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、約50個胺基酸至約95個胺基酸、約50個胺基酸至約90個胺基酸、約50個胺基酸至約85個胺

基酸、約50個胺基酸至約80個胺基酸、約50個胺基酸至約75個胺基酸、約50個胺基酸至約70個胺基酸、約50個胺基酸至約65個胺基酸、約50個胺基酸至約60個胺基酸、約50個胺基酸至約55個胺基酸、約55個胺基酸至約1000個胺基酸、約55個胺基酸至約950個胺基酸、約55個胺基酸至約900個胺基酸、約55個胺基酸至約850個胺基酸、約55個胺基酸至約800個胺基酸、約55個胺基酸至約750個胺基酸、約55個胺基酸至約700個胺基酸、約55個胺基酸至約650個胺基酸、約55個胺基酸至約600個胺基酸、約55個胺基酸至約550個胺基酸、約55個胺基酸至約500個胺基酸、約55個胺基酸至約450個胺基酸、約55個胺基酸至約400個胺基酸、約55個胺基酸至約350個胺基酸、約55個胺基酸至約300個胺基酸、約55個胺基酸至約280個胺基酸、約55個胺基酸至約260個胺基酸、約55個胺基酸至約240個胺基酸、約55個胺基酸至約220個胺基酸、約55個胺基酸至約200個胺基酸、約55個胺基酸至約195個胺基酸、約55個胺基酸至約190個胺基酸、約55個胺基酸至約185個胺基酸、約55個胺基酸至約180個胺基酸、約55個胺基酸至約175個胺基酸、約55個胺基酸至約170個胺基酸、約55個胺基酸至約165個胺基酸、約55個胺基酸至約160個胺基酸、約55個胺基酸至約155個胺基酸、約55個胺基酸至約150個胺基酸、約55個胺基酸至約145個胺基酸、約55個胺基酸至約140個胺基酸、約55個胺基酸至約135個胺基酸、約55個胺基酸至約130個胺基酸、約55個胺基酸至約125個胺基酸、約55個胺基酸至約120個胺基酸、約55個胺基酸至約115個胺基酸、約55個胺基酸至約110個胺基酸、約55個胺基酸至約105個胺基酸、約55個胺基酸至約100個胺基酸、約55個胺基酸至約95個胺基酸、約55個胺基酸至約90個胺基酸、約55個胺基酸至約85個胺基酸、約55個胺基酸

至約80個胺基酸、約55個胺基酸至約75個胺基酸、約55個胺基酸至約70個胺基酸、約55個胺基酸至約65個胺基酸、約55個胺基酸至約60個胺基酸、約60個胺基酸至約1000個胺基酸、約60個胺基酸至約950個胺基酸、約60個胺基酸至約900個胺基酸、約60個胺基酸至約850個胺基酸、約60個胺基酸至約800個胺基酸、約60個胺基酸至約750個胺基酸、約60個胺基酸至約700個胺基酸、約60個胺基酸至約650個胺基酸、約60個胺基酸至約600個胺基酸、約60個胺基酸至約550個胺基酸、約60個胺基酸至約500個胺基酸、約60個胺基酸至約450個胺基酸、約60個胺基酸至約400個胺基酸、約60個胺基酸至約350個胺基酸、約60個胺基酸至約300個胺基酸、約60個胺基酸至約280個胺基酸、約60個胺基酸至約260個胺基酸、約60個胺基酸至約240個胺基酸、約60個胺基酸至約220個胺基酸、約60個胺基酸至約200個胺基酸、約60個胺基酸至約195個胺基酸、約60個胺基酸至約190個胺基酸、約60個胺基酸至約185個胺基酸、約60個胺基酸至約180個胺基酸、約60個胺基酸至約175個胺基酸、約60個胺基酸至約170個胺基酸、約60個胺基酸至約165個胺基酸、約60個胺基酸至約160個胺基酸、約60個胺基酸至約155個胺基酸、約60個胺基酸至約150個胺基酸、約60個胺基酸至約145個胺基酸、約60個胺基酸至約140個胺基酸、約60個胺基酸至約135個胺基酸、約60個胺基酸至約130個胺基酸、約60個胺基酸至約125個胺基酸、約60個胺基酸至約120個胺基酸、約60個胺基酸至約115個胺基酸、約60個胺基酸至約110個胺基酸、約60個胺基酸至約105個胺基酸、約60個胺基酸至約100個胺基酸、約60個胺基酸至約95個胺基酸、約60個胺基酸至約90個胺基酸、約60個胺基酸至約85個胺基酸、約60個胺基酸至約80個胺基酸、約60個胺基酸至約75個胺基酸、

約60個胺基酸至約70個胺基酸、約60個胺基酸至約65個胺基酸、約65個胺基酸至約1000個胺基酸、約65個胺基酸至約950個胺基酸、約65個胺基酸至約900個胺基酸、約65個胺基酸至約850個胺基酸、約65個胺基酸至約800個胺基酸、約65個胺基酸至約750個胺基酸、約65個胺基酸至約700個胺基酸、約65個胺基酸至約650個胺基酸、約65個胺基酸至約600個胺基酸、約65個胺基酸至約550個胺基酸、約65個胺基酸至約500個胺基酸、約65個胺基酸至約450個胺基酸、約65個胺基酸至約400個胺基酸、約65個胺基酸至約350個胺基酸、約65個胺基酸至約300個胺基酸、約65個胺基酸至約280個胺基酸、約65個胺基酸至約260個胺基酸、約65個胺基酸至約240個胺基酸、約65個胺基酸至約220個胺基酸、約65個胺基酸至約200個胺基酸、約65個胺基酸至約195個胺基酸、約65個胺基酸至約190個胺基酸、約65個胺基酸至約185個胺基酸、約65個胺基酸至約180個胺基酸、約65個胺基酸至約175個胺基酸、約65個胺基酸至約170個胺基酸、約65個胺基酸至約165個胺基酸、約65個胺基酸至約160個胺基酸、約65個胺基酸至約155個胺基酸、約65個胺基酸至約150個胺基酸、約65個胺基酸至約145個胺基酸、約65個胺基酸至約140個胺基酸、約65個胺基酸至約135個胺基酸、約65個胺基酸至約130個胺基酸、約65個胺基酸至約125個胺基酸、約65個胺基酸至約120個胺基酸、約65個胺基酸至約115個胺基酸、約65個胺基酸至約110個胺基酸、約65個胺基酸至約105個胺基酸、約65個胺基酸至約100個胺基酸、約65個胺基酸至約95個胺基酸、約65個胺基酸至約90個胺基酸、約65個胺基酸至約85個胺基酸、約65個胺基酸至約80個胺基酸、約65個胺基酸至約75個胺基酸、約65個胺基酸至約70個胺基酸、約70個胺基酸至約1000個胺基酸、約70個胺基酸

至約950個胺基酸、約70個胺基酸至約900個胺基酸、約70個胺基酸至約850個胺基酸、約70個胺基酸至約800個胺基酸、約70個胺基酸至約750個胺基酸、約70個胺基酸至約700個胺基酸、約70個胺基酸至約650個胺基酸、約70個胺基酸至約600個胺基酸、約70個胺基酸至約550個胺基酸、約70個胺基酸至約500個胺基酸、約70個胺基酸至約450個胺基酸、約70個胺基酸至約400個胺基酸、約70個胺基酸至約350個胺基酸、約70個胺基酸至約300個胺基酸、約70個胺基酸至約280個胺基酸、約70個胺基酸至約260個胺基酸、約70個胺基酸至約240個胺基酸、約70個胺基酸至約220個胺基酸、約70個胺基酸至約200個胺基酸、約70個胺基酸至約195個胺基酸、約70個胺基酸至約190個胺基酸、約70個胺基酸至約185個胺基酸、約70個胺基酸至約180個胺基酸、約70個胺基酸至約175個胺基酸、約70個胺基酸至約170個胺基酸、約70個胺基酸至約165個胺基酸、約70個胺基酸至約160個胺基酸、約70個胺基酸至約155個胺基酸、約70個胺基酸至約150個胺基酸、約70個胺基酸至約145個胺基酸、約70個胺基酸至約140個胺基酸、約70個胺基酸至約135個胺基酸、約70個胺基酸至約130個胺基酸、約70個胺基酸至約125個胺基酸、約70個胺基酸至約120個胺基酸、約70個胺基酸至約115個胺基酸、約70個胺基酸至約110個胺基酸、約70個胺基酸至約105個胺基酸、約70個胺基酸至約100個胺基酸、約70個胺基酸至約95個胺基酸、約70個胺基酸至約90個胺基酸、約70個胺基酸至約85個胺基酸、約70個胺基酸至約80個胺基酸、約70個胺基酸至約75個胺基酸、約75個胺基酸至約1000個胺基酸、約75個胺基酸至約950個胺基酸、約75個胺基酸至約900個胺基酸、約75個胺基酸至約850個胺基酸、約75個胺基酸至約800個胺基酸、約75個胺基酸至約750個胺基

酸、約75個胺基酸至約700個胺基酸、約75個胺基酸至約650個胺基酸、約75個胺基酸至約600個胺基酸、約75個胺基酸至約550個胺基酸、約75個胺基酸至約500個胺基酸、約75個胺基酸至約450個胺基酸、約75個胺基酸至約400個胺基酸、約75個胺基酸至約350個胺基酸、約75個胺基酸至約300個胺基酸、約75個胺基酸至約280個胺基酸、約75個胺基酸至約260個胺基酸、約75個胺基酸至約240個胺基酸、約75個胺基酸至約220個胺基酸、約75個胺基酸至約200個胺基酸、約75個胺基酸至約195個胺基酸、約75個胺基酸至約190個胺基酸、約75個胺基酸至約185個胺基酸、約75個胺基酸至約180個胺基酸、約75個胺基酸至約175個胺基酸、約75個胺基酸至約170個胺基酸、約75個胺基酸至約165個胺基酸、約75個胺基酸至約160個胺基酸、約75個胺基酸至約155個胺基酸、約75個胺基酸至約150個胺基酸、約75個胺基酸至約145個胺基酸、約75個胺基酸至約140個胺基酸、約75個胺基酸至約135個胺基酸、約75個胺基酸至約130個胺基酸、約75個胺基酸至約125個胺基酸、約75個胺基酸至約120個胺基酸、約75個胺基酸至約115個胺基酸、約75個胺基酸至約110個胺基酸、約75個胺基酸至約105個胺基酸、約75個胺基酸至約100個胺基酸、約75個胺基酸至約95個胺基酸、約75個胺基酸至約90個胺基酸、約75個胺基酸至約85個胺基酸、約75個胺基酸至約80個胺基酸、約80個胺基酸至約1000個胺基酸、約80個胺基酸至約950個胺基酸、約80個胺基酸至約900個胺基酸、約80個胺基酸至約850個胺基酸、約80個胺基酸至約800個胺基酸、約80個胺基酸至約750個胺基酸、約80個胺基酸至約700個胺基酸、約80個胺基酸至約650個胺基酸、約80個胺基酸至約600個胺基酸、約80個胺基酸至約550個胺基酸、約80個胺基酸至約500個胺基酸、約80

個胺基酸至約450個胺基酸、約80個胺基酸至約400個胺基酸、約80個胺基酸至約350個胺基酸、約80個胺基酸至約300個胺基酸、約80個胺基酸至約280個胺基酸、約80個胺基酸至約260個胺基酸、約80個胺基酸至約240個胺基酸、約80個胺基酸至約220個胺基酸、約80個胺基酸至約200個胺基酸、約80個胺基酸至約195個胺基酸、約80個胺基酸至約190個胺基酸、約80個胺基酸至約185個胺基酸、約80個胺基酸至約180個胺基酸、約80個胺基酸至約175個胺基酸、約80個胺基酸至約170個胺基酸、約80個胺基酸至約165個胺基酸、約80個胺基酸至約160個胺基酸、約80個胺基酸至約155個胺基酸、約80個胺基酸至約150個胺基酸、約80個胺基酸至約145個胺基酸、約80個胺基酸至約140個胺基酸、約80個胺基酸至約135個胺基酸、約80個胺基酸至約130個胺基酸、約80個胺基酸至約125個胺基酸、約80個胺基酸至約120個胺基酸、約80個胺基酸至約115個胺基酸、約80個胺基酸至約110個胺基酸、約80個胺基酸至約105個胺基酸、約80個胺基酸至約100個胺基酸、約80個胺基酸至約95個胺基酸、約80個胺基酸至約90個胺基酸、約80個胺基酸至約85個胺基酸、約85個胺基酸至約1000個胺基酸、約85個胺基酸至約950個胺基酸、約85個胺基酸至約900個胺基酸、約85個胺基酸至約850個胺基酸、約85個胺基酸至約800個胺基酸、約85個胺基酸至約750個胺基酸、約85個胺基酸至約700個胺基酸、約85個胺基酸至約650個胺基酸、約85個胺基酸至約600個胺基酸、約85個胺基酸至約550個胺基酸、約85個胺基酸至約500個胺基酸、約85個胺基酸至約450個胺基酸、約85個胺基酸至約400個胺基酸、約85個胺基酸至約350個胺基酸、約85個胺基酸至約300個胺基酸、約85個胺基酸至約280個胺基酸、約85個胺基酸至約260個胺基酸、約85個胺基酸至約

240個胺基酸、約85個胺基酸至約220個胺基酸、約85個胺基酸至約200個胺基酸、約85個胺基酸至約195個胺基酸、約85個胺基酸至約190個胺基酸、約85個胺基酸至約185個胺基酸、約85個胺基酸至約180個胺基酸、約85個胺基酸至約175個胺基酸、約85個胺基酸至約170個胺基酸、約85個胺基酸至約165個胺基酸、約85個胺基酸至約160個胺基酸、約85個胺基酸至約155個胺基酸、約85個胺基酸至約150個胺基酸、約85個胺基酸至約145個胺基酸、約85個胺基酸至約140個胺基酸、約85個胺基酸至約135個胺基酸、約85個胺基酸至約130個胺基酸、約85個胺基酸至約125個胺基酸、約85個胺基酸至約120個胺基酸、約85個胺基酸至約115個胺基酸、約85個胺基酸至約110個胺基酸、約85個胺基酸至約105個胺基酸、約85個胺基酸至約100個胺基酸、約85個胺基酸至約95個胺基酸、約85個胺基酸至約90個胺基酸、約90個胺基酸至約1000個胺基酸、約90個胺基酸至約950個胺基酸、約90個胺基酸至約900個胺基酸、約90個胺基酸至約850個胺基酸、約90個胺基酸至約800個胺基酸、約90個胺基酸至約750個胺基酸、約90個胺基酸至約700個胺基酸、約90個胺基酸至約650個胺基酸、約90個胺基酸至約600個胺基酸、約90個胺基酸至約550個胺基酸、約90個胺基酸至約500個胺基酸、約90個胺基酸至約450個胺基酸、約90個胺基酸至約400個胺基酸、約90個胺基酸至約350個胺基酸、約90個胺基酸至約300個胺基酸、約90個胺基酸至約280個胺基酸、約90個胺基酸至約260個胺基酸、約90個胺基酸至約240個胺基酸、約90個胺基酸至約220個胺基酸、約90個胺基酸至約200個胺基酸、約90個胺基酸至約195個胺基酸、約90個胺基酸至約190個胺基酸、約90個胺基酸至約185個胺基酸、約90個胺基酸至約180個胺基酸、約90個胺基酸至約175個胺基

酸、約90個胺基酸至約170個胺基酸、約90個胺基酸至約165個胺基酸、約90個胺基酸至約160個胺基酸、約90個胺基酸至約155個胺基酸、約90個胺基酸至約150個胺基酸、約90個胺基酸至約145個胺基酸、約90個胺基酸至約140個胺基酸、約90個胺基酸至約135個胺基酸、約90個胺基酸至約130個胺基酸、約90個胺基酸至約125個胺基酸、約90個胺基酸至約120個胺基酸、約90個胺基酸至約115個胺基酸、約90個胺基酸至約110個胺基酸、約90個胺基酸至約105個胺基酸、約90個胺基酸至約100個胺基酸、約90個胺基酸至約95個胺基酸、約95個胺基酸至約1000個胺基酸、約95個胺基酸至約950個胺基酸、約95個胺基酸至約900個胺基酸、約95個胺基酸至約850個胺基酸、約95個胺基酸至約800個胺基酸、約95個胺基酸至約750個胺基酸、約95個胺基酸至約700個胺基酸、約95個胺基酸至約650個胺基酸、約95個胺基酸至約600個胺基酸、約95個胺基酸至約550個胺基酸、約95個胺基酸至約500個胺基酸、約95個胺基酸至約450個胺基酸、約95個胺基酸至約400個胺基酸、約95個胺基酸至約350個胺基酸、約95個胺基酸至約300個胺基酸、約95個胺基酸至約280個胺基酸、約95個胺基酸至約260個胺基酸、約95個胺基酸至約240個胺基酸、約95個胺基酸至約220個胺基酸、約95個胺基酸至約200個胺基酸、約95個胺基酸至約195個胺基酸、約95個胺基酸至約190個胺基酸、約95個胺基酸至約185個胺基酸、約95個胺基酸至約180個胺基酸、約95個胺基酸至約175個胺基酸、約95個胺基酸至約170個胺基酸、約95個胺基酸至約165個胺基酸、約95個胺基酸至約160個胺基酸、約95個胺基酸至約155個胺基酸、約95個胺基酸至約150個胺基酸、約95個胺基酸至約145個胺基酸、約95個胺基酸至約140個胺基酸、約95個胺基酸至約135個胺基酸、約95

個胺基酸至約130個胺基酸、約95個胺基酸至約125個胺基酸、約95個胺基酸至約120個胺基酸、約95個胺基酸至約115個胺基酸、約95個胺基酸至約110個胺基酸、約95個胺基酸至約105個胺基酸、約95個胺基酸至約100個胺基酸、約100個胺基酸至約1000個胺基酸、約100個胺基酸至約950個胺基酸、約100個胺基酸至約900個胺基酸、約100個胺基酸至約850個胺基酸、約100個胺基酸至約800個胺基酸、約100個胺基酸至約750個胺基酸、約100個胺基酸至約700個胺基酸、約100個胺基酸至約650個胺基酸、約100個胺基酸至約600個胺基酸、約100個胺基酸至約550個胺基酸、約100個胺基酸至約500個胺基酸、約100個胺基酸至約450個胺基酸、約100個胺基酸至約400個胺基酸、約100個胺基酸至約350個胺基酸、約100個胺基酸至約300個胺基酸、約100個胺基酸至約280個胺基酸、約100個胺基酸至約260個胺基酸、約100個胺基酸至約240個胺基酸、約100個胺基酸至約220個胺基酸、約100個胺基酸至約200個胺基酸、約100個胺基酸至約195個胺基酸、約100個胺基酸至約190個胺基酸、約100個胺基酸至約185個胺基酸、約100個胺基酸至約180個胺基酸、約100個胺基酸至約175個胺基酸、約100個胺基酸至約170個胺基酸、約100個胺基酸至約165個胺基酸、約100個胺基酸至約160個胺基酸、約100個胺基酸至約155個胺基酸、約100個胺基酸至約150個胺基酸、約100個胺基酸至約145個胺基酸、約100個胺基酸至約140個胺基酸、約100個胺基酸至約135個胺基酸、約100個胺基酸至約130個胺基酸、約100個胺基酸至約125個胺基酸、約100個胺基酸至約120個胺基酸、約100個胺基酸至約115個胺基酸、約100個胺基酸至約110個胺基酸、約100個胺基酸至約105個胺基酸、約105個胺基酸至約1000個胺基

酸、約105個胺基酸至約950個胺基酸、約105個胺基酸至約900個胺基酸、約105個胺基酸至約850個胺基酸、約105個胺基酸至約800個胺基酸、約105個胺基酸至約750個胺基酸、約105個胺基酸至約700個胺基酸、約105個胺基酸至約650個胺基酸、約105個胺基酸至約600個胺基酸、約105個胺基酸至約550個胺基酸、約105個胺基酸至約500個胺基酸、約105個胺基酸至約450個胺基酸、約105個胺基酸至約400個胺基酸、約105個胺基酸至約350個胺基酸、約105個胺基酸至約300個胺基酸、約105個胺基酸至約280個胺基酸、約105個胺基酸至約260個胺基酸、約105個胺基酸至約240個胺基酸、約105個胺基酸至約220個胺基酸、約105個胺基酸至約200個胺基酸、約105個胺基酸至約195個胺基酸、約105個胺基酸至約190個胺基酸、約105個胺基酸至約185個胺基酸、約105個胺基酸至約180個胺基酸、約105個胺基酸至約175個胺基酸、約105個胺基酸至約170個胺基酸、約105個胺基酸至約165個胺基酸、約105個胺基酸至約160個胺基酸、約105個胺基酸至約155個胺基酸、約105個胺基酸至約150個胺基酸、約105個胺基酸至約145個胺基酸、約105個胺基酸至約140個胺基酸、約105個胺基酸至約135個胺基酸、約105個胺基酸至約130個胺基酸、約105個胺基酸至約125個胺基酸、約105個胺基酸至約120個胺基酸、約105個胺基酸至約115個胺基酸、約105個胺基酸至約110個胺基酸、約110個胺基酸至約1000個胺基酸、約110個胺基酸至約950個胺基酸、約110個胺基酸至約900個胺基酸、約110個胺基酸至約850個胺基酸、約110個胺基酸至約800個胺基酸、約110個胺基酸至約750個胺基酸、約110個胺基酸至約700個胺基酸、約110個胺基酸至約650個胺基酸、約110個胺基酸至約600個胺基

酸、約110個胺基酸至約550個胺基酸、約110個胺基酸至約500個胺基酸、約110個胺基酸至約450個胺基酸、約110個胺基酸至約400個胺基酸、約110個胺基酸至約350個胺基酸、約110個胺基酸至約300個胺基酸、約110個胺基酸至約280個胺基酸、約110個胺基酸至約260個胺基酸、約110個胺基酸至約240個胺基酸、約110個胺基酸至約220個胺基酸、約110個胺基酸至約200個胺基酸、約110個胺基酸至約195個胺基酸、約110個胺基酸至約190個胺基酸、約110個胺基酸至約185個胺基酸、約110個胺基酸至約180個胺基酸、約110個胺基酸至約175個胺基酸、約110個胺基酸至約170個胺基酸、約110個胺基酸至約165個胺基酸、約110個胺基酸至約160個胺基酸、約110個胺基酸至約155個胺基酸、約110個胺基酸至約150個胺基酸、約110個胺基酸至約145個胺基酸、約110個胺基酸至約140個胺基酸、約110個胺基酸至約135個胺基酸、約110個胺基酸至約130個胺基酸、約110個胺基酸至約125個胺基酸、約110個胺基酸至約120個胺基酸、約110個胺基酸至約115個胺基酸、約115個胺基酸至約1000個胺基酸、約115個胺基酸至約950個胺基酸、約115個胺基酸至約900個胺基酸、約115個胺基酸至約850個胺基酸、約115個胺基酸至約800個胺基酸、約115個胺基酸至約750個胺基酸、約115個胺基酸至約700個胺基酸、約115個胺基酸至約650個胺基酸、約115個胺基酸至約600個胺基酸、約115個胺基酸至約550個胺基酸、約115個胺基酸至約500個胺基酸、約115個胺基酸至約450個胺基酸、約115個胺基酸至約400個胺基酸、約115個胺基酸至約350個胺基酸、約115個胺基酸至約300個胺基酸、約115個胺基酸至約280個胺基酸、約115個胺基酸至約260個胺基酸、約115個胺基酸至約240個胺基

酸、約115個胺基酸至約220個胺基酸、約115個胺基酸至約200個胺基酸、約115個胺基酸至約195個胺基酸、約115個胺基酸至約190個胺基酸、約115個胺基酸至約185個胺基酸、約115個胺基酸至約180個胺基酸、約115個胺基酸至約175個胺基酸、約115個胺基酸至約170個胺基酸、約115個胺基酸至約165個胺基酸、約115個胺基酸至約160個胺基酸、約115個胺基酸至約155個胺基酸、約115個胺基酸至約150個胺基酸、約115個胺基酸至約145個胺基酸、約115個胺基酸至約140個胺基酸、約115個胺基酸至約135個胺基酸、約115個胺基酸至約130個胺基酸、約115個胺基酸至約125個胺基酸、約115個胺基酸至約120個胺基酸、約120個胺基酸至約1000個胺基酸、約120個胺基酸至約950個胺基酸、約120個胺基酸至約900個胺基酸、約120個胺基酸至約850個胺基酸、約120個胺基酸至約800個胺基酸、約120個胺基酸至約750個胺基酸、約120個胺基酸至約700個胺基酸、約120個胺基酸至約650個胺基酸、約120個胺基酸至約600個胺基酸、約120個胺基酸至約550個胺基酸、約120個胺基酸至約500個胺基酸、約120個胺基酸至約450個胺基酸、約120個胺基酸至約400個胺基酸、約120個胺基酸至約350個胺基酸、約120個胺基酸至約300個胺基酸、約120個胺基酸至約280個胺基酸、約120個胺基酸至約260個胺基酸、約120個胺基酸至約240個胺基酸、約120個胺基酸至約220個胺基酸、約120個胺基酸至約200個胺基酸、約120個胺基酸至約195個胺基酸、約120個胺基酸至約190個胺基酸、約120個胺基酸至約185個胺基酸、約120個胺基酸至約180個胺基酸、約120個胺基酸至約175個胺基酸、約120個胺基酸至約170個胺基酸、約120個胺基酸至約165個胺基酸、約120個胺基酸至約160個胺基

酸、約120個胺基酸至約155個胺基酸、約120個胺基酸至約150個胺基酸、約120個胺基酸至約145個胺基酸、約120個胺基酸至約140個胺基酸、約120個胺基酸至約135個胺基酸、約120個胺基酸至約130個胺基酸、約120個胺基酸至約125個胺基酸、約125個胺基酸至約1000個胺基酸、約125個胺基酸至約950個胺基酸、約125個胺基酸至約900個胺基酸、約125個胺基酸至約850個胺基酸、約125個胺基酸至約800個胺基酸、約125個胺基酸至約750個胺基酸、約125個胺基酸至約700個胺基酸、約125個胺基酸至約650個胺基酸、約125個胺基酸至約600個胺基酸、約125個胺基酸至約550個胺基酸、約125個胺基酸至約500個胺基酸、約125個胺基酸至約450個胺基酸、約125個胺基酸至約400個胺基酸、約125個胺基酸至約350個胺基酸、約125個胺基酸至約300個胺基酸、約125個胺基酸至約280個胺基酸、約125個胺基酸至約260個胺基酸、約125個胺基酸至約240個胺基酸、約125個胺基酸至約220個胺基酸、約125個胺基酸至約200個胺基酸、約125個胺基酸至約195個胺基酸、約125個胺基酸至約190個胺基酸、約125個胺基酸至約185個胺基酸、約125個胺基酸至約180個胺基酸、約125個胺基酸至約175個胺基酸、約125個胺基酸至約170個胺基酸、約125個胺基酸至約165個胺基酸、約125個胺基酸至約160個胺基酸、約125個胺基酸至約155個胺基酸、約125個胺基酸至約150個胺基酸、約125個胺基酸至約145個胺基酸、約125個胺基酸至約140個胺基酸、約125個胺基酸至約135個胺基酸、約125個胺基酸至約130個胺基酸、約130個胺基酸至約1000個胺基酸、約130個胺基酸至約950個胺基酸、約130個胺基酸至約900個胺基酸、約130個胺基酸至約850個胺基酸、約130個胺基酸至約800個胺基

酸、約130個胺基酸至約750個胺基酸、約130個胺基酸至約700個胺基酸、約130個胺基酸至約650個胺基酸、約130個胺基酸至約600個胺基酸、約130個胺基酸至約550個胺基酸、約130個胺基酸至約500個胺基酸、約130個胺基酸至約450個胺基酸、約130個胺基酸至約400個胺基酸、約130個胺基酸至約350個胺基酸、約130個胺基酸至約300個胺基酸、約130個胺基酸至約280個胺基酸、約130個胺基酸至約260個胺基酸、約130個胺基酸至約240個胺基酸、約130個胺基酸至約220個胺基酸、約130個胺基酸至約200個胺基酸、約130個胺基酸至約195個胺基酸、約130個胺基酸至約190個胺基酸、約130個胺基酸至約185個胺基酸、約130個胺基酸至約180個胺基酸、約130個胺基酸至約175個胺基酸、約130個胺基酸至約170個胺基酸、約130個胺基酸至約165個胺基酸、約130個胺基酸至約160個胺基酸、約130個胺基酸至約155個胺基酸、約130個胺基酸至約150個胺基酸、約130個胺基酸至約145個胺基酸、約130個胺基酸至約140個胺基酸、約130個胺基酸至約135個胺基酸、約135個胺基酸至約1000個胺基酸、約135個胺基酸至約950個胺基酸、約135個胺基酸至約900個胺基酸、約135個胺基酸至約850個胺基酸、約135個胺基酸至約800個胺基酸、約135個胺基酸至約750個胺基酸、約135個胺基酸至約700個胺基酸、約135個胺基酸至約650個胺基酸、約135個胺基酸至約600個胺基酸、約135個胺基酸至約550個胺基酸、約135個胺基酸至約500個胺基酸、約135個胺基酸至約450個胺基酸、約135個胺基酸至約400個胺基酸、約135個胺基酸至約350個胺基酸、約135個胺基酸至約300個胺基酸、約135個胺基酸至約280個胺基酸、約135個胺基酸至約260個胺基酸、約135個胺基酸至約240個胺基酸、

酸、約135個胺基酸至約220個胺基酸、約135個胺基酸至約200個胺基酸、約135個胺基酸至約195個胺基酸、約135個胺基酸至約190個胺基酸、約135個胺基酸至約185個胺基酸、約135個胺基酸至約180個胺基酸、約135個胺基酸至約175個胺基酸、約135個胺基酸至約170個胺基酸、約135個胺基酸至約165個胺基酸、約135個胺基酸至約160個胺基酸、約135個胺基酸至約155個胺基酸、約135個胺基酸至約150個胺基酸、約135個胺基酸至約145個胺基酸、約135個胺基酸至約140個胺基酸、約140個胺基酸至約1000個胺基酸、約140個胺基酸至約950個胺基酸、約140個胺基酸至約900個胺基酸、約140個胺基酸至約850個胺基酸、約140個胺基酸至約800個胺基酸、約140個胺基酸至約750個胺基酸、約140個胺基酸至約700個胺基酸、約140個胺基酸至約650個胺基酸、約140個胺基酸至約600個胺基酸、約140個胺基酸至約550個胺基酸、約140個胺基酸至約500個胺基酸、約140個胺基酸至約450個胺基酸、約140個胺基酸至約400個胺基酸、約140個胺基酸至約350個胺基酸、約140個胺基酸至約300個胺基酸、約140個胺基酸至約280個胺基酸、約140個胺基酸至約260個胺基酸、約140個胺基酸至約240個胺基酸、約140個胺基酸至約220個胺基酸、約140個胺基酸至約200個胺基酸、約140個胺基酸至約195個胺基酸、約140個胺基酸至約190個胺基酸、約140個胺基酸至約185個胺基酸、約140個胺基酸至約180個胺基酸、約140個胺基酸至約175個胺基酸、約140個胺基酸至約170個胺基酸、約140個胺基酸至約165個胺基酸、約140個胺基酸至約160個胺基酸、約140個胺基酸至約155個胺基酸、約140個胺基酸至約150個胺基酸、約140個胺基酸至約145個胺基酸、約145個胺基酸至約1000個胺基

酸、約145個胺基酸至約950個胺基酸、約145個胺基酸至約900個胺基酸、約145個胺基酸至約850個胺基酸、約145個胺基酸至約800個胺基酸、約145個胺基酸至約750個胺基酸、約145個胺基酸至約700個胺基酸、約145個胺基酸至約650個胺基酸、約145個胺基酸至約600個胺基酸、約145個胺基酸至約550個胺基酸、約145個胺基酸至約500個胺基酸、約145個胺基酸至約450個胺基酸、約145個胺基酸至約400個胺基酸、約145個胺基酸至約350個胺基酸、約145個胺基酸至約300個胺基酸、約145個胺基酸至約280個胺基酸、約145個胺基酸至約260個胺基酸、約145個胺基酸至約240個胺基酸、約145個胺基酸至約220個胺基酸、約145個胺基酸至約200個胺基酸、約145個胺基酸至約195個胺基酸、約145個胺基酸至約190個胺基酸、約145個胺基酸至約185個胺基酸、約145個胺基酸至約180個胺基酸、約145個胺基酸至約175個胺基酸、約145個胺基酸至約170個胺基酸、約145個胺基酸至約165個胺基酸、約145個胺基酸至約160個胺基酸、約145個胺基酸至約155個胺基酸、約145個胺基酸至約150個胺基酸、約150個胺基酸至約1000個胺基酸、約150個胺基酸至約950個胺基酸、約150個胺基酸至約900個胺基酸、約150個胺基酸至約850個胺基酸、約150個胺基酸至約800個胺基酸、約150個胺基酸至約750個胺基酸、約150個胺基酸至約700個胺基酸、約150個胺基酸至約650個胺基酸、約150個胺基酸至約600個胺基酸、約150個胺基酸至約550個胺基酸、約150個胺基酸至約500個胺基酸、約150個胺基酸至約450個胺基酸、約150個胺基酸至約400個胺基酸、約150個胺基酸至約350個胺基酸、約150個胺基酸至約300個胺基酸、約150個胺基酸至約280個胺基酸、約150個胺基酸至約260個胺基

酸、約150個胺基酸至約240個胺基酸、約150個胺基酸至約220個胺基酸、約150個胺基酸至約200個胺基酸、約150個胺基酸至約195個胺基酸、約150個胺基酸至約190個胺基酸、約150個胺基酸至約185個胺基酸、約150個胺基酸至約180個胺基酸、約150個胺基酸至約175個胺基酸、約150個胺基酸至約170個胺基酸、約150個胺基酸至約165個胺基酸、約150個胺基酸至約160個胺基酸、約150個胺基酸至約155個胺基酸、約155個胺基酸至約1000個胺基酸、約155個胺基酸至約950個胺基酸、約155個胺基酸至約900個胺基酸、約155個胺基酸至約850個胺基酸、約155個胺基酸至約800個胺基酸、約155個胺基酸至約750個胺基酸、約155個胺基酸至約700個胺基酸、約155個胺基酸至約650個胺基酸、約155個胺基酸至約600個胺基酸、約155個胺基酸至約550個胺基酸、約155個胺基酸至約500個胺基酸、約155個胺基酸至約450個胺基酸、約155個胺基酸至約400個胺基酸、約155個胺基酸至約350個胺基酸、約155個胺基酸至約300個胺基酸、約155個胺基酸至約280個胺基酸、約155個胺基酸至約260個胺基酸、約155個胺基酸至約240個胺基酸、約155個胺基酸至約220個胺基酸、約155個胺基酸至約200個胺基酸、約155個胺基酸至約195個胺基酸、約155個胺基酸至約190個胺基酸、約155個胺基酸至約185個胺基酸、約155個胺基酸至約180個胺基酸、約155個胺基酸至約175個胺基酸、約155個胺基酸至約170個胺基酸、約155個胺基酸至約165個胺基酸、約155個胺基酸至約160個胺基酸、約160個胺基酸至約1000個胺基酸、約160個胺基酸至約950個胺基酸、約160個胺基酸至約900個胺基酸、約160個胺基酸至約850個胺基酸、約160個胺基酸至約800個胺基酸、約160個胺基酸至約750個胺基

酸、約160個胺基酸至約700個胺基酸、約160個胺基酸至約650個胺基酸、約160個胺基酸至約600個胺基酸、約160個胺基酸至約550個胺基酸、約160個胺基酸至約500個胺基酸、約160個胺基酸至約450個胺基酸、約160個胺基酸至約400個胺基酸、約160個胺基酸至約350個胺基酸、約160個胺基酸至約300個胺基酸、約160個胺基酸至約280個胺基酸、約160個胺基酸至約260個胺基酸、約160個胺基酸至約240個胺基酸、約160個胺基酸至約220個胺基酸、約160個胺基酸至約200個胺基酸、約160個胺基酸至約195個胺基酸、約160個胺基酸至約190個胺基酸、約160個胺基酸至約185個胺基酸、約160個胺基酸至約180個胺基酸、約160個胺基酸至約175個胺基酸、約160個胺基酸至約170個胺基酸、約160個胺基酸至約165個胺基酸、約165個胺基酸至約1000個胺基酸、約165個胺基酸至約950個胺基酸、約165個胺基酸至約900個胺基酸、約165個胺基酸至約850個胺基酸、約165個胺基酸至約800個胺基酸、約165個胺基酸至約750個胺基酸、約165個胺基酸至約700個胺基酸、約165個胺基酸至約650個胺基酸、約165個胺基酸至約600個胺基酸、約165個胺基酸至約550個胺基酸、約165個胺基酸至約500個胺基酸、約165個胺基酸至約450個胺基酸、約165個胺基酸至約400個胺基酸、約165個胺基酸至約350個胺基酸、約165個胺基酸至約300個胺基酸、約165個胺基酸至約280個胺基酸、約165個胺基酸至約260個胺基酸、約165個胺基酸至約240個胺基酸、約165個胺基酸至約220個胺基酸、約165個胺基酸至約200個胺基酸、約165個胺基酸至約195個胺基酸、約165個胺基酸至約190個胺基酸、約165個胺基酸至約185個胺基酸、約165個胺基酸至約180個胺基酸、約165個胺基酸至約175個胺基

酸、約165個胺基酸至約170個胺基酸、約170個胺基酸至約1000個胺基酸、約170個胺基酸至約950個胺基酸、約170個胺基酸至約900個胺基酸、約170個胺基酸至約850個胺基酸、約170個胺基酸至約800個胺基酸、約170個胺基酸至約750個胺基酸、約170個胺基酸至約700個胺基酸、約170個胺基酸至約650個胺基酸、約170個胺基酸至約600個胺基酸、約170個胺基酸至約550個胺基酸、約170個胺基酸至約500個胺基酸、約170個胺基酸至約450個胺基酸、約170個胺基酸至約400個胺基酸、約170個胺基酸至約350個胺基酸、約170個胺基酸至約300個胺基酸、約170個胺基酸至約280個胺基酸、約170個胺基酸至約260個胺基酸、約170個胺基酸至約240個胺基酸、約170個胺基酸至約220個胺基酸、約170個胺基酸至約200個胺基酸、約170個胺基酸至約195個胺基酸、約170個胺基酸至約190個胺基酸、約170個胺基酸至約185個胺基酸、約170個胺基酸至約180個胺基酸、約170個胺基酸至約175個胺基酸、約175個胺基酸至約1000個胺基酸、約175個胺基酸至約950個胺基酸、約175個胺基酸至約900個胺基酸、約175個胺基酸至約850個胺基酸、約175個胺基酸至約800個胺基酸、約175個胺基酸至約750個胺基酸、約175個胺基酸至約700個胺基酸、約175個胺基酸至約650個胺基酸、約175個胺基酸至約600個胺基酸、約175個胺基酸至約550個胺基酸、約175個胺基酸至約500個胺基酸、約175個胺基酸至約450個胺基酸、約175個胺基酸至約400個胺基酸、約175個胺基酸至約350個胺基酸、約175個胺基酸至約300個胺基酸、約175個胺基酸至約280個胺基酸、約175個胺基酸至約260個胺基酸、約175個胺基酸至約240個胺基酸、約175個胺基酸至約220個胺基酸、約175個胺基酸至約200個胺基

酸、約175個胺基酸至約195個胺基酸、約175個胺基酸至約190個胺基酸、約175個胺基酸至約185個胺基酸、約175個胺基酸至約180個胺基酸、約180個胺基酸至約1000個胺基酸、約180個胺基酸至約950個胺基酸、約180個胺基酸至約900個胺基酸、約180個胺基酸至約850個胺基酸、約180個胺基酸至約800個胺基酸、約180個胺基酸至約750個胺基酸、約180個胺基酸至約700個胺基酸、約180個胺基酸至約650個胺基酸、約180個胺基酸至約600個胺基酸、約180個胺基酸至約550個胺基酸、約180個胺基酸至約500個胺基酸、約180個胺基酸至約450個胺基酸、約180個胺基酸至約400個胺基酸、約180個胺基酸至約350個胺基酸、約180個胺基酸至約300個胺基酸、約180個胺基酸至約280個胺基酸、約180個胺基酸至約260個胺基酸、約180個胺基酸至約240個胺基酸、約180個胺基酸至約220個胺基酸、約180個胺基酸至約200個胺基酸、約180個胺基酸至約195個胺基酸、約180個胺基酸至約190個胺基酸、約180個胺基酸至約185個胺基酸、約185個胺基酸至約1000個胺基酸、約185個胺基酸至約950個胺基酸、約185個胺基酸至約900個胺基酸、約185個胺基酸至約850個胺基酸、約185個胺基酸至約800個胺基酸、約185個胺基酸至約750個胺基酸、約185個胺基酸至約700個胺基酸、約185個胺基酸至約650個胺基酸、約185個胺基酸至約600個胺基酸、約185個胺基酸至約550個胺基酸、約185個胺基酸至約500個胺基酸、約185個胺基酸至約450個胺基酸、約185個胺基酸至約400個胺基酸、約185個胺基酸至約350個胺基酸、約185個胺基酸至約300個胺基酸、約185個胺基酸至約280個胺基酸、約185個胺基酸至約260個胺基酸、約185個胺基酸至約240個胺基酸、約185個胺基酸至約220個胺基

酸、約185個胺基酸至約200個胺基酸、約185個胺基酸至約195個胺基酸、約185個胺基酸至約190個胺基酸、約190個胺基酸至約1000個胺基酸、約190個胺基酸至約950個胺基酸、約190個胺基酸至約900個胺基酸、約190個胺基酸至約850個胺基酸、約190個胺基酸至約800個胺基酸、約190個胺基酸至約750個胺基酸、約190個胺基酸至約700個胺基酸、約190個胺基酸至約650個胺基酸、約190個胺基酸至約600個胺基酸、約190個胺基酸至約550個胺基酸、約190個胺基酸至約500個胺基酸、約190個胺基酸至約450個胺基酸、約190個胺基酸至約400個胺基酸、約190個胺基酸至約350個胺基酸、約190個胺基酸至約300個胺基酸、約190個胺基酸至約280個胺基酸、約190個胺基酸至約260個胺基酸、約190個胺基酸至約240個胺基酸、約190個胺基酸至約220個胺基酸、約190個胺基酸至約200個胺基酸、約190個胺基酸至約195個胺基酸、約195個胺基酸至約1000個胺基酸、約195個胺基酸至約950個胺基酸、約195個胺基酸至約900個胺基酸、約195個胺基酸至約850個胺基酸、約195個胺基酸至約800個胺基酸、約195個胺基酸至約750個胺基酸、約195個胺基酸至約700個胺基酸、約195個胺基酸至約650個胺基酸、約195個胺基酸至約600個胺基酸、約195個胺基酸至約550個胺基酸、約195個胺基酸至約500個胺基酸、約195個胺基酸至約450個胺基酸、約195個胺基酸至約400個胺基酸、約195個胺基酸至約350個胺基酸、約195個胺基酸至約300個胺基酸、約195個胺基酸至約280個胺基酸、約195個胺基酸至約260個胺基酸、約195個胺基酸至約240個胺基酸、約195個胺基酸至約220個胺基酸、約195個胺基酸至約200個胺基酸、約200個胺基酸至約1000個胺基酸、約200個胺基酸至約950個胺基

酸、約200個胺基酸至約900個胺基酸、約200個胺基酸至約850個胺基酸、約200個胺基酸至約800個胺基酸、約200個胺基酸至約750個胺基酸、約200個胺基酸至約700個胺基酸、約200個胺基酸至約650個胺基酸、約200個胺基酸至約600個胺基酸、約200個胺基酸至約550個胺基酸、約200個胺基酸至約500個胺基酸、約200個胺基酸至約450個胺基酸、約200個胺基酸至約400個胺基酸、約200個胺基酸至約350個胺基酸、約200個胺基酸至約300個胺基酸、約200個胺基酸至約280個胺基酸、約200個胺基酸至約260個胺基酸、約200個胺基酸至約240個胺基酸、約200個胺基酸至約220個胺基酸、約220個胺基酸至約1000個胺基酸、約220個胺基酸至約950個胺基酸、約220個胺基酸至約900個胺基酸、約220個胺基酸至約850個胺基酸、約220個胺基酸至約800個胺基酸、約220個胺基酸至約750個胺基酸、約220個胺基酸至約700個胺基酸、約220個胺基酸至約650個胺基酸、約220個胺基酸至約600個胺基酸、約220個胺基酸至約550個胺基酸、約220個胺基酸至約500個胺基酸、約220個胺基酸至約450個胺基酸、約220個胺基酸至約400個胺基酸、約220個胺基酸至約350個胺基酸、約220個胺基酸至約300個胺基酸、約220個胺基酸至約280個胺基酸、約220個胺基酸至約260個胺基酸、約220個胺基酸至約240個胺基酸、約240個胺基酸至約1000個胺基酸、約240個胺基酸至約950個胺基酸、約240個胺基酸至約900個胺基酸、約240個胺基酸至約850個胺基酸、約240個胺基酸至約800個胺基酸、約240個胺基酸至約750個胺基酸、約240個胺基酸至約700個胺基酸、約240個胺基酸至約650個胺基酸、約240個胺基酸至約600個胺基酸、約240個胺基酸至約550個胺基酸、約240個胺基酸至約500個胺基

酸、約240個胺基酸至約450個胺基酸、約240個胺基酸至約400個胺基酸、約240個胺基酸至約350個胺基酸、約240個胺基酸至約300個胺基酸、約240個胺基酸至約280個胺基酸、約240個胺基酸至約260個胺基酸、約260個胺基酸至約1000個胺基酸、約260個胺基酸至約950個胺基酸、約260個胺基酸至約900個胺基酸、約260個胺基酸至約850個胺基酸、約260個胺基酸至約800個胺基酸、約260個胺基酸至約750個胺基酸、約260個胺基酸至約700個胺基酸、約260個胺基酸至約650個胺基酸、約260個胺基酸至約600個胺基酸、約260個胺基酸至約550個胺基酸、約260個胺基酸至約500個胺基酸、約260個胺基酸至約450個胺基酸、約260個胺基酸至約400個胺基酸、約260個胺基酸至約350個胺基酸、約260個胺基酸至約300個胺基酸、約260個胺基酸至約280個胺基酸、約280個胺基酸至約1000個胺基酸、約280個胺基酸至約950個胺基酸、約280個胺基酸至約900個胺基酸、約280個胺基酸至約850個胺基酸、約280個胺基酸至約800個胺基酸、約280個胺基酸至約750個胺基酸、約280個胺基酸至約700個胺基酸、約280個胺基酸至約650個胺基酸、約280個胺基酸至約600個胺基酸、約280個胺基酸至約550個胺基酸、約280個胺基酸至約500個胺基酸、約280個胺基酸至約450個胺基酸、約280個胺基酸至約400個胺基酸、約280個胺基酸至約350個胺基酸、約280個胺基酸至約300個胺基酸、約300個胺基酸至約1000個胺基酸、約300個胺基酸至約950個胺基酸、約300個胺基酸至約900個胺基酸、約300個胺基酸至約850個胺基酸、約300個胺基酸至約800個胺基酸、約300個胺基酸至約750個胺基酸、約300個胺基酸至約700個胺基酸、約300個胺基酸至約650個胺基酸、約300個胺基酸至約600個胺基

酸、約300個胺基酸至約550個胺基酸、約300個胺基酸至約500個胺基酸、約300個胺基酸至約450個胺基酸、約300個胺基酸至約400個胺基酸、約300個胺基酸至約350個胺基酸、約350個胺基酸至約1000個胺基酸、約350個胺基酸至約950個胺基酸、約350個胺基酸至約900個胺基酸、約350個胺基酸至約850個胺基酸、約350個胺基酸至約800個胺基酸、約350個胺基酸至約750個胺基酸、約350個胺基酸至約700個胺基酸、約350個胺基酸至約650個胺基酸、約350個胺基酸至約600個胺基酸、約350個胺基酸至約550個胺基酸、約350個胺基酸至約500個胺基酸、約350個胺基酸至約450個胺基酸、約350個胺基酸至約400個胺基酸、約400個胺基酸至約1000個胺基酸、約400個胺基酸至約950個胺基酸、約400個胺基酸至約900個胺基酸、約400個胺基酸至約850個胺基酸、約400個胺基酸至約800個胺基酸、約400個胺基酸至約750個胺基酸、約400個胺基酸至約700個胺基酸、約400個胺基酸至約650個胺基酸、約400個胺基酸至約600個胺基酸、約400個胺基酸至約550個胺基酸、約400個胺基酸至約500個胺基酸、約400個胺基酸至約450個胺基酸、約450個胺基酸至約1000個胺基酸、約450個胺基酸至約950個胺基酸、約450個胺基酸至約900個胺基酸、約450個胺基酸至約850個胺基酸、約450個胺基酸至約800個胺基酸、約450個胺基酸至約750個胺基酸、約450個胺基酸至約700個胺基酸、約450個胺基酸至約650個胺基酸、約450個胺基酸至約600個胺基酸、約450個胺基酸至約550個胺基酸、約450個胺基酸至約500個胺基酸、約500個胺基酸至約1000個胺基酸、約500個胺基酸至約950個胺基酸、約500個胺基酸至約900個胺基酸、約500個胺基酸至約850個胺基酸、約500個胺基酸至約800個胺基

酸、約500個胺基酸至約750個胺基酸、約500個胺基酸至約700個胺基酸、約500個胺基酸至約650個胺基酸、約500個胺基酸至約600個胺基酸、約500個胺基酸至約550個胺基酸、約550個胺基酸至約1000個胺基酸、約550個胺基酸至約950個胺基酸、約550個胺基酸至約900個胺基酸、約550個胺基酸至約850個胺基酸、約550個胺基酸至約800個胺基酸、約550個胺基酸至約750個胺基酸、約550個胺基酸至約700個胺基酸、約550個胺基酸至約650個胺基酸、約550個胺基酸至約600個胺基酸、約600個胺基酸至約1000個胺基酸、約600個胺基酸至約950個胺基酸、約600個胺基酸至約900個胺基酸、約600個胺基酸至約850個胺基酸、約600個胺基酸至約800個胺基酸、約600個胺基酸至約750個胺基酸、約600個胺基酸至約700個胺基酸、約600個胺基酸至約650個胺基酸、約650個胺基酸至約1000個胺基酸、約650個胺基酸至約950個胺基酸、約650個胺基酸至約900個胺基酸、約650個胺基酸至約850個胺基酸、約650個胺基酸至約800個胺基酸、約650個胺基酸至約750個胺基酸、約650個胺基酸至約700個胺基酸、約700個胺基酸至約1000個胺基酸、約700個胺基酸至約950個胺基酸、約700個胺基酸至約900個胺基酸、約700個胺基酸至約850個胺基酸、約700個胺基酸至約800個胺基酸、約700個胺基酸至約750個胺基酸、約750個胺基酸至約1000個胺基酸、約750個胺基酸至約950個胺基酸、約750個胺基酸至約900個胺基酸、約750個胺基酸至約850個胺基酸、約750個胺基酸至約800個胺基酸、約800個胺基酸至約1000個胺基酸、約800個胺基酸至約950個胺基酸、約800個胺基酸至約900個胺基酸、約800個胺基酸至約850個胺基酸、約850個胺基酸至約1000個胺基酸、約850個胺基酸至約950個胺基

酸、約850個胺基酸至約900個胺基酸、約900個胺基酸至約1000個胺基酸、約900個胺基酸至約950個胺基酸、或約950個胺基酸至約1000個胺基酸。

【0070】本文所描述之標靶結合性結構域中之任一個可以小於1 × 10^{-7} M、小於1 × 10^{-8} M、小於1 × 10^{-9} M、小於1 × 10^{-10} M、小於1 × 10^{-11} M、小於1 × 10^{-12} M或小於1 × 10^{-13} M之解離平衡常數(K_D)結合至其標靶。在一些實施例中，本文提供之抗原結合蛋白構築體可以約1 × 10^{-3} M至約1 × 10^{-5} M、約1 × 10^{-4} M至約1 × 10^{-6} M、約1 × 10^{-5} M至約1 × 10^{-7} M、約1 × 10^{-6} M至約1 × 10^{-8} M、約1 × 10^{-7} M至約1 × 10^{-9} M、約1 × 10^{-8} M至約1 × 10^{-10} M、或約1 × 10^{-9} M至約1 × 10^{-11} M (包括端點)之K_D結合至鑑別抗原。

【0071】本文所描述之標靶結合性結構域中之任一個可結合至其標靶，其K_D在約1 pM至約30 nM之間(例如在約1 pM至約25 nM之間、在約1 pM至約20 nM之間、在約1 pM至約15 nM之間、在約1 pM至約10 nM之間、在約1 pM至約5 nM之間、在約1 pM至約2 nM之間、在約1 pM至約1 nM之間、在約1 pM至約950 pM之間、在約1 pM至約900 pM之間、在約1 pM至約850 pM之間、在約1 pM至約800 pM之間、在約1 pM至約750 pM之間、在約1 pM至約700 pM之間、在約1 pM至約650 pM之間、在約1 pM至約600 pM之間、在約1 pM至約550 pM之間、在約1 pM至約500 pM之間、在約1 pM至約450 pM之間、在約1 pM至約400 pM之間、在約1 pM至約350 pM之間、在約1 pM至約300 pM之間、在約1 pM至約250 pM之間、在約1 pM至約200 pM之間、在約1 pM至約150 pM之間、在約1 pM至約100 pM之間、在約1 pM至約90 pM之間、在約1 pM至約80

pM之間、在約1 pM至約70 pM之間、在約1 pM至約60 pM之間、在約1 pM至約50 pM之間、在約1 pM至約40 pM之間、在約1 pM至約30 pM之間、在約1 pM至約20 pM之間、在約1 pM至約10 pM之間、在約1 pM至約5 pM之間、在約1 pM至約4 pM之間、在約1 pM至約3 pM之間、在約1 pM至約2 pM之間、在約2 pM至約30 nM之間、在約2 pM至約25 nM之間、在約2 pM至約20 nM之間、在約2 pM至約15 nM之間、在約2 pM至約10 nM之間、在約2 pM至約5 nM之間、在約2 pM至約2 nM之間、在約2 pM至約1 nM之間、在約2 pM至約950 pM之間、在約2 pM至約900 pM之間、在約2 pM至約850 pM之間、在約2 pM至約800 pM之間、在約2 pM至約750 pM之間、在約2 pM至約700 pM之間、在約2 pM至約650 pM之間、在約2 pM至約600 pM之間、在約2 pM至約550 pM之間、在約2 pM至約500 pM之間、在約2 pM至約450 pM之間、在約2 pM至約400 pM之間、在約2 pM至約350 pM之間、在約2 pM至約300 pM之間、在約2 pM至約250 pM之間、在約2 pM至約200 pM之間、在約2 pM至約150 pM之間、在約2 pM至約100 pM之間、在約2 pM至約90 pM之間、在約2 pM至約80 pM之間、在約2 pM至約70 pM之間、在約2 pM至約60 pM之間、在約2 pM至約50 pM之間、在約2 pM至約40 pM之間、在約2 pM至約30 pM之間、在約2 pM至約20 pM之間、在約2 pM至約10 pM之間、在約2 pM至約5 pM之間、在約2 pM至約4 pM之間、在約2 pM至約3 pM之間、在約5 pM至約30 nM之間、在約5 pM至約25 nM之間、在約5 pM至約20 nM之間、在約5 pM至約15 nM之間、在約5 pM至約10 nM之間、在約5 pM至約5 nM之間、在約5 pM至約2 nM之間、在約5 pM至約1 nM之間、在約5 pM至約950 pM之間、在約5 pM至約900 pM之間、在約5 pM至約

850 pM之間、在約5 pM至約800 pM之間、在約5 pM至約750 pM之間、在約5 pM至約700 pM之間、在約5 pM至約650 pM之間、在約5 pM至約600 pM之間、在約5 pM至約550 pM之間、在約5 pM至約500 pM之間、在約5 pM至約450 pM之間、在約5 pM至約400 pM之間、在約5 pM至約350 pM之間、在約5 pM至約300 pM之間、在約5 pM至約250 pM之間、在約5 pM至約200 pM之間、在約5 pM至約150 pM之間、在約5 pM至約100 pM之間、在約5 pM至約90 pM之間、在約5 pM至約80 pM之間、在約5 pM至約70 pM之間、在約5 pM至約60 pM之間、在約5 pM至約50 pM之間、在約5 pM至約40 pM之間、在約5 pM至約30 pM之間、在約5 pM至約20 pM之間、在約5 pM至約10 pM之間、在約10 pM至約30 nM之間、在約10 pM至約25 nM之間、在約10 pM至約20 nM之間、在約10 pM至約15 nM之間、在約10 pM至約10 nM之間、在約10 pM至約5 nM之間、在約10 pM至約2 nM之間、在約10 pM至約1 nM之間、在約10 pM至約950 pM之間、在約10 pM至約900 pM之間、在約10 pM至約850 pM之間、在約10 pM至約800 pM之間、在約10 pM至約750 pM之間、在約10 pM至約700 pM之間、在約10 pM至約650 pM之間、在約10 pM至約600 pM之間、在約10 pM至約550 pM之間、在約10 pM至約500 pM之間、在約10 pM至約450 pM之間、在約10 pM至約400 pM之間、在約10 pM至約350 pM之間、在約10 pM至約300 pM之間、在約10 pM至約250 pM之間、在約10 pM至約200 pM之間、在約10 pM至約150 pM之間、在約10 pM至約100 pM之間、在約10 pM至約90 pM之間、在約10 pM至約80 pM之間、在約10 pM至約70 pM之間、在約10 pM至約60 pM之間、在約10 pM至約50 pM之間、在約10 pM至約40 pM之間、在約10 pM至約30 pM

之間、在約10 pM至約20 pM之間、在約15 pM至約30 nM之間、在約15 pM至約25 nM之間、在約15 pM至約20 nM之間、在約15 pM至約15 nM之間、在約15 pM至約10 nM之間、在約15 pM至約5 nM之間、在約15 pM至約2 nM之間、在約15 pM至約1 nM之間、在約15 pM至約950 pM之間、在約15 pM至約900 pM之間、在約15 pM至約850 pM之間、在約15 pM至約800 pM之間、在約15 pM至約750 pM之間、在約15 pM至約700 pM之間、在約15 pM至約650 pM之間、在約15 pM至約600 pM之間、在約15 pM至約550 pM之間、在約15 pM至約500 pM之間、在約15 pM至約450 pM之間、在約15 pM至約400 pM之間、在約15 pM至約350 pM之間、在約15 pM至約300 pM之間、在約15 pM至約250 pM之間、在約15 pM至約200 pM之間、在約15 pM至約150 pM之間、在約15 pM至約100 pM之間、在約15 pM至約90 pM之間、在約15 pM至約80 pM之間、在約15 pM至約70 pM之間、在約15 pM至約60 pM之間、在約15 pM至約50 pM之間、在約15 pM至約40 pM之間、在約15 pM至約30 pM之間、在約15 pM至約20 pM之間、在約20 pM至約30 nM之間、在約20 pM至約25 nM之間、在約20 pM至約20 nM之間、在約20 pM至約15 nM之間、在約20 pM至約10 nM之間、在約20 pM至約5 nM之間、在約20 pM至約2 nM之間、在約20 pM至約1 nM之間、在約20 pM至約950 pM之間、在約20 pM至約900 pM之間、在約20 pM至約850 pM之間、在約20 pM至約800 pM之間、在約20 pM至約750 pM之間、在約20 pM至約700 pM之間、在約20 pM至約650 pM之間、在約20 pM至約600 pM之間、在約20 pM至約550 pM之間、在約20 pM至約500 pM之間、在約20 pM至約450 pM之間、在約20 pM至約400 pM之間、在約20 pM至約350 pM之間、在約20

pM至約300 pM之間、在約20 pM至約250 pM之間、在約20 pM至約20 pM之間、在約200 pM至約150 pM之間、在約20 pM至約100 pM之間、在約20 pM至約90 pM之間、在約20 pM至約80 pM之間、在約20 pM至約70 pM之間、在約20 pM至約60 pM之間、在約20 pM至約50 pM之間、在約20 pM至約40 pM之間、在約20 pM至約30 pM之間、在約30 pM至約30 nM之間、在約30 pM至約25 nM之間、在約30 pM至約30 nM之間、在約30 pM至約15 nM之間、在約30 pM至約10 nM之間、在約30 pM至約5 nM之間、在約30 pM至約2 nM之間、在約30 pM至約1 nM之間、在約30 pM至約950 pM之間、在約30 pM至約900 pM之間、在約30 pM至約850 pM之間、在約30 pM至約800 pM之間、在約30 pM至約750 pM之間、在約30 pM至約700 pM之間、在約30 pM至約650 pM之間、在約30 pM至約600 pM之間、在約30 pM至約550 pM之間、在約30 pM至約500 pM之間、在約30 pM至約450 pM之間、在約30 pM至約400 pM之間、在約30 pM至約350 pM之間、在約30 pM至約300 pM之間、在約30 pM至約250 pM之間、在約30 pM至約200 pM之間、在約30 pM至約150 pM之間、在約30 pM至約100 pM之間、在約30 pM至約90 pM之間、在約30 pM至約80 pM之間、在約30 pM至約70 pM之間、在約30 pM至約60 pM之間、在約30 pM至約50 pM之間、在約30 pM至約40 pM之間、在約40 pM至約30 nM之間、在約40 pM至約25 nM之間、在約40 pM至約30 nM之間、在約40 pM至約15 nM之間、在約40 pM至約10 nM之間、在約40 pM至約5 nM之間、在約40 pM至約2 nM之間、在約40 pM至約1 nM之間、在約40 pM至約950 pM之間、在約40 pM至約900 pM之間、在約40 pM至約850 pM之間、在約40 pM至約800 pM之間、在約40 pM至約750 pM之間、在

約40 pM至約700 pM之間、在約40 pM至約650 pM之間、在約40 pM至約600 pM之間、在約40 pM至約550 pM之間、在約40 pM至約500 pM之間、在約40 pM至約450 pM之間、在約40 pM至約400 pM之間、在約40 pM至約350 pM之間、在約40 pM至約300 pM之間、在約40 pM至約250 pM之間、在約40 pM至約200 pM之間、在約40 pM至約150 pM之間、在約40 pM至約100 pM之間、在約40 pM至約90 pM之間、在約40 pM至約80 pM之間、在約40 pM至約70 pM之間、在約40 pM至約60 pM之間、在約40 pM至約50 pM之間、在約50 pM至約30 nM之間、在約50 pM至約25 nM之間、在約50 pM至約30 nM之間、在約50 pM至約15 nM之間、在約50 pM至約10 nM之間、在約50 pM至約5 nM之間、在約50 pM至約2 nM之間、在約50 pM至約1 nM之間、在約50 pM至約950 pM之間、在約50 pM至約900 pM之間、在約50 pM至約850 pM之間、在約50 pM至約800 pM之間、在約50 pM至約750 pM之間、在約50 pM至約700 pM之間、在約50 pM至約650 pM之間、在約50 pM至約600 pM之間、在約50 pM至約550 pM之間、在約50 pM至約500 pM之間、在約50 pM至約450 pM之間、在約50 pM至約400 pM之間、在約50 pM至約350 pM之間、在約50 pM至約300 pM之間、在約50 pM至約250 pM之間、在約50 pM至約200 pM之間、在約50 pM至約150 pM之間、在約50 pM至約100 pM之間、在約50 pM至約90 pM之間、在約50 pM至約80 pM之間、在約50 pM至約70 pM之間、在約50 pM至約60 pM之間、在約60 pM至約30 nM之間、在約60 pM至約25 nM之間、在約60 pM至約30 nM之間、在約60 pM至約15 nM之間、在約60 pM至約10 nM之間、在約60 pM至約5 nM之間、在約60 pM至約2 nM之間、在約60 pM至約1 nM之間、在約60 pM至約950

pM之間、在約60 pM至約900 pM之間、在約60 pM至約850 pM之間、在約60 pM至約800 pM之間、在約60 pM至約750 pM之間、在約60 pM至約700 pM之間、在約60 pM至約650 pM之間、在約60 pM至約600 pM之間、在約60 pM至約550 pM之間、在約60 pM至約500 pM之間、在約60 pM至約450 pM之間、在約60 pM至約400 pM之間、在約60 pM至約350 pM之間、在約60 pM至約300 pM之間、在約60 pM至約250 pM之間、在約60 pM至約200 pM之間、在約60 pM至約150 pM之間、在約60 pM至約100 pM之間、在約60 pM至約90 pM之間、在約60 pM至約80 pM之間、在約60 pM至約70 pM之間、在約70 pM至約30 nM之間、在約70 pM至約25 nM之間、在約70 pM至約30 nM之間、在約70 pM至約15 nM之間、在約70 pM至約10 nM之間、在約70 pM至約5 nM之間、在約70 pM至約2 nM之間、在約70 pM至約1 nM之間、在約70 pM至約950 pM之間、在約70 pM至約900 pM之間、在約70 pM至約850 pM之間、在約70 pM至約800 pM之間、在約70 pM至約750 pM之間、在約70 pM至約700 pM之間、在約70 pM至約650 pM之間、在約70 pM至約600 pM之間、在約70 pM至約550 pM之間、在約70 pM至約500 pM之間、在約70 pM至約450 pM之間、在約70 pM至約400 pM之間、在約70 pM至約350 pM之間、在約70 pM至約300 pM之間、在約70 pM至約250 pM之間、在約70 pM至約200 pM之間、在約70 pM至約150 pM之間、在約70 pM至約100 pM之間、在約70 pM至約90 pM之間、在約70 pM至約80 pM之間、在約80 pM至約30 nM之間、在約80 pM至約25 nM之間、在約80 pM至約30 nM之間、在約80 pM至約15 nM之間、在約80 pM至約10 nM之間、在約80 pM至約5 nM之間、在約80 pM至約2 nM之間、在約80 pM至約1 nM之間、

在約80 pM至約950 pM之間、在約80 pM至約900 pM之間、在約80 pM至約850 pM之間、在約80 pM至約800 pM之間、在約80 pM至約750 pM之間、在約80 pM至約700 pM之間、在約80 pM至約650 pM之間、在約80 pM至約600 pM之間、在約80 pM至約550 pM之間、在約80 pM至約500 pM之間、在約80 pM至約450 pM之間、在約80 pM至約400 pM之間、在約80 pM至約350 pM之間、在約80 pM至約300 pM之間、在約80 pM至約250 pM之間、在約80 pM至約200 pM之間、在約80 pM至約150 pM之間、在約80 pM至約100 pM之間、在約80 pM至約90 pM之間、在約90 pM至約30 nM之間、在約90 pM至約25 nM之間、在約90 pM至約30 nM之間、在約90 pM至約15 nM之間、在約90 pM至約10 nM之間、在約90 pM至約5 nM之間、在約90 pM至約2 nM之間、在約90 pM至約1 nM之間、在約90 pM至約950 pM之間、在約90 pM至約900 pM之間、在約90 pM至約850 pM之間、在約90 pM至約800 pM之間、在約90 pM至約750 pM之間、在約90 pM至約700 pM之間、在約90 pM至約650 pM之間、在約90 pM至約600 pM之間、在約90 pM至約550 pM之間、在約90 pM至約500 pM之間、在約90 pM至約450 pM之間、在約90 pM至約400 pM之間、在約90 pM至約350 pM之間、在約90 pM至約300 pM之間、在約90 pM至約250 pM之間、在約90 pM至約200 pM之間、在約90 pM至約150 pM之間、在約90 pM至約100 pM之間、在約100 pM至約30 nM之間、在約100 pM至約25 nM之間、在約100 pM至約30 nM之間、在約100 pM至約15 nM之間、在約100 pM至約10 nM之間、在約100 pM至約5 nM之間、在約100 pM至約2 nM之間、在約100 pM至約1 nM之間、在約100 pM至約950 pM之間、在約100 pM至約900 pM之間、在約100 pM至約

850 pM之間、在約100 pM至約800 pM之間、在約100 pM至約750 pM之間、在約100 pM至約700 pM之間、在約100 pM至約650 pM之間、在約100 pM至約600 pM之間、在約100 pM至約550 pM之間、在約100 pM至約500 pM之間、在約100 pM至約450 pM之間、在約100 pM至約400 pM之間、在約100 pM至約350 pM之間、在約100 pM至約300 pM之間、在約100 pM至約250 pM之間、在約100 pM至約200 pM之間、在約100 pM至約150 pM之間、在約150 pM至約30 nM之間、在約150 pM至約25 nM之間、在約150 pM至約30 nM之間、在約150 pM至約15 nM之間、在約150 pM至約10 nM之間、在約150 pM至約5 nM之間、在約150 pM至約2 nM之間、在約150 pM至約1 nM之間、在約150 pM至約950 pM之間、在約150 pM至約900 pM之間、在約150 pM至約850 pM之間、在約150 pM至約800 pM之間、在約150 pM至約750 pM之間、在約150 pM至約700 pM之間、在約150 pM至約650 pM之間、在約150 pM至約600 pM之間、在約150 pM至約550 pM之間、在約150 pM至約500 pM之間、在約150 pM至約450 pM之間、在約150 pM至約400 pM之間、在約150 pM至約350 pM之間、在約150 pM至約300 pM之間、在約150 pM至約250 pM之間、在約150 pM至約200 pM之間、在約200 pM至約30 nM之間、在約200 pM至約25 nM之間、在約200 pM至約30 nM之間、在約200 pM至約15 nM之間、在約200 pM至約10 nM之間、在約200 pM至約5 nM之間、在約200 pM至約2 nM之間、在約200 pM至約1 nM之間、在約200 pM至約950 pM之間、在約200 pM至約900 pM之間、在約200 pM至約850 pM之間、在約200 pM至約800 pM之間、在約200 pM至約750 pM之間、在約200 pM至約700 pM之間、在約200 pM至約650 pM之間、在約200 pM

至約600 pM之間、在約200 pM至約550 pM之間、在約200 pM至約500 pM之間、在約200 pM至約450 pM之間、在約200 pM至約400 pM之間、在約200 pM至約350 pM之間、在約200 pM至約300 pM之間、在約200 pM至約250 pM之間、在約300 pM至約30 nM之間、在約300 pM至約25 nM之間、在約300 pM至約30 nM之間、在約300 pM至約15 nM之間、在約300 pM至約10 nM之間、在約300 pM至約5 nM之間、在約300 pM至約2 nM之間、在約300 pM至約1 nM之間、在約300 pM至約950 pM之間、在約300 pM至約900 pM之間、在約300 pM至約850 pM之間、在約300 pM至約800 pM之間、在約300 pM至約750 pM之間、在約300 pM至約700 pM之間、在約300 pM至約650 pM之間、在約300 pM至約600 pM之間、在約300 pM至約550 pM之間、在約300 pM至約500 pM之間、在約300 pM至約450 pM之間、在約300 pM至約400 pM之間、在約300 pM至約350 pM之間、在約400 pM至約30 nM之間、在約400 pM至約25 nM之間、在約400 pM至約30 nM之間、在約400 pM至約15 nM之間、在約400 pM至約10 nM之間、在約400 pM至約5 nM之間、在約400 pM至約2 nM之間、在約400 pM至約1 nM之間、在約400 pM至約950 pM之間、在約400 pM至約900 pM之間、在約400 pM至約850 pM之間、在約400 pM至約800 pM之間、在約400 pM至約750 pM之間、在約400 pM至約700 pM之間、在約400 pM至約650 pM之間、在約400 pM至約600 pM之間、在約400 pM至約550 pM之間、在約400 pM至約500 pM之間、在約500 pM至約30 nM之間、在約500 pM至約25 nM之間、在約500 pM至約30 nM之間、在約500 pM至約15 nM之間、在約500 pM至約10 nM之間、在約500 pM至約5 nM之間、在約500 pM至約2 nM之間、在約500 pM至約1 nM之

間、在約500 pM至約950 pM之間、在約500 pM至約900 pM之間、在約500 pM至約850 pM之間、在約500 pM至約800 pM之間、在約500 pM至約750 pM之間、在約500 pM至約700 pM之間、在約500 pM至約650 pM之間、在約500 pM至約600 pM之間、在約500 pM至約550 pM之間、在約600 pM至約30 nM之間、在約600 pM至約25 nM之間、在約600 pM至約30 nM之間、在約600 pM至約15 nM之間、在約600 pM至約10 nM之間、在約600 pM至約5 nM之間、在約600 pM至約2 nM之間、在約600 pM至約1 nM之間、在約600 pM至約950 pM之間、在約600 pM至約900 pM之間、在約600 pM至約850 pM之間、在約600 pM至約800 pM之間、在約600 pM至約750 pM之間、在約600 pM至約700 pM之間、在約600 pM至約650 pM之間、在約700 pM至約30 nM之間、在約700 pM至約25 nM之間、在約700 pM至約30 nM之間、在約700 pM至約15 nM之間、在約700 pM至約10 nM之間、在約700 pM至約5 nM之間、在約700 pM至約2 nM之間、在約700 pM至約1 nM之間、在約700 pM至約950 pM之間、在約700 pM至約900 pM之間、在約700 pM至約850 pM之間、在約700 pM至約800 pM之間、在約700 pM至約750 pM、在約800 pM至約30 nM之間、在約800 pM至約25 nM之間、在約800 pM至約30 nM之間、在約800 pM至約15 nM之間、在約800 pM至約10 nM之間、在約800 pM至約5 nM之間、在約800 pM至約2 nM之間、在約800 pM至約1 nM之間、在約800 pM至約950 pM之間、在約800 pM至約900 pM之間、在約800 pM至約850 pM、在約900 pM至約30 nM之間、在約900 pM至約25 nM之間、在約900 pM至約30 nM之間、在約900 pM至約15 nM之間、在約900 pM至約10 nM之間、在約900 pM至約5 nM之間、在約900 pM至約2 nM之

間、在約900 pM至約1 nM之間、在約900 pM至約950 pM之間、在約1 nM至約30 nM之間、在約1 nM至約25 nM之間、在約1 nM至約20 nM之間、在約1 nM至約15 nM之間、在約1 nM至約10 nM之間、在約1 nM至約5 nM之間、在約2 nM至約30 nM之間、在約2 nM至約25 nM之間、在約2 nM至約20 nM之間、在約2 nM至約15 nM之間、在約2 nM至約10 nM之間、在約2 nM至約5 nM之間、在約4 nM至約30 nM之間、在約4 nM至約25 nM之間、在約4 nM至約20 nM之間、在約4 nM至約15 nM之間、在約4 nM至約10 nM之間、在約4 nM至約5 nM之間、在約5 nM至約30 nM之間、在約5 nM至約25 nM之間、在約5 nM至約20 nM之間、在約5 nM至約15 nM之間、在約5 nM至約10 nM之間、在約10 nM至約30 nM之間、在約10 nM至約25 nM之間、在約10 nM至約20 nM之間、在約10 nM至約15 nM之間、在約15 nM至約30 nM之間、在約15 nM至約25 nM之間、在約15 nM至約20 nM之間、在約20 nM至約30 nM之間、及在約20 nM至約25 nM之間)。

【0072】 本文所描述之標靶結合性結構域中之任一個可結合至其標靶，其K_D在約1 nM至約10 nM之間(例如在約1 nM至約9 nM之間、在約1 nM至約8 nM之間、在約1 nM至約7 nM之間、在約1 nM至約6 nM之間、在約1 nM至約5 nM之間、在約1 nM至約4 nM之間、在約1 nM至約3 nM之間、在約1 nM至約2 nM之間、在約2 nM至約10 nM之間、在約2 nM至約9 nM之間、在約2 nM至約8 nM之間、在約2 nM至約7 nM之間、在約2 nM至約6 nM之間、在約2 nM至約5 nM之間、在約2 nM至約4 nM之間、在約2 nM至約3 nM之間、在約3 nM至約10 nM之間、在約3 nM至約9 nM之間、在約3 nM至約8 nM之間、在約3 nM至約7 nM之間、在約3 nM至

約6 nM之間、在約3 nM至約5 nM之間、在約3 nM至約4 nM之間、在約4 nM至約10 nM之間、在約4 nM至約9 nM之間、在約4 nM至約8 nM之間、在約4 nM至約7 nM之間、在約4 nM至約6 nM之間、在約4 nM至約5 nM之間、在約5 nM至約10 nM之間、在約5 nM至約9 nM之間、在約5 nM至約8 nM之間、在約5 nM至約7 nM之間、在約5 nM至約6 nM之間、在約6 nM至約10 nM之間、在約6 nM至約9 nM之間、在約6 nM至約8 nM之間、在約6 nM至約7 nM之間、在約7 nM至約10 nM之間、在約7 nM至約9 nM之間、在約7 nM至約8 nM之間、在約8 nM至約10 nM之間、在約8 nM至約9 nM之間、及在約9 nM至約10 nM)。

【0073】 此項技術中已知的多種不同方法均可用於測定本文所描述之抗原結合蛋白構築體中之任一種的K_D值(例如電泳遷移率偏移分析、過濾器結合分析、表面電漿子共振及生物分子結合動力學分析等)。

【0074】

抗原結合性結構域

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0075】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【0076】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個係抗原結合性結構域。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。

【0077】在本文所描述之多肽多鏈嵌合中之任一種的一些實施例中，該抗原結合性結構域包括或係scFv或單結構域抗體(例如VHH或VNAR結構域)。

【0078】在一些實例中，抗原結合性結構域(例如本文所描述之抗原結合性結構域中之任一個)可以特異性結合至以下任一個：CD16a (參見例如美國專利第9,035,026號中所述者)、CD28 (參見例如美國專利第7,723,482號中所述者)、CD3 (參見例如美國專利第9,226,962號中所述者)、CD33 (參見例如美國專利第8,759,494號中所述者)、CD20 (參見例如WO 2014/026054號中所述者)、CD19 (參見例如美國專利第9,701,758號中所述者)、CD22 (參見例如WO 2003/104425中所述者)、CD123 (參見例如WO 2014/130635中所述者)、IL-1R (參見例如美國專利第8,741,604號中所述者)、IL-1 (參見例如WO 2014/095808中所述者)、VEGF (參見例如美國專利第9,090,684號中所述者)、IL-6R (參見例如美國專利第7,482,436號中所述者)、IL-4 (參見例如美國專利申請公開案第2012/0171197號中所述者)、IL-10 (參見例如美國專利申請公開案第2016/0340413號中所述者)、PDL-1 (參見例如Drees等人, *Protein Express. Purif.* 94:60-66, 2014中所述者)、TIGIT (參見例如美國專利申請公開案第2017/0198042號中所述者)、PD-1 (參見例如美國專利第

7,488,802號中所述者)、TIM3 (參見例如美國專利第8,552,156號中所述者)、CTLA4 (參見例如WO 2012/120125中所述者)、MICA (參見例如WO 2016/154585中所述者)、MICB (參見例如美國專利第8,753,640號中所述者)、IL-6 (參見例如Gejima等人, *Human Antibodies* 11(4):121-129, 2002中所述者)、IL-8 (參見例如美國專利第6,117,980號中所述者)、TNFα (參見例如Geng等人, *Immunol. Res.* 62(3):377-385, 2015中所述者)、CD26a (參見例如WO 2017/189526中所述者)、CD36 (參見例如美國專利申請公開案第2015/0259429號中所述者)、ULBP2 (參見例如美國專利第9,273,136號中所述者)、CD30 (參見例如Homach等人, *Scand. J. Immunol.* 48(5):497-501, 1998中所述者)、CD200 (參見例如美國專利第9,085,623號中所述者)、IGF-1R (參見例如美國專利申請公開案第2017/0051063號中所述者)、MUC4AC (參見例如WO 2012/170470中所述者)、MUC5AC (參見例如美國專利第9,238,084號中所述者)、Trop-2 (參見例如WO 2013/068946中所述者)、CMET (參見例如Edwardraja等人, *Biotechnol. Bioeng.* 106(3):367-375, 2010中所述者)、EGFR (參見例如Akbari等人, *Protein Expr. Purif.* 127:8-15, 2016中所述者)、HER1 (參見例如美國專利申請公開案第2013/0274446號中所述者)、HER2 (參見例如Cao等人, *Biotechnol. Lett.* 37(7):1347-1354, 2015中所述者)、HER3 (參見例如美國專利第9,505,843號中所述者)、PSMA (參見例如Parker等人, *Protein Expr. Purif.* 89(2):136-145, 2013中所述者)、CEA (參見例如WO 1995/015341中所述者)、B7H3 (參見例如美國專利第9,371,395號中所述者)、EPCAM (參見例如WO 2014/159531中所述者)、BCMA (參見例如Smith等人, *Mol. Ther.* 26(6):1447-1456, 2018中所述者)、P-鈣黏蛋

白 (參見例如美國專利第7,452,537號中所述者)、CEACAM5 (參見例如美國專利第9,617,345號中所述者)、UL16結合蛋白(參見例如WO 2017/083612中所述者)、HLA-DR (參見例如Pistillo等人, *Exp. Clin. Immunogenet.* 14(2):123-130, 1997)、DLL4 (參見例如WO 2014/007513中所述者)、TYRO3 (參見例如WO 2016/166348中所述者)、AXL (參見例如WO 2012/175692中所述者)、MER (參見例如WO 2016/106221中所述者)、CD122 (參見例如美國專利申請公開案第2016/0367664號中所述者)、CD155 (參見例如WO 2017/149538號中所述者)、或PDGF-DD (參見例如美國專利第9,441,034號中所述者)。

【0079】 本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種中存在的抗原結合性結構域各自獨立地選自由以下組成之群：VHH結構域、VNAR結構域及scFv。在一些實施例中，本文所描述之抗原結合性結構域中之任一個係BiTe、$(scFv)_2$、奈米抗體、奈米抗體-HSA、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、scFv-CH-CL-scFv、HSAbody、scDiabody-HAS或串聯scFv。可用於任一多鏈嵌合多肽中之抗原結合性結構域的額外實例係此項技術中已知的。

【0080】 VHH結構域係可見於駱駝中之單一單體可變抗體結構域。VNAR結構域係可見於軟骨魚中之單一單體可變抗體結構域。VHH結構域及V_{NAR}結構域之非限制性態樣描述於例如以下中：Cromie等人, *Curr. Top. Med. Chem.* 15:2543-2557, 2016；De Genst等人, *Dev. Comp. Immunol.* 30:187-198, 2006；De Meyer等人, *Trends Biotechnol.* 32:263-270, 2014；Kijanka等人, *Nanomedicine* 10:161-174, 2015；Kovaleva等人, *Expert. Opin. Biol. Ther.* 14:1527-1539, 2014；Krah等人,

Immunopharmacol. Immunotoxicol. 38:21-28, 2016；Mujic-Delic等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 35:247-255, 2014；Muyldermans, *J. Biotechnol.* 74:277-302, 2001；Muyldermans等人, *Trends Biochem. Sci.* 26:230-235, 2001；Muyldermans, *Ann. Rev. Biochem.* 82:775-797, 2013；Rahbarizadeh等人, *Immunol. Invest.* 40:299-338, 2011；Van Audenhove等人, *EBioMedicine* 8:40-48, 2016；Van Bockstaele等人, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10:1212-1224, 2009；Vincke等人, *Methods Mol. Biol.* 911:15-26, 2012；及Wesolowski等人, *Med. Microbiol. Immunol.* 198:157-174, 2009。

【0081】在一些實施例中，本文所描述之多鏈嵌合多肽中的抗原結合性結構域各自皆為VHH結構域，或至少一個抗原結合性結構域係VHH結構域。在一些實施例中，本文所描述之多鏈嵌合多肽中的抗原結合性結構域各自皆為VNAR結構域，或至少一個抗原結合性結構域係VNAR結構域。在一些實施例中，本文所描述之多鏈嵌合多肽中的抗原結合性結構域各自皆為scFv結構域，或至少一個抗原結合性結構域係scFv結構域。

【0082】在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中存在之兩個或兩個以上多肽可組裝(例如非共價組裝)形成本文所描述之抗原結合性結構域中之任一個，例如抗體之抗原結合片段(例如本文所描述之抗體之抗原結合片段中的任一個)、VHH-scAb、VHH-Fab、雙重scFab、F(ab')2、雙功能抗體、互換Mab、DAF(二合一)、DAF(四合一)、DutaMab、DT-IgG、孔中節共用輕鏈、孔中節組裝物、電荷對、Fab-臂交換、SEEDbody、LUZ-Y、Fcab、κλ抗體、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L，H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、

IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、雙功能抗體-CH3、三功能抗體、微型抗體(miniantibody)、微型抗體(minibody)、TriBi微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、scDiabody-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc、胞內抗體、鎖鑰結構(dock and lock)、lmmTAC、IgG-IgG結合物、Cov-X-Body及scFv1-PEG-scFv2。關於此等成分之說明，參見例如Spiess等人, *Mol. Immunol.* 67:95-106, 2015，特此全文併入。抗體之抗原結合片段的非限制性實例包括Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段及Fab'片段。抗體之抗原結合片段之其他實例係IgG之抗原結合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)(例如人類或人類化IgG (例如人類或人類化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)之抗原結合片段)；IgA之抗原結合片段(例如IgA1或IgA2之抗原結合片段) (例如人類或人類化IgA (例如人類或人類化IgA1或IgA2)之抗原結合片段)；IgD之抗原結合片段(例如人類或人類化IgD之抗原結合片段)；IgE之抗原結合片段(例如人類或人類化IgE之抗原結合片段)；或IgM之抗原結合片段(例如人類或人類化IgM之抗原結合片段)。

【0083】「Fv」片段包括一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域非共價連接之二聚體。

【0084】「Fab」片段包括輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(C_{H1})，以及Fv片段之重鏈及輕鏈可變結構域。

【0085】「$F(ab')_2$」片段包括在鉸鏈區附近藉由二硫鍵接合之兩個Fab片段。

【0086】「雙重可變結構域免疫球蛋白」或「DVD-Ig」係指如例

如DiGiammarino等人, *Methods Mol. Biol.* 899:145-156, 2012；Jakob等人, *MABs* 5:358-363, 2013；及美國專利第7,612,181號、第8,258,268號、第8,586,714號、第8,716,450號、第8,722,855號、第8,735,546號及第8,822,645號中所描述之多價及多特異性結合蛋白，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中。

【0087】 DART描述於例如Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13:799-801, 2014中。

【0088】 在一些實施例中，本文所描述之任一個抗原結合性結構域可結合至選自由以下組成之群的抗原：蛋白質、碳水化合物、脂質及其組合。

【0089】 抗原結合性結構域之其他實例及態樣係此項技術中已知的。

【0090】

可溶性介白素或細胞介素蛋白質

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個可以為可溶性介白素蛋白質或可溶性細胞介素蛋白質。在一些實施例中，該可溶性介白素或可溶性細胞介素蛋白質係選自由以下組成之群：IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。可溶性IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L之非限制性實例提供於下。

【0091】 人類可溶性IL-2 (SEQ ID NO: 9)

aptssstkkt qlqlehllld lqmilnginn yknpkltrml tfkfympkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisnin vivlelkgse ttfmceyade tativeflnr witfcqsiis tlt

【0092】 人類可溶性IL-3 (SEQ ID NO: 10)

apmtqttplkt swvncsnmid eiithlkqpp lplldfnnln gedqdilmen nlrrpnleaf nravkslqna saiesilknl lpclplataa ptrhpihikd gdwnefrrkl tfylktlena qaqqttlsla if

【0093】 人類可溶性IL-7 (SEQ ID NO: 11)

dcdiegkdgkqyesv lmvsidqlld smkeigsncl nnefnffkrh icdankegmf lfraarklrq flkmnstgdf dlhllkvseg ttillnctgq vkgrkpaalg eaqptkslee nkslkeqkkl ndlcflkrll qeiktcwnki lmgtkeh

【0094】 人類可溶性IL-8 (SEQ ID NO: 12)

egavlprsak elrcqcikty skpfhpkfik elrviesgph canteiivkl sdgrelcldp kenwvqrvve kflkraens

【0095】 人類可溶性IL-10 (SEQ ID NO: 13)

spgqgtqsensc thfpgnlpnm lrdlrdafsr vktffqmkdq ldnlllkesl ledfkgylgc qalsemiqfy leevmpqaen qdpdikahvn slgenlktlr lrlrrchrfl pcenkskave qvknafnklq ekgiykamse fdifinyiea ymtmkirn

【0096】 人類可溶性IL-15 (SEQ ID NO: 14)

Nwvnvisdlkki edliqsmhid atlytesdvh psckvtamkc fllelqvisl esgdasihdt venliilann slssngnvte sgckeceele eknikeflqs fvhivqmfin ts

【0097】 人類可溶性IL-17 (SEQ ID NO: 15)

gitiprn pgcpnsedkn fprtvmvnln ihnrntntnp krssdyynrs tspwnlhrne dperypsviw eakcrhlgci nadgnvdyhm nsvpiqqeil vlrrepphcp nsfrlekilv svgctcvtpi vhhva

【0098】 人類可溶性IL-18 (SEQ ID NO: 16)

yfgklesklsvirn lndqvlfidq gnrplfedmt dsdcrdnapr tifiismykd sqprgmavti svkcekistl scenkiisfk emnppdnikd tksdiiffqr svpghdnkmq fesssyegyf lacekerdlf klilkkedel gdrsimftvq ned

【0099】 人類可溶性PDGF-DD (SEQ ID NO: 17)

rdtsatpqsasi kalrnanlrr desnhltdly rrdetiqvkg ngyvqsprfp
nsyprnlllt wrlhsqentr iqlvfdnqfg leeaendicr ydfvevedis
etstiirgrw cghkevppri ksrtnqikit fksddyfvak pgfkiyysll
edfqpaaase tnwesvtssi sgvsynspsv tdptliadal dkkiaefdtv
edllkyfnpe swqedlenmy ldtpryrgrs yhdrkskvdl drlnddakry
sctprnysvn ireelklanv vffprcllvq rcggncgcgt vnwrsctcns
gktvkkyhev lqfepghikr rgraktmalv diqldhherc dcicssrppr

【0100】 人類可溶性SCF (SEQ ID NO: 18)

egicrnrvtnnvkdv tklvanlpkd ymitlkyvpg mdvlpshcwi semvvqlsds
ltdlldkfsn iseglsnysi idklvnivdd lvecvkenss kdlkksfksp
eprlftpeef frifnrsida fkdfvvaset sdcvvsstls pekdsrvsvt
kpfmlppvaa sslrndssss nrkaknppgd sslhwaamal palfsliigf
afgalywkkr qpsltraven iqineednei smlqekeref qev

【0101】 人類可溶性FLT3L (SEQ ID NO: 19)

tqdcsfqhspissd favkirelsd yllqdypvtv asnlqdeelc gglwrlvlaq
rwmerlktva gskmqgller vnteihfvtk cafqpppscl rfvqtnisrl
lqetseqlva lkpwitrqnf srclelqcqp dsstlpppws prpleatapt
apqpplllll llpvgllla aawclhwqrt rrrtprpgeq vppvpspqdl
llveh

【0102】 可　溶　性MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5及ULBP6之非限制性實例提供於下。

【0103】 人類可溶性MICA (SEQ ID NO: 20)

ephslry nltvlswdgs vqsgfltevh ldgqpflrcd rqkcrakpqg
qwaedvlgnk twdretrdlt gngkdlrmtl ahikdqkegl hslqeirvce
ihednstrss qhfyydgelf lsqnletkew tmpqssraqt lamnvrnflk
edamktkthy hamhadclqe lrrylksgvv lrrtvppmvn vtrseasegn
itvtcrasgf ypwnitlswr qdgvslshdt qqwgdvlpdg ngtyqtwvat
ricqgeeqrf tcymehsgnh sthpvpsgkv lvlqshwqtf hvsavaaaai
fviiifyvrc ckkktsaaeg pelvslqvld qhpvgtsdhr datqlgfqpl
msdlgstgst ega

【0104】 人類可溶性MICB (SEQ ID NO: 21)

aephslry nlmvlsqdes vqsgflaegh ldgqpflryd rqkrrakpqg
qwaedvlgak twdtetedlt engqdlrrtl thikdqkggl hslqeirvce
ihedsstrgs rhfyydgelf lsqnletqes tvpqssraqt lamnvtnfwk
edamktkthy ramqadclqk lqrylksgva irrtvppmvn vtcsevsegn
itvtcrassf yprnitltwr qdgvslshnt qqwgdvlpdg ngtyqtwvat
rirqgeeqrf tcymehsgnh gthpvpsgkv lvlqsqrtdf pyvsaampcf
viiiilcvpc ckkktsaaeg pelvslqvld qhpvgtgdhr
daaqlgfqpl msatgstgst ega

【0105】 人類可溶性ULBP1 (SEQ ID NO: 22)

wvdthclcydfiit pksrpepqwc evqglvderp flhydcvnhk akafaslgkk
vnvtktweeq tetlrdvvdf lkgqlldiqv enlipieplt lqarmscehe
ahghgrgswq flfngqkfll fdsnnrkwta lhpgakkmte kweknrdvtm
ffqkislgdc kmwleeflmy weqmldptkp pslapg

【0106】 人類可溶性ULBP2 (SEQ ID NO: 23)

gradphslcyditvi pkfrpgprwc avqgqvdekt flhydcgnkt vtpvsplgkk
lnvttawkaq npvlrevvdi lteqlrdiql enytpkeplt lqarmsceqk
aeghssgswq fsfdgqifll fdsekrmwtt vhpgarkmke kwendkvvam
sfhyfsmgdc igwledflmg mdstlepsag aplams

【0107】 人類可溶性ULBP3 (SEQ ID NO: 24)

dahslwynfti ihlprhgqqw cevqsqvdqk nflsydcgsd kvlsmghlee
qlyatdawgk qlemlrevgq rlrleladte ledftpsgpl tlqvrmscec
eadgyirgsw qfsfdgrkfl lfdsnnrkwt vvhagarrmk ekwekdsglt
tffkmvsmrd ckswlrdflm hrkkrlepta pptmapg

【0108】 人類可溶性ULBP4 (SEQ ID NO: 25)

hslcfnftik slsrpgqpwc eaqvflnknl flqynsdnnm vkplglligkk
vyatstwgel tqtlgevgrd lrmllcdikp qiktsdpstl qvemfcqrea
erctgaswqf atngeksllf damnmtwtvi nheaskiket wkkdrgleky
frklskgdcd hwlreflghw eampeptvsp vnasdihwss sslpdrwiil
gafillvlmg ivlicvwwqn gewqaglwpl rts

【0109】 人類可溶性ULBP5 (SEQ ID NO: 26)

gladp hslcyditvi pkfrpgprwc avqgqvdekt flhydcgskt
vtpvsplgkk lnvttawkaq npvlrevvdi lteqlldiql enyipkeplt
lqarmsceqk aeghgsgswq lsfdgqifll fdsenrmwtt vhpgarkmke
kwendkdmtm sfhyismgdc tgwledflmg mdstlepsag apptmssg

【0110】 人類可溶性ULBP6 (SEQ ID NO: 27)

rrddp hslcyditvi pkfrpgprwc avqgqvdekt flhydcgnkt
vtpvsplgkk lnvtmawkaq npvlrevvdi lteqlldiql enytpkeplt
lqarmsceqk aeghssgswq fsidgqtfll fdsekrmwtt vhpgarkmke
kwendkdvam sfhyismgdc igwledflmg mdstlepsag aplamssg

【0111】 可溶性介白素蛋白質及可溶性細胞介素蛋白質之額外實例係此項技術中已知的。

【0112】

可溶性受體

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個係可溶性介白素受體、可溶性細胞介素受體或配體受體。在一些實施例中，該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-β RII) (參見例如Yung等人, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 194(9):1140-1151, 2016中所述者)、可溶性TGF-βRIII (參見例如Heng等人, *Placenta* 57:320, 2017中所述者)、可溶性NKG2D (參見例如Cosman等人, *Immunity* 14(2):123-133, 2001；Costa等人, *Front. Immunol.*, 第9卷, Article 1150, 2018年5月29日; doi: 10.3389/fimmu.2018.01150)、可溶性NKp30 (參見例如Costa等人, *Front. Immunol.*, 第9卷, Article 1150, 2018年5月29日; doi: 10.3389/fimmu.2018.01150)、可溶性NKp44 (參見例如Costa等人, *Front. Immunol.*, 第9卷, Article 1150, 2018年5月29日; doi: 10.3389/fimmu.2018.01150中所述者)、可溶性NKp46 (參見例如

Mandelboim等人, *Nature* 409:1055-1060, 2001；Costa等人, *Front. Immunol.*, 第9卷, Article 1150, 2018年5月29日; doi: 10.3389/fimmu.2018.01150)、可溶性DNAM-1 (參見例如Costa等人, *Front. Immunol.*, 第9卷, Article 1150, 2018年5月29日; doi: 10.3389/fimmu.2018.01150)、scMHCI (參見例如Washburn等人, *PLoS One* 6(3):e18439, 2011)、scMHCII (參見例如Bishwajit等人, *Cellular Immunol.* 170(1):25-33, 1996)、scTCR (參見例如Weber等人, *Nature* 356(6372):793-796, 1992中所述者)、可溶性CD155 (參見例如Tahara-Hanaoka等人, *Int. Immunol.* 16(4):533-538, 2004中所述者)或可溶性CD28 (參見例如Hebbar等人, *Clin. Exp. Immunol.* 136:388-392, 2004)。

【0113】 可溶性介白素受體及可溶性細胞介素受體之額外實例係此項技術中已知的。

【0114】

額外抗原結合性結構域

在多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包括一或多個(例如二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)額外標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個定位於該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的例示性第一結構域中之任一個)之間。在一些實施例中，該第一嵌合多肽可以進一步在該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子

結構域中之任一個)與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)之間包括連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)，及/或在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)之間包括連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0115】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包括一或多個(例如二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)額外標靶結合性結構域。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)之間包括連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第一嵌合多肽

中該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域之任一個)。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)之間包含連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0116】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)係安置於該第一嵌合多肽之N及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的例示性第一結構域中之任一個)之間。在一些實施例中，安置於N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)或該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域

(例如本文所描述此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)或該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)之間的連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之連接子序列中之任一個)。在一些實施例中，安置於C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)或該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包括安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該第一標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)或該成對親和力結構域之第一結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之例示性第一結構域中之任一個)之間的連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。在一些實施例中，定位於該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如本文所描述之第一結構域中之任一個或任一種例示性成對親和力結構域)之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直

接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。在一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)，該連接子序列安置於(i)該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域(例如本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第一結構域(例如本文所描述之例示性成對親和力結構域之間中之任一個的例示性第一結構域中之任一個)之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【0117】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端及/或C末端處包括一或多個(例如二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)額外標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的例示性第二結構域中之任一個)。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌

合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該成對親和力結構域之第二結構域(例如任一種例示性成對親和力結構域的本文所描述之第二結構域中之任一個)之間包括連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。在一些實施例中，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)直接鄰接該第二嵌合多肽中之第二標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之標靶結合性結構域中之任一個)。在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)與該第二標靶結合性結構域(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性標靶結合性結構域中之任一個)之間包括連接子序列(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性連接子序列中之任一個)。

【0118】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上(例如三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、或十個或十個以上)特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上(例如三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、或十個或十個以上)特異

性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上(例如三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、或十個或十個以上)包括相同胺基酸序列。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自包括相同胺基酸序列。

【0119】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個(例如兩個或兩個以上、三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、或十個或十個以上)係抗原結合性結構域。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域(例如scFv或單結構域抗體)。

【0120】

親和力結構域對

在一些實施例中，多鏈嵌合多肽包括：1)含一對親和力結構域之第一結構域的第一嵌合多肽，及2)含一對親和力結構域之第二結構域的第二嵌合多肽，由此該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與該第二結構域之結合而締合。在一些實施例中，該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域以及可溶性IL-15。壽司結構域，又稱為短共同重複或1型糖蛋白基元，係蛋白質-蛋白質相互作用中之共用基元。已在多種蛋白質結合分子上鑑別出壽司結構域，包括補體組分C1r、C1s、因子H及C2m，以及非免疫分子因子XIII及β2-糖蛋白。典型壽司結構域具有約60個胺基酸殘基且含有四個半胱胺酸(Ranganathan, Pac. Symp Biocomput. 2000:155-67)。第一個半胱胺酸可與第三個半胱胺酸形成二硫鍵，且第二個半胱胺酸可與第四個半胱胺酸形成二硫橋。在該成對親和力結構域中之一個成員係可溶性IL-15的一些實施例中，該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。在該成對親和力結構域中之一個成員係人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)的一些實施例中，該人類IL15Rα係成熟全長IL15Rα。在一些實施例中，該成對親和力結構域係芽孢桿菌RNA酶及芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白。在一些實施例中，該成對親和力結構域係PKA及AKAP。在一些實施例中，該成對親和力結構域係基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組(Rossi, *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:6841-6846, 2006；Sharkey等人, *Cancer Res*. 68:5282-5290, 2008；Rossi等人, *Trends Pharmacol Sci*. 33:474-481, 2012)，或基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組(Deyev等人, *Nat Biotechnol*. 1486-1492, 2003)。

【0121】 在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽包括一

對親和力結構域之第一結構域且該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽包括一對親和力結構域之第二結構域，其中該成對親和力結構域之第一結構域與該成對親和力結構域之第二結構域彼此結合，其解離平衡常數(K_D)小於1×10^{-7} M、小於1×10^{-8} M、小於1×10^{-9} M、小於1×10^{-10} M、小於1×10^{-11} M、小於1×10^{-12} M或小於1×10^{-13} M。在一些實施例中，該成對親和力結構域之第一結構域與該成對親和力結構域之第二結構域彼此結合，其K_D係約1×10^{-4} M至約1×10^{-6} M、約1×10^{-5} M至約1×10^{-7} M、約1×10^{-6} M至約1×10^{-8} M、約1×10^{-7} M至約1×10^{-9} M、約1×10^{-8} M至約1×10^{-10} M、約1×10^{-9} M至約1×10^{-11} M、約1×10^{-10} M至約1×10^{-12} M、約1×10^{-11} M至約1×10^{-13} M、約1×10^{-4} M至約1×10^{-5} M、約1×10^{-5} M至約1×10^{-6} M、約1×10^{-6} M至約1×10^{-7} M、約1×10^{-7} M至約1×10^{-8} M、約1×10^{-8} M至約1×10^{-9} M、約1×10^{-9} M至約1×10^{-10} M、約1×10^{-10} M至約1×10^{-11} M、約1×10^{-11} M至約1×10^{-12} M、或約1×10^{-12} M至約1×10^{-13} M (包括端點)。此項技術中已知之多種不同方法中之任一種均可用於測定該成對親和力結構域之第一結構域與該成對親和力結構域之第二結構域之結合的K_D值(例如電泳遷移率偏移分析、過濾器結合分析、表面電漿子共振及生物分子結合動力學分析等)。

【0122】 在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽包括一對親和力結構域之第一結構域且該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽包括一對親和力結構域之第二結構域，其中該成對親和力結構域之第一結構域、該成對親和力結構域之第二結構域或兩者係約10個至100個胺基酸長度。舉例而言，一對親和力結構域之第一結構域、一對親和力結構域之第二結構域或兩者可以為約10至100個胺基酸長度、約15至100個胺基酸長度、

約20至100個胺基酸長度、約25至100個胺基酸長度、約30至100個胺基酸長度、約35至100個胺基酸長度、約40至100個胺基酸長度、約45至100個胺基酸長度、約50至100個胺基酸長度、約55至100個胺基酸長度、約60至100個胺基酸長度、約65至100個胺基酸長度、約70至100個胺基酸長度、約75至100個胺基酸長度、約80至100個胺基酸長度、約85至100個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約95至100個胺基酸長度、約10至95個胺基酸長度、約10至90個胺基酸長度、約10至85個胺基酸長度、約10至80個胺基酸長度、約10至75個胺基酸長度、約10至70個胺基酸長度、約10至65個胺基酸長度、約10至60個胺基酸長度、約10至55個胺基酸長度、約10至50個胺基酸長度、約10至45個胺基酸長度、約10至40個胺基酸長度、約10至35個胺基酸長度、約10至30個胺基酸長度、約10至25個胺基酸長度、約10至20個胺基酸長度、約10至15個胺基酸長度、約20至30個胺基酸長度、約30至40個胺基酸長度、約40至50個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、約60至70個胺基酸長度、約70至80個胺基酸長度、約80至90個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約20至90個胺基酸長度、約30至80個胺基酸長度、約40至70個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、或其間任何範圍。一對親和力結構域之第一結構域、一對親和力結構域之第二結構域或兩者係約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100個胺基酸長度。

【0123】 在一些實施例中，本文所揭示的一對親和力結構域之第一及/或第二結構域中之任一個可在其N末端及/或C末端處包括一或多個額外胺基酸(例如1、2、3、5、6、7、8、9、10個或更多個胺基酸)，只要一對

親和力結構域之第一及/或第二結構域的功能保持完整。舉例而言，來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域可在N末端及/或C末端處包括一或多個額外胺基酸，同時仍保持結合至可溶性IL-15之能力。另外或替代地，可溶性IL-15可在N末端及/或C末端處包括一或多個額外胺基酸，同時仍保持結合至來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域的能力。

【0124】 來自IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域的非限制性實例可包括與ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR(SEQ ID NO:28)至少70%一致、至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致的序列。在一些實施例中，來自IL15Rα之α鏈的壽司結構域可由包括以下之核酸編碼：
ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAG
CTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGA
AGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGT
GGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 29)。

【0125】 在一些實施例中，可溶性IL-15可包括與NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(SEQ ID NO:14)至少70%一致、至少75%一致、至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致、至少95%一致、至少99%一致或100%一致的序列。在一些實施例中，可溶性IL-15可由包括以下序列之核酸編碼：

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTC
CATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAA
GGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAG
CGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATA
ACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGA
AGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTG
TCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 30)

【0126】

信號序列

在一些實施例中，多鏈嵌合多肽包括第一嵌合多肽，該第一嵌合多肽在其N末端處包括信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽包括第二嵌合多肽，該第二嵌合多肽在其N末端處包括信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽及該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽均包括信號序列。一般熟習此項技術者應瞭解，信號序列係在多種內源性產生之蛋白質之N末端處存在的胺基酸序列，其將該蛋白質引導至分泌路徑(例如該蛋白質經引導至駐留於某些細胞內細胞器中、駐留於細胞膜中或打算自細胞分泌)。信號序列係異源性的且其一級胺基酸序列明顯不同。然而，信號序列通常係16至30個胺基酸長度且包括親水性，通常帶正電之N末端區域、中心疏水性結構域及含有信號肽酶裂解位點之C末端區域。

【0127】 在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括具有MKWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO:31)之胺基酸序列的信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括由以下核酸序列編碼之信號序列：ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTA

CTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCTACTCC (SEQ ID NO:32)、ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCTACAGC (SEQ ID NO: 33)、或ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCTACTCC (SEQ ID NO:34)。

【0128】在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括具有MKCLLYLAFLFLGVNC (SEQ ID NO:35)之胺基酸序列的信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括具有

MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIITSIKAVYNFATCGILALVSFLFLAGRSCG (SEQ ID NO:36)之胺基酸序列的信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括具有MPNHQSGSPTGSSDLLLSGKKQRPHLALRRKRRREMRKINRKVRRMNLAPIKEKTAWQHLQALISEAEEVLKTSQTPQNSLTLFLALLSVLGPPVTG (SEQ ID NO:37)之胺基酸序列的信號序列。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括具有MDSKGSSQKGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVS (SEQ ID NO:38)之胺基酸序列的信號序列。一般熟習此項技術者應意識到用於本文所描述之多鏈嵌合多肽之第一嵌合多肽及/或第二嵌合多肽的其他適當信號序列。

【0129】在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括約10至100個胺基酸長度之信號序列。舉例而言，信號序列可以為約10至100個胺基酸長度、約15至100

個胺基酸長度、約20至100個胺基酸長度、約25至100個胺基酸長度、約30至100個胺基酸長度、約35至100個胺基酸長度、約40至100個胺基酸長度、約45至100個胺基酸長度、約50至100個胺基酸長度、約55至100個胺基酸長度、約60至100個胺基酸長度、約65至100個胺基酸長度、約70至100個胺基酸長度、約75至100個胺基酸長度、約80至100個胺基酸長度、約85至100個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約95至100個胺基酸長度、約10至95個胺基酸長度、約10至90個胺基酸長度、約10至85個胺基酸長度、約10至80個胺基酸長度、約10至75個胺基酸長度、約10至70個胺基酸長度、約10至65個胺基酸長度、約10至60個胺基酸長度、約10至55個胺基酸長度、約10至50個胺基酸長度、約10至45個胺基酸長度、約10至40個胺基酸長度、約10至35個胺基酸長度、約10至30個胺基酸長度、約10至25個胺基酸長度、約10至20個胺基酸長度、約10至15個胺基酸長度、約20至30個胺基酸長度、約30至40個胺基酸長度、約40至50個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、約60至70個胺基酸長度、約70至80個胺基酸長度、約80至90個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約20至90個胺基酸長度、約30至80個胺基酸長度、約40至70個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、或其間任何範圍。在一些實施例中，信號序列係約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100個胺基酸長度

【0130】在一些實施例中，本文所揭示之信號序列中之任一個可在其N末端及/或C末端處包括一或多個額外胺基酸(例如1、2、3、5、6、7、8、9、10個或更多個胺基酸)，只要該信號序列之功能保持完整。舉例而言，具有胺基酸序列MKCLLYLAFLFLGVNC (SEQ ID NO:35)之信號

序列可在N末端或C末端處包括一或多個額外胺基酸，同時仍保持將多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者引導至分泌路徑的能力。

【0131】 在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括將該多鏈嵌合多肽引導至細胞外空間中的信號序列。此類實施例可用於製造多鏈嵌合多肽，其分離及/或純化相對容易。

【0132】

肽標籤

在一些實施例中，多鏈嵌合多肽包括第一嵌合多肽，該第一嵌合多肽包括肽標籤(例如在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處)。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽包括第二嵌合多肽，該第二嵌合多肽包括肽標籤(例如在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處)。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽及該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽均包括肽標籤。在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括兩個或兩個以上肽標籤。

【0133】 可以包括在多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者中的例示性肽標籤包括(但不限於)AviTag(GLNDIFEAQKIEWHE；SEQ ID NO: 39)、鈣調蛋白標籤(KRRWKKNFIAVSAANRFKKISSSGAL；SEQ ID NO: 40)、聚麩胺酸標籤(EEEEEE；SEQ ID NO: 41)、E標籤(GAPVPYPDPLEPR；SEQ ID NO: 42)、FLAG標籤(DYKDDDDK；SEQ ID NO: 43)、HA標籤、來自血球凝集素之肽(YPYDVPDYA；SEQ ID NO: 44)、his標籤

(HHHHH(SEQ ID NO:45)；HHHHHH(SEQ ID NO:46)；HHHHHHH(SEQ ID NO:47)；HHHHHHHH(SEQ ID NO:48)；HHHHHHHHH(SEQ ID NO:49)；或HHHHHHHHHH(SEQ ID NO:50))、myc標籤(EQKLISEEDL；SEQ ID NO: 51)、NE標籤(TKENPRSNQEESYDDNES；SEQ ID NO: 52)、S標籤(KETAAAKFERQHMDS；SEQ ID NO: 53)、SBP標籤(MDEKTTGWRGGHVVEGLAGELEQLRARLEHHPQGQREP；SEQ ID NO: 54)、Softag 1(SLAELLNAGLGGS；SEQ ID NO: 55)、Softag 3(TQDPSRVG；SEQ ID NO: 56)、Spot標籤(PDRVRAVSHWSS；SEQ ID NO: 57)、鏈黴素標籤(WSHPQFEK；SEQ ID NO: 58)、TC標籤(CCPGCC；SEQ ID NO: 59)、Ty標籤(EVHTNQDPLD；SEQ ID NO:60)、V5標籤(GKPIPNPLLGLDST；SEQ ID NO:61)、VSV標籤(YTDIEMNRLGK；SEQ ID NO:62)及Xpress標籤(DLYDDDDK；SEQ ID NO: 63)。在一些實施例中，組織因子蛋白質係肽標籤。

【0134】 可以包括在多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者中的肽標籤可以用於與該多鏈嵌合多肽相關的多種應用中之任一種中。舉例而言，肽標籤可用於純化多鏈嵌合多肽。作為非限制性實例，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽(例如以重組方式表現的第一嵌合多肽)、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽(例如以重組方式表現的第二嵌合多肽)或兩者可包括myc標籤；包括加myc標籤之第一嵌合多肽、加myc標籤之第二嵌合多肽或兩者的多鏈嵌合多肽可以使用識別myc標籤之抗體純化。識別myc標籤之抗體的一個非限制性實例係9E10，其購自非營利性發展研究所融合瘤細胞庫(non-commercial

Developmental Studies Hybridoma Bank)。作為另一個非限制性實例，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽(例如以重組方式表現的第一嵌合多肽)、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽(例如以重組方式表現的第二嵌合多肽)或兩者可包括組胺酸標籤；包括加組胺酸標籤之第一嵌合多肽、加組胺酸標籤之第二嵌合多肽或兩者的多鏈嵌合多肽可以使用鎳或鈷螯合物純化。一般熟習此項技術者將意識到用於純化多鏈嵌合多肽之其他適合標籤及結合該等標籤之試劑。在一些實施例中，在純化之後，自該多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽及/或第二嵌合多肽移除肽標籤。在一些實施例中，在純化之後，並未自該多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽及/或第二嵌合多肽移除肽標籤。

【0135】 可以包括在多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者的肽標籤可用於例如該多鏈嵌合多肽之免疫沈澱、該多鏈嵌合多肽之成像(例如經由西方墨點法(Western blotting)、ELISA、流式細胞測量術及/或免疫細胞化學)及/或該多鏈嵌合多肽之溶解中。

【0136】 在一些實施例中，多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者包括約10至100個胺基酸長度的肽標籤。舉例而言，肽標籤可以為約10至100個胺基酸長度、約15至100個胺基酸長度、約20至100個胺基酸長度、約25至100個胺基酸長度、約30至100個胺基酸長度、約35至100個胺基酸長度、約40至100個胺基酸長度、約45至100個胺基酸長度、約50至100個胺基酸長度、約55至100個胺基酸長度、約60至100個胺基酸長度、約65至100個胺基酸長度、約70至100個胺基酸長度、約75至100個胺基酸長度、約80至100個胺基酸長度、約85

至100個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約95至100個胺基酸長度、約10至95個胺基酸長度、約10至90個胺基酸長度、約10至85個胺基酸長度、約10至80個胺基酸長度、約10至75個胺基酸長度、約10至70個胺基酸長度、約10至65個胺基酸長度、約10至60個胺基酸長度、約10至55個胺基酸長度、約10至50個胺基酸長度、約10至45個胺基酸長度、約10至40個胺基酸長度、約10至35個胺基酸長度、約10至30個胺基酸長度、約10至25個胺基酸長度、約10至20個胺基酸長度、約10至15個胺基酸長度、約20至30個胺基酸長度、約30至40個胺基酸長度、約40至50個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、約60至70個胺基酸長度、約70至80個胺基酸長度、約80至90個胺基酸長度、約90至100個胺基酸長度、約20至90個胺基酸長度、約30至80個胺基酸長度、約40至70個胺基酸長度、約50至60個胺基酸長度、或其間任何範圍。在一些實施例中，肽標籤係約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100個胺基酸長度。

【0137】 包括在多鏈嵌合多肽中之第一嵌合多肽、該多鏈嵌合多肽中之第二嵌合多肽或兩者的肽標籤可具有任何適合長度。舉例而言，肽標籤可以為5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個胺基酸長度。在多鏈嵌合多肽包括兩個或兩個以上肽標籤的實施例中，該兩個或兩個以上肽標籤可具有相同或不同長度。在一些實施例中，本文所揭示之肽標籤中之任一個可以在N末端及/或C末端處包括一或多個額外胺基酸(例如1、2、3、5、6、7、8、9、10個或更多個胺基酸)，只要該肽標籤之功能保持完整。舉例而言，具有胺基酸序列EQKLISEEDL(SEQ ID NO:64)之myc標籤可包括一或多個額外胺基酸(例

如在該肽標籤之N末端及/或C末端處)，同時仍保持經抗體(例如9E10)結合的能力。

【0138】

例示性多鏈嵌合多肽-A型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-18之受體或IL-12之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0139】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0140】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0141】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及

該第二標靶結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0142】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性IL-15或可溶性IL-18。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-15或可溶性IL-18。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-18之受體或IL-12之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0143】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體。

【0144】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-18(例如可溶性人類IL-18)。

【0145】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-18包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQ
PRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKM
QFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED (SEQ ID NO: 16)。

【0146】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-18係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
(SEQ ID NO: 65)

【0147】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-12(例如可溶性人類IL-12)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-15包括可溶性人類IL-12β(p40)之序列及可溶性人類IL-12α(p35)之序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性IL-15人類IL-15進一步在可溶性IL-12β(p40)之序列與可溶性人類IL-12α(p35)之序列之間包括連接子序列(例如本文所描述之例示性連接子序列中之任一個)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子序列包含GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0148】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLT
IQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLR
CEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN
KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN
LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT
SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS (SEQ ID NO: 66)。

【0149】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-12β(p40)係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG
ACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG
ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC
TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCC (SEQ ID NO: 67)。

【0150】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-12α(p35)包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKD
KTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKM
YQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPD
FYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (SEQ ID NO: 68)。

【0151】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-

12α(p35)係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCTTGTTTACACCA
CAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAG
ACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCGAGGAGATCGACCATGAAGATATCA
CCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGGCTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAA
GAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAAACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTT
GTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTATGATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCT
ACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCT
GCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTTTTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTG
ATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACTTCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGA
AGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAGATCAAACTGTGCAT
TTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCGTGACCATTGACCGGGTCATGAGCT
ATTTAAACGCCAGC (SEQ ID NO: 69)。

【0152】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQ
PRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKM
QFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDSGTTNTVAAYN
LTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKD
VKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGT
KVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEF
LIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 70)。

【0153】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCA
GCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCAC
TTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAAT
GTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATC
CACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAA
CGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAA
GAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCA
ATACCTCC (SEQ ID NO: 71)

【0154】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSD
CRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKD
TKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM
FTVQNEDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 72)

【0155】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCTACAGC
TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCA
GCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCAC
TTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAAT
GTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATC
CACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAA
CGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAA
GAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCA
ATACCTCC (SEQ ID NO: 73)。

【0156】在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLT
IQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLR
CEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN
KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN
LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT
SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSRNLPV
ATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTV
EACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF
KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTK
IKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICN
SGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 74)

【0157】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG

ACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG
ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC
TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAG
GTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCC
CGGAATGTTCCCTTGTTTACACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGC
AACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCG
AGGAGATCGACCATGAAGATATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGG
CTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAA
ACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTAT
GATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGG
AGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTT
TTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACT
TCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTAC
AAGACAAAGATCAAACTGTGCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCG
TGACCATTGACCGGGTCATGAGCTATTTAAACGCCAGCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 75)

【0158】在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGI
TWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW
STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQG
VTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYE
NYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQV
QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGG
GSGGGGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYP
CTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMM
ALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNS
ETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPMSVEHA
DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
(SEQ ID NO: 76)。

【0159】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCTACTCC
ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG
ACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG
ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC
TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAG
GTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCC
CGGAATGTTCCCTTGTTTACACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGC
AACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCG
AGGAGATCGACCATGAAGATATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGG
CTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAA
ACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTAT
GATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGG
AGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTT
TTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACT
TCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTAC
AAGACAAAGATCAAACTGTGCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCG
TGACCATTGACCGGGTCATGAGCTATTTAAACGCCAGCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 77)。

【0160】

例示性多鏈嵌合多肽-B型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-21之受體或TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0161】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0162】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0163】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0164】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個係可溶性IL-21(例如可

溶性人類IL-21多肽)或可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地為可溶性IL-21或可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-21之受體或TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0165】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【0166】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)

【0167】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%

一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)。

【0168】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體(例如可溶性人類TGFRβRII受體))。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0169】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0170】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%

一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0171】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCACCTCCA TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)。

【0172】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCACCTCCA TCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGA GAATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGAT TTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGA AGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGA CAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0173】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類

TGFRβRII受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0174】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該人類TGFβRII受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)。

【0175】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQ
VYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVEST
GSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLS
LRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRT
VNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP
SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE
ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 86)

【0176】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCTCCGGCACCACCAAT
ACCGTGGCCGCTTATAACCTCACATGGAAGAGCACCAACTTCAAGACAATTC
TGGAATGGGAACCCAAGCCCGTCAATCAAGTTTACACCGTGCAGATCTCCAC
CAAATCCGGAGACTGGAAGAGCAAGTGCTTCTACACAACAGACACCGAGTGT
GATTTAACCGACGAAATCGTCAAGGACGTCAAGCAAACCTATCTGGCTCGGG
TCTTTTCCTACCCCGCTGGCAATGTCGAGTCCACCGGCTCCGCTGGCGAGCCT
CTCTACGAGAATTCCCCCGAATTCACCCCTTATTTAGAGACCAATTTAGGCCA
GCCTACCATCCAGAGCTTCGAGCAAGTTGGCACCAAGGTGAACGTCACCGTC
GAGGATGAAAGGACTTTAGTGCGGCGGAATAACACATTTTTATCCCTCCGGG
ATGTGTTCGGCAAAGACCTCATCTACACACTGTACTATTGGAAGTCCAGCTCC
TCCGGCAAAAAGACCGCTAAGACCAACACCAACGAGTTTTTAATTGACGTGG
ACAAAGGCGAGAACTACTGCTTCAGCGTGCAAGCCGTGATCCCTTCTCGTAC
CGTCAACCGGAAGAGCACAGATTCCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAA
GGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATC
GAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGA
CGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGC
AAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAA
TTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGT
CCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTC
TGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 87)

【0177】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一

致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSSGTTNTVAAYNLTW
KSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQ
TYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVN
VTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDV
DKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIED
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 88)。

【0178】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC
GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGT
GAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAG
GCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCC
CCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATC
AGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCTCCGGCACCACCAA
TACCGTGGCCGCTTATAACCTCACATGGAAGAGCACCAACTTCAAGACAATT
CTGGAATGGGAACCCAAGCCCGTCAATCAAGTTTACACCGTGCAGATCTCCA
CCAAATCCGGAGACTGGAAGAGCAAGTGCTTCTACACAACAGACACCGAGT
GTGATTTAACCGACGAAATCGTCAAGGACGTCAAGCAAACCTATCTGGCTCG
GGTCTTTTCCTACCCCGCTGGCAATGTCGAGTCCACCGGCTCCGCTGGCGAGC
CTCTCTACGAGAATTCCCCCGAATTCACCCCTTATTTAGAGACCAATTTAGGC
CAGCCTACCATCCAGAGCTTCGAGCAAGTTGGCACCAAGGTGAACGTCACCG
TCGAGGATGAAAGGACTTTAGTGCGGCGGAATAACACATTTTTATCCCTCCG
GGATGTGTTCGGCAAAGACCTCATCTACACACTGTACTATTGGAAGTCCAGCT
CCTCCGGCAAAAAGACCGCTAAGACCAACACCAACGAGTTTTTAATTGACGT
GGACAAAGGCGAGAACTACTGCTTCAGCGTGCAAGCCGTGATCCCTTCTCGT

ACCGTCAACCGGAAGAGCACAGATTCCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAA
AGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGAT
CGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCG
ACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTG
CAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGA
ATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAG
TCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTT
CTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 89)。

【0179】在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT
ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 90)。

【0180】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC

AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACATCACGTGTCCTCCTCCTATGTCC
GTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGC
GGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGAC
GGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGACAACCCCCAGT
CTCAAATGTATTAGA (SEQ ID NO: 91)

【0181】在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER
YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 92)。

【0182】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGAC
AACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTT
CAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCACCTCC
ATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGAC
GAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACG
ACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAA
GAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAAC
GACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTG
GCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGT
GCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTG
AAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAA
CCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCT

CAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGG
AAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGA
CGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGAC
CTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTA
GCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACATCACGTGTCCTCCTCCTATGTC
CGTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAG
CGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGAC
GGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGACAACCCCCAGT
CTCAAATGTATTAGA (SEQ ID NO: 93)

【0183】

例示性多鏈嵌合多肽-C型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體或IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0184】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0185】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0186】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0187】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個係可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21多肽)或可溶性IL-7(例如可溶性IL-7多肽)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-21或可溶性IL-7。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-21之受體或IL-7之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0188】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【0189】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21)。

【0190】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%

一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0191】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTG
ATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCA
GAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGG
CCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATC
AATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACA
GAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCC
AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGC
ATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC (SEQ ID NO: 94)

【0192】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0193】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-7之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO:
11).

【0194】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGG
TCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCT
GAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAA
GGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAA
TAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAA
TACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGG
TGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACA
GAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAA
ACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC (SEQ ID NO: 95).

【0195】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQ
VYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVEST
GSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLS
LRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRT
VNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP
SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE
ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 96).

【0196】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTG
ATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCA
GAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGG
CCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATC
AATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACA
GAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCC
AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGC
ATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCCTCAGGCACTACAAATAC
TGTGGCAGCATATAATTTAACTTGGAAATCAACTAATTTCAAGACAATTTTGG
AGTGGGAACCCAAACCCGTCAATCAAGTCTACACTGTTCAAATAAGCACTAA
GTCAGGAGATTGGAAAAGCAAATGCTTTTACACAACAGACACAGAGTGTGAC
CTCACCGACGAGATTGTGAAGGATGTGAAGCAGACGTACTTGGCACGGGTCT
TCTCCTACCCGGCAGGGAATGTGGAGAGCACCGGTTCTGCTGGGGAGCCTCT
GTATGAGAACTCCCCAGAGTTCACACCTTACCTGGAGACAAACCTCGGACAG
CCAACAATTCAGAGTTTTGAACAGGTGGGAACAAAAGTGAATGTGACCGTAG
AAGATGAACGGACTTTAGTCAGAAGGAACAACACTTTCCTAAGCCTCCGGGA
TGTTTTTGGCAAGGACTTAATTTATACACTTTATTATTGGAAATCTTCAAGTTC
AGGAAAGAAAACAGCCAAAACAAACACTAATGAGTTTTTGATTGATGTGGAT
AAAGGAGAAAACTACTGTTTCAGTGTTCAAGCAGTGATTCCCTCCCGAACAG
TTAACCGGAAGAGTACAGACAGCCCGGTAGAGTGTATGGGCCAGGAGAAAG
GGGAATTCAGAGAAAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCG
AAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGAC
GTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCA
AGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAAT
TTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTC
CGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCT
GCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 97)。

【0197】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MGVKVLFALICIAVAEAQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSSGTTNTVAAYNLTW
KSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQ
TYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVN
VTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDV
DKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIED
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 98)。

【0198】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGGGAGTGAAAGTTCTTTTTGCCCTTATTTGTATTGCTGTGGCCGAGGCCCA
AGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTGATC
AGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCAGAA
GATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGGCCCA
ACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATCAATT
AAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACAGAAA
CACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCCAAAG
AATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGCATCTG
TCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCCTCAGGCACTACAAATACTGTGG
CAGCATATAATTTAACTTGGAAATCAACTAATTTCAAGACAATTTTGGAGTGG
GAACCCAAACCCGTCAATCAAGTCTACACTGTTCAAATAAGCACTAAGTCAG
GAGATTGGAAAAGCAAATGCTTTTACACAACAGACACAGAGTGTGACCTCAC
CGACGAGATTGTGAAGGATGTGAAGCAGACGTACTTGGCACGGGTCTTCTCC
TACCCGGCAGGGAATGTGGAGAGCACCGGTTCTGCTGGGGAGCCTCTGTATG
AGAACTCCCCAGAGTTCACACCTTACCTGGAGACAAACCTCGGACAGCCAAC
AATTCAGAGTTTTGAACAGGTGGGAACAAAAGTGAATGTGACCGTAGAAGAT
GAACGGACTTTAGTCAGAAGGAACAACACTTTCCTAAGCCTCCGGGATGTTT
TTGGCAAGGACTTAATTTATACACTTTATTATTGGAAATCTTCAAGTTCAGGA
AAGAAAACAGCCAAAACAAACACTAATGAGTTTTTGATTGATGTGGATAAAG
GAGAAAACTACTGTTTCAGTGTTCAAGCAGTGATTCCCTCCCGAACAGTTAAC
CGGAAGAGTACAGACAGCCCGGTAGAGTGTATGGGCCAGGAGAAAGGGGAA
TTCAGAGAAAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATT
TAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCAC
CCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTAT
CTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATC
ATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCT
GCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAAT
CCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 99)

【0199】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
(SEQ ID NO: 100)

【0200】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGG
TCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCT
GAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAA
GGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAA
TAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAA
TACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGG
TGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACA
GAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAA
ACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACACATCACGTGCCCTC
CCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTA
CTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGGCACG
TCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGA
CAACCCCCAGTCTCAAATGCATTAGA (SEQ ID NO: 101)。

【0201】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MGVKVLFALICIAVAEADCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK
ATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 102)。

【0202】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGGGAGTGAAAGTTCTTTTTGCCCTTATTTGTATTGCTGTGGCCGAGGCCGA
TTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGGTC
AGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCTGA
ATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAAGGT
ATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAATAG
CACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAATAC
TGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGGTGA
AGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACAGAA
AAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAAACT
TGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACACATCACGTGCCCTCCCC
CCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTC
CAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGGCACGTCC
AGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGACAA
CCCCCAGTCTCAAATGCATTAGA (SEQ ID NO: 103)。

【0203】

例示性多鏈嵌合多肽-D型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體或IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0204】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0205】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接

鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0206】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0207】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中的一個或兩個係可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21多肽)或可溶性IL-7(例如可溶性IL-7多肽)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-21或可溶性IL-7。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-21之受體或IL-7之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0208】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【0209】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-

21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0210】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTG
ATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCA
GAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGG
CCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATC
AATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACA
GAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCC
AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGC
ATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC (SEQ ID NO: 94)。

【0211】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0212】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-7之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一

致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：
DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO:
11)。

【0213】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：
GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGG
TCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCT
GAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAA
GGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAA
TAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAA
TACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGG
TGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACA
GAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAA
ACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC (SEQ ID NO: 95)。

【0214】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：
DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHSGTTNTVAAY
NLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVK
DVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVG
TKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNE
FLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEN
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID
NO: 104)

【0215】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一

致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACA
ACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAA
CCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGAT
CAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACC
GAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCG
CCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGG
CGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATT
TAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGT
GACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGC
CTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTC
CTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATC
GACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCT
CCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCA
AGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAA
GAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACA
GAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACT
GGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACC
GTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGT
GACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAA
GGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC
(SEQ ID NO: 105)。

【0216】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 106)

【0217】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CGATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGAT
GGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGC
CTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGG
AGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGAT
GAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACC
ACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTC
TGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGG
AGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGAT
CAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCAC
AACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAA
ACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGA
TCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACAC
CGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTC
GCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTG
GCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAA
TTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAAT
GTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCA
GCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAG
TCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAA
TCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCC
CTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGC
CAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTA
AAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACA
CAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTA
CTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACA
CCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAAC
GTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATC
AAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTC
C (SEQ ID NO: 107)

【0218】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF
KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 108)。

【0219】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTC
CCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAG
CCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAG
CAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACA
ACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 109)。

【0220】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ
ID NO: 110)。

【0221】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC
GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGT
GAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAG
GCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCC
CCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATC
AGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 111)。

【0222】

例示性多鏈嵌合多肽-E型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-18(例如可溶性人類IL-18)之受體、IL-12(例如可溶性人類IL-12)之受體或CD16(例如抗CD16 scFv)。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-12之受體。

【0223】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列

(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0224】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0225】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0226】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0227】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0228】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0229】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0230】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域中之一或多個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0231】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性IL-15或可溶性IL-18。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-15或可溶性IL-18。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-18之受體或IL-12之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0232】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結

合性結構域特異性結合至IL-18之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至CD16，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16。

【0233】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【0234】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-18(例如可溶性人類IL-18)。

【0235】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-18包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQ PRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKM QFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED (SEQ ID NO: 16)

【0236】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-18係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至

少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
(SEQ ID NO: 65)

【0237】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-12(例如可溶性人類IL-12)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-15包括可溶性人類IL-12β(p40)之序列及可溶性人類IL-12α(p35)之序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性IL-15(例如可溶性人類IL-15)進一步在可溶性IL-12β(p40)之序列與可溶性人類IL-12α(p35)之序列之間包括連接子序列(例如本文所描述之例示性連接子序列中之任一個)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子序列包含GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0238】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLT
IQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLR
CEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN
KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN
LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT
SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS (SEQ ID NO: 66)

【0239】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-

12β(p40)係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG
ACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG
ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC
TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCC (SEQ ID NO: 67).

【0240】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-12α(p35)包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKD
KTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKM
YQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPD
FYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (SEQ ID NO: 68).

【0241】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-12α(p35)係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編

碼：

CGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCTTGTTTACACCA
CAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAG
ACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCGAGGAGATCGACCATGAAGATATCA
CCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGGCTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAA
GAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAAACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTT
GTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTATGATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCT
ACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCT
GCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTTTTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTG
ATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACTTCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGA
AGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAGATCAAACTGTGCAT
TTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCGTGACCATTGACCGGGTCATGAGCT
ATTTAAACGCCAGC (SEQ ID NO: 69)。

【0242】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域包括特異性結合至CD16之scFv(例如抗CD16 scFv)。

【0243】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括輕鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGH
(SEQ ID NO: 112)。

【0244】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的輕鏈可變結構域序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCAT (SEQ ID NO: 113)

【0245】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括重鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINW
NGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDY
WGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 114)

【0246】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的重鏈可變結構域序列編碼：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCC
CTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTC
CTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAAC
TGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCA
TCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG
GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTC
GACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 115)

【0247】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQ
PRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKM
QFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDSGTTNTVAAYN
LTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKD
VKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGT
KVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEF
LIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO:
116)

【0248】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCA
GCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCAC
TTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAAT
GTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATC
CACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAA
CGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAA
GAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCA
ATACCTCC (SEQ ID NO: 117)

【0249】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSD
CRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKD
TKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM
FTVQNEDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 118)

【0250】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCTACAGC
TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAACGACC
AAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGACCGAC
TCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGTACAA
GGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGAGAA
AATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATGAACC
CCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGCGGTCC
GTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGAGGGCT
ACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCAAGAA
GGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGAGGAT
AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCA
GCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCAC
TTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAAT
GTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATC
CACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAA
CGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAA
GAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCA
ATACCTCC (SEQ ID NO: 119).

【0251】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLT
IQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLR
CEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN
KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN
LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT
SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSRNLPV
ATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTV
EACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF
KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTK
IKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICN
SGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRSELTQDPAVSVALGQTVRIT
CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITG
AQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQL
VESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGG
STGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQ
GTLVTVSR (SEQ ID NO: 120)。

【0252】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG
ACCTTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG

ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC
TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAG
GTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCC
CGGAATGTTCCCTTGTTTACACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGC
AACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCG
AGGAGATCGACCATGAAGATATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGG
CTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAA
ACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTAT
GATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGG
AGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTT
TTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACT
TCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTAC
AAGACAAAGATCAAACTGTGCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCG
TGACCATTGACCGGGTCATGAGCTATTTAAACGCCAGCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGT
CCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAG
GTCCTACTACGCCTCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTG
GTGATCTACGGCAAGAACAACAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCG
GATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGA
GGACGAGGCTGACTACTACTGCAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTG
GTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCG
GAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCG
GAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTC
CGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGA
AAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCT
ACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGA
ACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA
CTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACC
CTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 121)

【0253】在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGI
TWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW
STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQG
VTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYE
NYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQV
QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGG
GSGGGGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYP
CTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMM
ALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNS
ETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPMSVEHA
DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRSE
LTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI
PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGHGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQA
PGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 122).

【0254】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCTACTCC
ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTATCCCG
ATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAGACGG
CATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAAGACC
CTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGCCACA
AGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGGAAGA
CGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAATAAG
ACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGTTGGTG
GCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCGGGGA
AGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCTGAGA
GGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAAGAAG
ATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGGTGGAC
GCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATCCGGGA
CATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCAAAAATA
GCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCACACCCCA
CAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCAAGCGGG
AGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCATCTGTCG
GAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCCAGCAGC

TGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAG
GTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCC
CGGAATGTTCCCTTGTTTACACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGC
AACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCG
AGGAGATCGACCATGAAGATATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGG
CTTGTTTACCTCTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAA
ACCAGCTTCATCACAAATGGCTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTAT
GATGGCTTTATGCCTCAGCTCCATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGG
AGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTT
TTTAGACCAGAACATGCTGGCTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACT
TCAACTCCGAGACCGTCCCTCAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTAC
AAGACAAAGATCAAACTGTGCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCG
TGACCATTGACCGGGTCATGAGCTATTTAAACGCCAGCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGT
CCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAG
GTCCTACTACGCCTCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTG
GTGATCTACGGCAAGAACAACAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCG
GATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGA
GGACGAGGCTGACTACTACTGCAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTG
GTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCG
GAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCG
GAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTC
CGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGA
AAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCT
ACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGA
ACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA
CTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACC
CTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 123)

【0255】

例示性多鏈嵌合多肽-F型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7(例如可溶性人類IL-7)之受體、CD16(例如抗CD16 scFv)或IL-21(例如可溶性人類IL-21)之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，

該額外標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。

【0256】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0257】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0258】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0259】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0260】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0261】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0262】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0263】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域中之一或多個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0264】在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-7蛋白質。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性IL-7蛋白質係可溶性人類IL-7。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二抗原結合性結構域包括特異性結合至CD16之標靶結合性結構域。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實

施例中，該第二標靶結合性結構域包括特異性結合至CD16之scFv。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括特異性結合至IL-21之受體的額外標靶結合性結構域。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域包括可溶性IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括特異性結合至CD16之額外標靶結合性結構域。

【0265】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【0266】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-7(例如可溶性人類IL-7)。

【0267】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一

致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO: 11)。

【0268】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGG TCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCT GAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAA GGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAA TAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAA TACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGG TGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACA GAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAA ACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC (SEQ ID NO: 95)。

【0269】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT (SEQ ID NO: 124)

【0270】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-21之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少

86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)

【0271】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTG
ATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCA
GAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGG
CCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATC
AATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACA
GAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCC
AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGC
ATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC (SEQ ID NO: 94)

【0272】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0273】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域包括特異性結合至CD16之scFv(例如抗CD16 scFv)。

【0274】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括輕鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少

82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGH
(SEQ ID NO: 112)。

【0275】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的輕鏈可變結構域序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCAT (SEQ ID NO: 113)。

【0276】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括重鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINW
NGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDY
WGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 114)。

【0277】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的

重鏈可變結構域序列編碼：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCC
CTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTC
CTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAAC
TGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCA
TCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG
GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTC
GACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 115)

【0278】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHSGTTNTVAAY
NLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVK
DVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVG
TKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNE
FLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEN
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 125)

【0279】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACA
ACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAA
CCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGAT

CAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACC
GAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCG
CCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGG
CGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATT
TAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGT
GACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGC
CTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTC
CTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATC
GACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCT
CCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCA
AGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAA
GAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACA
GAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACT
GGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACC
GTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGT
GACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAA
GGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC
(SEQ ID NO: 126)

【0280】 在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 127)

【0281】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CGATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGAT
GGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGC
CTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGG
AGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGAT
GAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACC
ACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTC
TGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGG
AGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGAT
CAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCAC
AACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAA
ACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGA
TCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACAC
CGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTC
GCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTG
GCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAA
TTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAAT
GTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCA
GCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAG
TCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAA
TCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCC
CTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGC
CAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTA
AAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACA
CAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTA
CTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACA
CCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAAC
GTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATC
AAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTC
C (SEQ ID NO: 128)

【0282】在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGHG
GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ
APGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYIC
NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRQGQDRHMIRMRQLIDIVD
QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKK
LKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTH
GSEDS (SEQ ID NO: 129)。

【0283】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAG
GATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAG
GCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGC
ATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCA
TCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTT
CACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCC
CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGC
TGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGGATTACATG
CCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGC
CTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCG
GCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCA
CTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGCAGGGCCAGGACAGGCACATG
ATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGA
ACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTG
CGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAAC
ACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGG
AAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGC
CCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGT
TCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCA
CGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 130)

【0284】在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ
KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS
GNHVVFGGGTKLTVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSC
AASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSRITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRQ
GQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQL
KSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERF
KSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 131)。

【0285】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTG
AGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACC
AGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAG
GCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCT
CCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAA
CTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTG
ACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGA
GGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGA
GGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGG
CATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGC
ATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGT
TCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTC
CCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTG
CTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGGATTACAT
GCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAG
CCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCC
GGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTC
ACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGCAGGGCCAGGACAGGCACAT
GATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTG
AACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACT
GCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAA
CACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCG
GAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTG
CCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGG
TTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCC
ACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 132)。

【0286】

例示性多鏈嵌合多肽-G型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一

標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGFβ(例如人類TGFβRII受體)、CD16(例如抗CD16 scFv)或IL-21(例如可溶性人類IL-21)之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。

【0287】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0288】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0289】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0290】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多

肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0291】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0292】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0293】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0294】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域中之一或多個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外抗原結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0295】 在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異

性結合至TGF-β、CD16或IL-21之受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二抗原結合性結構域包括特異性結合至CD16之抗原結合性結構域。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二抗原結合性結構域包括特異性結合至CD16之scFv。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性人類IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括特異性結合至IL-21之受體的額外標靶結合性結構域。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域包括可溶性IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括特異性結合至CD16之額外標靶結合性結構域。

【0296】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性

結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。在一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【0297】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括TGFβRII受體(例如可溶性人類TGFβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0298】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0299】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%

一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0300】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)

【0301】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0302】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受

體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85).

【0303】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84).

【0304】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-21之序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0305】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTG
ATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGCTCCA
GAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGAAGG
CCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATGTATC
AATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAAGACA
GAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACCACCC
AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGC
ATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC (SEQ ID NO: 94)。

【0306】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0307】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括輕鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGH
(SEQ ID NO: 112)。

【0308】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的輕鏈可變結構域序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCAT (SEQ ID NO: 113)。

【0309】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括重鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINW
NGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDY
WGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 114)。

【0310】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的重鏈可變結構域序列編碼：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCC
CTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTC
CTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAAC
TGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCA
TCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG
GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTC
GACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 115)。

【0311】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKS
GDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYEN
SPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLI
YTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPV
ECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC
FLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL
QSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 133)

【0312】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGC
TGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGG
GAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCG
GCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCAC
CGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGC
TACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACG
AGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCAC
CATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGAC
GAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGT
TCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGC
AAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAA
GGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGA
ATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCG
AGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGA
TTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTT
ATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAA
TCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGC
TGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAA
TCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 134)

【0313】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEW
EPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYP
AGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLV
RRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSV
QAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL
YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT
ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 135)。

【0314】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGAC
AACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTT
CAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCC
ATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGAC
GAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACG
ACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAA
GAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAAC

GACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTG
GCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGT
GCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTG
AAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAA
CCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGC
TGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGG
GAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCG
GCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCAC
CGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGC
TACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACG
AGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCAC
CATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGAC
GAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGT
TCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGC
AAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAA
GGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGA
ATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCG
AGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGA
TTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTT
ATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAA
TCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGC
TGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAA
TCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 136)。

【0315】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGHG
GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ
APGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYIC
NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRQGQDRHMIRMRQLIDIVD
QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKK
LKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTH
GSEDS (SEQ ID NO: 137)。

【0316】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAG
GATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAG
GCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGC
ATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCA
TCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTT
CACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCC
CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGC
TGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGGATTACATG
CCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGC
CTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCG
GCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCA
CTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGCAGGGCCAGGACAGGCACATG
ATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGA
ACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTG
CGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAAC
ACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGG
AAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGC
CCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGT
TCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCA
CGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 138)

【0317】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ
KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS
GNHVVFGGGTKLTVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSC
AASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNA
KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSRITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRQ
GQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQL
KSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERF
KSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 139)

【0318】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTG
AGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACC
AGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAG
GCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCT
CCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAA
CTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTG
ACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGA
GGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGA
GGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGG
CATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGC
ATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGT
TCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTC
CCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTG
CTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGGATTACAT
GCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAG
CCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCC
GGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTC
ACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGCAGGGCCAGGACAGGCACAT
GATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTG
AACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACT
GCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAA
CACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCG
GAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTG
CCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGG
TTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCC
ACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 140)

【0319】

例示性多鏈嵌合多肽-H型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0320】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0321】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0322】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之任一個例示性可溶性組織因子結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0323】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體。

在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0324】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-7(例如可溶性人類IL-7)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO: 11)。

【0325】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT (SEQ ID NO: 95)。

【0326】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、

至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHSGTTNTVAAY
NLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVK
DVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVG
TKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNE
FLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEN
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 141)

【0327】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACA
ACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAA
CCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGAT
CAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACC
GAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCG
CCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGG
CGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATT
TAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGT
GACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGC
CTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTC
CTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATC
GACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCT
CCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCA
AGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAA
GAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACA

GAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACT
GGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACC
GTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGT
GACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAA
GGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC
(SEQ ID NO: 142)。

【0328】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 143)

【0329】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CGATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGAT
GGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGC
CTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGG
AGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGAT
GAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACC
ACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTC
TGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGG
AGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGAT
CAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCAC
AACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAA
ACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGA

TCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACAC
CGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTC
GCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTG
GCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAA
TTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAAT
GTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCA
GCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAG
TCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAA
TCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCC
CTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGC
CAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTA
AAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACA
CAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTA
CTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACA
CCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAAC
GTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATC
AAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTC
C (SEQ ID NO: 144)

【0330】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
(SEQ ID NO: 145)

【0331】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTAATGG
TCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATTGCCT
GAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGGAA
GGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAATGAA
TAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAACAA

TACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGG
TGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGAACA
GAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATAAAA
ACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACACATCACGTGCCCTC
CCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTA
CTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGGCACG
TCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGA
CAACCCCCAGTCTCAAATGCATTAGA (SEQ ID NO: 146)。

【0332】在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK
ATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 147)。

【0333】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CGATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGG
AGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGAT
GAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACC
ACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTC
TGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGG
AGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGAT
CAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATATTACATGC
CCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCC
TCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGG
CACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCAC
TGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 148)。

【0334】

例示性多鏈嵌合多肽-I型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0335】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0336】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0337】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0338】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β。在此

等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包括相同胺基酸序列。

【0339】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0340】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0341】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或

100%一致)的序列：

c (SEQ ID NO: 81)。

【0342】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)。

【0343】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA
ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT
TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT
CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG
AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT
CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA
GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC
AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0344】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至

少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)

【0345】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)

【0346】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKS
GDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYEN
SPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLI
YTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPV
ECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC
FLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL
QSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 149)

【0347】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGC
TGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGG
GAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCG
GCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCAC
CGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGC
TACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACG
AGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCAC
CATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGAC
GAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGT
TCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGC
AAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAA
GGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGA
ATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCG
AGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGA
TTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTT
ATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAA
TCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGC
TGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAA
TCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 150)

【0348】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEW
EPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYP
AGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLV
RRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSV
QAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL
YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT
ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 151)。

【0349】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGAC
AACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTT
CAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCC
ATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGAC
GAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACG
ACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAA
GAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAAC
GACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTG
GCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGT
GCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTG
AAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAA
CCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG

CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGC
TGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGG
GAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCG
GCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCAC
CGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGC
TACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACG
AGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCAC
CATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGAC
GAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGT
TCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGC
AAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAA
GGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGA
ATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCG
AGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGA
TTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTT
ATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAA
TCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGC
TGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAA
TCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 152).

【0350】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLT
ECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 153).

【0351】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGC
GTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGA
GGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCAC
CGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCT
TTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 154)。

【0352】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRER
YICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 155)。

【0353】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGAC
AACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTT
CAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCC
ATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGAC
GAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACG
ACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAA
GAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAAC
GACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTG
GCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGT
GCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTG
AAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAA
CCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGC
GTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGA
GGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCAC
CGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCT
TTAAAGTGCATCCGG (SEQ ID NO: 156)

【0354】

例示性多鏈嵌合多肽-J型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體、IL-21之受體或CD137L之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21(例如可溶性IL-21，例如可溶性人類IL-21)之受體或CD137L(例如可溶性CD137L，例如可溶性人類CD137L)之受體。

【0355】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該

第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0356】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0357】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0358】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0359】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0360】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接

子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0361】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0362】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括額外標靶結合性結構域。在一些實施例中，該額外標靶結合性結構域及該

【0363】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外標靶結合性結構域中之一或多個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外標靶結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0364】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體或CD137L之受體。在一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體或CD137L之受體。

【0365】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域係可溶性IL-7(例如可溶性人類IL-7)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO: 11)。

【0366】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT (SEQ ID NO: 124)。

【0367】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域係可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21)。

【0368】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0369】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少

96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0370】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD137L之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至CD137L之受體的額外標靶結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域及/或該額外標靶結合性結構域係可溶性CD137L(例如可溶性人類CD137L)。

【0371】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGL
SYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAA
ALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQ
GATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 157)

【0372】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGC
GGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGG
GCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGG
GGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGA
GTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGG
CTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTG
GGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCT
CGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCC
AGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCA
GCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC
CCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 158)。

【0373】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKEL
VVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLP
PASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFR
VTPEI (SEQ ID NO: 159)。

【0374】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGG
CCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGG
CCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAA
GGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGC
TGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCA
CCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGG
ACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGC
CGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGA
GGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGA
CTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 160)。

【0375】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%

一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHSGTTNTVAAY
NLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVK
DVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVG
TKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNE
FLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEN
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID
NO: 161)

【0376】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACA
ACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAA
CCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGAT
CAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACC
GAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCG
CCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGG
CGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATT
TAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGT
GACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGC
CTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTC
CTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATC
GACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCT
CCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCA
AGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAA
GAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACA
GAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACT
GGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACC
GTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGT
GACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAA

GGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 162)。

【0377】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS
KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTP
YLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY
WKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMG
QEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL
QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS (SEQ ID NO: 163)。

【0378】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CGATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGAT
GGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGC
CTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGG
AGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGAT
GAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACC
ACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTC
TGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGG
AGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGAT
CAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCAC
AACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAA
ACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGA
TCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACAC
CGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTC
GCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTG
GCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAA

TTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAAT
GTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCA
GCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAG
TCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAA
TCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCC
CTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGC
CAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTA
AAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACA
CAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTA
CTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACA
CCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAAC
GTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATC
AAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTC
C (SEQ ID NO: 164)

【0379】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF
KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSREGPELS
PDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTK
ELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVD
LPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLF
RVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 165)

【0380】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC

CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTC
CCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAG
CCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAG
CAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACA
ACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCT
CCGGCGGCGGAGGATCTCGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGC
CGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAAT
GTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAG
GCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGG
TGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGC
GTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGC
CACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCA
CCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCT
GCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGG
GCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCC
GGGTGACCCCCGAAATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ
ID NO: 166)。

【0381】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGS
GGGGSGGGGSREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPG
LAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHL
QPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEAR
ARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 167)

【0382】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC

GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGT
GAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAG
GCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCC
CCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATC
AGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGC
TCCGGCGGCGGAGGATCTCGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCG
CCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAA
TGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCA
GGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTG
GTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCG
CGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAG
CCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCC
ACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGC
TGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAG
GGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTC
CGGGTGACCCCCGAAATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ
ID NO: 168)

【0383】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF
KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSDPAGLL
DLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKA
GVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEA
RNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEI
(SEQ ID NO: 169)

【0384】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTC
CCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAG
CCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAG
CAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACA
ACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCT
CCGGCGGCGGAGGATCTGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCAT
GTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCT
GGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTA
CAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTC
TTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCG
TTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCC
CTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGC
CTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGC
GTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGG
GCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 170)

【0385】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGS
GGGGSGGGGSDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
GLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAG
AAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQL
TQGATVLGLFRVTPEI (SEQ ID NO: 171)

【0386】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
CCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC
GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGT
GAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAG
GCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCC
CCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATC
AGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCT
CCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACA
GCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCA
GCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGAC
AACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGC
TCCGGCGGCGGAGGATCTGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCA
TGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGC
TGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCT
ACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATG
TCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTC
CGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCG
CCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCG
GCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGG
GCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCA
GGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 172)

【0387】

例示性多鏈嵌合多肽-K型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體或TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0388】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第

一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0389】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0390】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0391】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體。

【0392】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域包括可溶性IL-7蛋白質(例如可溶性人類IL-7蛋白質)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7蛋白質包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH (SEQ ID NO: 11)。

【0393】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-7係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT (SEQ ID NO: 124)

【0394】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至TGF-β之標靶結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0395】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、

至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0396】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0397】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)

【0398】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或

100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA
ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT
TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT
CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG
AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT
CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA
GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC
AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0399】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)。

【0400】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG

CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0401】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHSGTTNTVAAYN
LTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKD
VKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTK
VNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLI
DVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIE
DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA
NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 173)。

【0402】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATGG
TGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCCTC
AACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGAGG
GCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATGAA
CTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCACC
ATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCTGG
GAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGAGC
AGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATCAA
GACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACAACC
AACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCAT
CCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCA
CCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGC
GATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGT
GTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTT
TATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAG

CCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGG
AGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGA
TGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTC
CGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGAT
AAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGT
GAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGC
GAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAG
ATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTA
TCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATC
ATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTG
CAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCC
TTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 174)

【0403】 在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNN
EFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNC
TGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKIL
MGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSK
CFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWK
SSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEK
GEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS (SEQ ID NO: 175)

【0404】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATGG
TGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCCTC
AACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGAGG
GCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATGAA

CTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCACC
ATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCTGG
GAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGAGC
AGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATCAA
GACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCATAGCGGCACAACC
AACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCAT
CCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCA
CCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGC
GATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGT
GTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTT
TATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAG
CCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGG
AGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGA
TGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTC
CGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGAT
AAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGT
GAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGC
GAGTTCCGGGAGAACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAG
ATTTAATTCAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGC
ACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTA
TCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATC
ATTTTAGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTG
CAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCC
TTTGTGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 176)

【0405】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 177)

【0406】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
G (SEQ ID NO: 178)。

【0407】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR (SEQ ID NO: 179)。

【0408】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
G (SEQ ID NO: 180)。

【0409】

例示性多鏈嵌合多肽-L型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β、IL-21之受體或CD137L之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21(例如可溶性IL-21，例如可溶性人類IL-21)之受體或CD137L(例如可溶性CD137L，例如可溶性人類CD137L)之受體。

【0410】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列

(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0411】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0412】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0413】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0414】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0415】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0416】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0417】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外標靶結合性結構域中之一或多個係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該額外標靶結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該抗原結合性結構域包括scFv或單結構域抗體。

【0418】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體或CD137L之受體。

【0419】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0420】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、

至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0421】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0422】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)　　。

【0423】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%

一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA
ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT
TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT
CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG
AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT
CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA
GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC
AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0424】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)。

【0425】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0426】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域包括可溶性IL-21(例如可溶性人類IL-21)。

【0427】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類IL-21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0428】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0429】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域特異性結合至CD137L之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域及/或該額外標靶結合性結構域包括可溶性CD137L(例如可溶性人類CD137L)。

【0430】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGL
SYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAA
ALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQ
GATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 157)。

【0431】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGC
GGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGG
GCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGG
GGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGA
GTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGG
CTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTG
GGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCT
CGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCC
AGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCA
GCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC
CCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 158)。

【0432】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列：

DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKEL
VVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLP
PASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFR
VTPEI (SEQ ID NO: 159)。

【0433】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列編碼：

GATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGG
CCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGG
CCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAA
GGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGC
TGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCA
CCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGG
ACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGC
CGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGA
GGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGA
CTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 160)。

【0434】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGD
WKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPE
FTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTL
YYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECM
GQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE
LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF
VHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 181)

【0435】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 182)。

【0436】 在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一

致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWE
PKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPA
GNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRR
NNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQA
VIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE
SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG
CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 183)。

【0437】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC

CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 184)。

【0438】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF
KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSREGPELSP
DDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKE
LVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPP
ASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVT
PEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 185)

【0439】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGA
GCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGC
AGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCC
CAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAG
CACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTCC
CATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCC
GGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAG
CCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACA
CCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCG
GCGGCGGAGGATCTCGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGG
CCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTC
TGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGT
GTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGT
GGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGG
TGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACT
GCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCG
CCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCAC
CTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCAC
GCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTG
ACCCCCGAAATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 186)。

【0440】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGS
GGGGSGGGGSREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPG
LAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQ
PLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARA
RHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 187)。

【0441】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGA
GCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGC
AGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCC
CAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAG
CACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTCC
CATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCC
GGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAG
CCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACA
CCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCG
GCGGCGGAGGATCTCGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGG
CCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTC
TGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGT
GTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGT
GGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGG
TGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACT
GCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCG
CCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCAC
CTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCAC
GCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTG
ACCCCCGAAATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 188)。

【0442】在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF
KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSDPAGLLD
LRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGV
YYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNS
AFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEI (SEQ ID NO: 189)

【0443】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGA
GCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGC
AGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCC
CAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAG
CACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTCC
CATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCC
GGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAG
CCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACA
CCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCG
GCGGCGGAGGATCTGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTT
GCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTA
CAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAA
GAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCT
TTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTC
ACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGG
CTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTC
GGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCC
ATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCC
ACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 190)

【0444】在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPED
VETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLT
CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGS
GGGGSGGGGSDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGG
LSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAA
ALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
ATVLGLFRVTPEI (SEQ ID NO: 191)

【0445】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致

(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTGA
GCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGGC
AGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCCC
CAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCAG
CACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCCATTACATGCCCCCCTCC
CATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCC
GGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAG
CCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACA
CCCTCTTTAAAGTGCATCCGGGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCG
GCGGCGGAGGATCTGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTT
GCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTA
CAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAA
GAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCT
TTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTC
ACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGG
CTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTC
GGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCC
ATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCC
ACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 192)。

【0446】

例示性多鏈嵌合多肽-M型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或IL-21之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至IL-21(例如可溶性IL-21，例如可溶性人類IL-21)之受體或TGF-β(例如可溶性TGF-β受體，例如可溶性TGFβRII受體)。

【0447】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構

域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0448】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0449】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0450】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0451】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0452】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在

此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0453】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0454】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β或IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0455】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)

【0456】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類

TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0457】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)。

【0458】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)。

【0459】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)。

【0460】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0461】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-21(例如人類可溶性IL-21)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性IL-21包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一

致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 78)。

【0462】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性IL-21係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 79)

【0463】 在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGD
WKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPE
FTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTL
YYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECM
GQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE
LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF
VHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 193)。

【0464】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少

90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 194)。

【0465】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWE
PKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPA
GNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRR
NNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQA
VIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE
SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG
CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 195).

【0466】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA

AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 196)

【0467】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAP
EDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHR
LTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO:197)。

【0468】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT

GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC
GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 198)。

【0469】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRQGQDRHMIRMRQLIDIV
DQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIK
KLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT
HGSEDS (SEQ ID NO: 199)。

【0470】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少

90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GCAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTC
GACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCC
CCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAA
GGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC (SEQ ID NO: 200)

【0471】

例示性多鏈嵌合多肽-N型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或CD16。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至

CD16(例如抗CD16 scFv)或TGF-β(例如可溶性TGF-β受體，例如可溶性TGFβRII受體)。

【0472】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0473】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0474】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0475】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0476】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結

構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0477】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0478】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0479】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β或CD16。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFRβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII受體)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0480】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%

一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0481】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0482】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)

【0483】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或

100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA
ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT
TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT
CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG
AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT
CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA
GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC
AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO:
83)

【0484】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)

【0485】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC

TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0486】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括抗CD16 scFv。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括輕鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPS
GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGH
(SEQ ID NO: 112)。

【0487】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的輕鏈可變結構域序列編碼：

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTGA
GGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCAT (SEQ ID NO: 113)。

【0488】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv包括重鏈可變結構域，其包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINW
NGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDY
WGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 114)。

【0489】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，特異性結合至CD16之scFv係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的重鏈可變結構域序列編碼：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGGCTCC
CTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCATGTC
CTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCAAC
TGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACCA
TCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG
GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCTGTTC
GACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 115)。

【0490】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGD
WKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPE
FTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTL
YYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECM
GQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE
LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF
VHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 201)。

【0491】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 202)

【0492】在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWE
PKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPA
GNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRR
NNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQA
VIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE
SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG
CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 203)

【0493】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA

TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 204)

【0494】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ
QKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDS
SGNHVVFGGGTKLTVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLS
CAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDN
AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 205)。

【0495】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTG
AGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAG
GATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAG
GCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGC
ATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCA
TCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTT
CACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCC
CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGC
TGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 206)

【0496】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRSELTQDPAVSVALGQTVR
ITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT
GAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGG
STGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQG
TLVTVSR (SEQ ID NO: 207)。

【0497】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GTCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACCGTG

AGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGTACCA
GCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAACAGG
CCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCGCCTC
CCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCAAC
TCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGA
CCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAG
GATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAG
GCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGC
ATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCA
TCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTT
CACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCC
CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGC
TGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG (SEQ ID NO: 208)。

【0498】

例示性多鏈嵌合多肽-O型

在本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的一些實施例中，該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或CD137L之受體。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步包括額外標靶結合性結構域。在本文所描述之此等多鏈嵌合多肽的一些實施例中，該額外標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β之受體(例如可溶性TGF-β受體，例如可溶性TGFβRII受體)或CD137L。

【0499】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，第一標靶結合性結構域與可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0500】 在此等多鏈嵌合多肽一些實施例中，該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一嵌合多肽進一步在該第

一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0501】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0502】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0503】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0504】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域與該額外標靶結合性結構域之間包括連接子序列(例如本文所描述之任一個例示性連接子)。

【0505】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性組織因子結構域可以為本文所描述之例示性可溶性組織因子結構域中之任一個。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該成對親和力結構域可以為任一種例示性成對親和力結構域。

【0506】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD137L。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第一標靶結合性結構域或該額外標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體(例如可溶性TGFβRII受體，例如可溶性人類TGFβRII受體)。

【0507】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括可溶性人類TGFRβRII之第一序列及可溶性人類TGFRβRII之第二序列。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性人類TGFRβRII包括安置於可溶性人類TGFRβRII之第一序列與可溶性人類TGFRβRII之第二序列之間的連接子。在此等多鏈嵌合多肽之一些實例中，連接子包括序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 7)。

【0508】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 80)。

【0509】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列包含與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 81)。

【0510】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第一序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT (SEQ ID NO: 82)

【0511】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類TGFRβRII受體之第二序列係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATA
ACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTT
TCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCAT
CTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAG
AATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTT
CATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAA
GCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGAC
AATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 83)

【0512】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至

少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDM
IVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 85)。

【0513】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該可溶性TGF-β受體係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACA
ACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTC
AGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCA
TCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACG
AGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGA
CTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAG
AAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACG
ACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGG
CGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTG
CAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGA
AATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAAC
CAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTC
AGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGA
AACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGAC
GCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACC
TTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAG
CGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC (SEQ ID NO: 84)。

【0514】 在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，該第二標靶結合性結構域包括可溶性CD137L蛋白質(例如可溶性人類CD137L蛋白質)。在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列：

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGL
SYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAA
ALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQ
GATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 157)。

【0515】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列編碼：

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGC
GGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGG
GCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGG
GGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGA
GTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGG
CTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTG
GGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCT
CGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCC
AGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCA
GCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC
CCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 158)

【0516】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L包括與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列：

DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKEL
VVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLP
PASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFR
VTPEI (SEQ ID NO: 159)

【0517】在此等多鏈嵌合多肽之一些實施例中，可溶性人類CD137L係由與以下至少80%一致(例如至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致)之序列編碼：

GATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGG
CCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGG
CCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAA
GGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGC
TGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCA
CCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGG
ACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGC
CGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGA
GGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGA
CTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC (SEQ ID NO: 160)

【0518】在一些實施例中，該第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、

至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGD
WKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPE
FTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTL
YYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECM
GQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLE
LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSF
VHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 209).

【0519】在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT

GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 210)

【0520】 在一些實施例中，第一嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWE
PKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPA
GNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRR
NNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQA
VIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE
SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG
CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 211)

【0521】 在一些實施例中，第一嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACAGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTC
ACTTGGAAGAGCACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCG
TTAACCAAGTTTACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTC
CAAATGTTTCTATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGA
AAGATGTGAAACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAAT
GTGGAGAGCACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATT
TACCCCTTACCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGC
AAGTTGGCACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCG
GCGGAACAACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCT
ACACACTGTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACC
AACACAAACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAG
CGTGCAAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCC
CCGTTGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAGAACTGGGTGA
ACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGTCCATGCATATCG
ACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGTAAGGTGACCGCC
ATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGAGAGCGGAGACGCT
AGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCCAATAACTCTTTATCC
AGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGTGCGAAGAGCTGGAG
GAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCACATTGTCCAGATGTT
CATCAATACCTCC (SEQ ID NO: 212)

【0522】 在一些實施例中，該第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICE
KPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETF
FMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNI
IFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSREGPELSPDDPAGLLDLRQ
GMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYV
FFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFG
FQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRS
E (SEQ ID NO: 213)

【0523】在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC
ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGCGA
GGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAG

GGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCT
GAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTG
AGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACT
ATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGC
TCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGC
CGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACT
CGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTG
GGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCA
GGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATCCCAGCCGGA
CTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 214)

【0524】 在一些實施例中，第二嵌合多肽可包括與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列：

MKWVTFISLLFLFSSAYSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST
CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED
AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSG
GGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRGGGGSGGGGSGGGGSRE
GPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYK
EDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALAL
TVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVL
GLFRVTPEIPAGLPSPRSE (SEQ ID NO: 215)

【0525】 在一些實施例中，第二嵌合多肽係由與以下至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)的序列編碼：

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC
ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACCGACAA
CAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCAGGTTCA
GCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCACCTCCATCT
GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAATGACGAGA
ACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATCACGACTTC
ATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGC
CCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGTAACGACAAC

ATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAGGTGGCGGATC
CGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCACGTGCAGAAG
AGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCC
CCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGT
CCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTG
TGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTG
CCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCC
CTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGC
TCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAA
TACCAGCAACCCCGACATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCG
ACATCTGGGTGAAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAAC
AGCGGCTTCAAGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTG
AATAAGGCTACCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCG
GGGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCTCGCGA
GGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAG
GGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCT
GAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTG
AGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACT
ATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGC
TCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGC
CGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACT
CGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTG
GGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCA
GGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATCCCAGCCGGA
CTCCCTTCACCGAGGTCGGAA (SEQ ID NO: 216)

【0526】

組合物/套組

本文亦提供組合物(例如醫藥組合物)，其包括本文所描述的任何多鏈嵌合多肽、任何細胞或任何核酸中之至少一種。在一些實施例中，該等組合物包括本文所描述之任何多鏈嵌合多肽中之至少一種。在一些實施例中，該等組合物包括任何免疫細胞(例如本文所描述之任何免疫細胞，例如使用本文所描述之任何方法製造的免疫細胞中之任一種)。

【0527】 在一些實施例中，該等醫藥組合物係調配用於不同投藥途徑(例如靜脈內、皮下)。在一些實施例中，該等醫藥組合物可包括醫藥學上可接受之載劑(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)。

【0528】 可取決於例如以下而給與有需要之個體醫藥組合物之單次或多次投藥：需要之劑量及頻率以及個體之耐受性。該調配物應提供足以

有效治療、預防或改善病況、疾病或症狀之數量的活性劑。

【0529】 本文亦提供套組，其包括本文所描述之多鏈嵌合多肽、組合物、核酸或細胞(例如免疫細胞)中之任一種。在一些實施例中，該等套組可包括關於執行本文所描述之方法中之任一種的說明書。在一些實施例中，該等套組可包括至少一次劑量的本文所描述之醫藥組合物中之任一種。

【0530】

核酸/載體

本文亦提供編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。亦提供細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)，其包含編碼本文所描述之第二嵌合多肽中之任一種的本文所描述之核酸中之任一種。在一些實施例中，單一核酸可以編碼第一嵌合多肽及第二嵌合多肽。

【0531】 本文亦提供載體，其包括編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸中之任一種。在一些實施例中，第一載體可包括編碼第一嵌合多肽之核酸且第二載體可包括編碼第二嵌合多肽之核酸。在一些實施例中，單一載體可包括編碼第一嵌合多肽之第一核酸及編碼第二嵌合多肽之第二核酸。

【0532】 本文所描述之載體中之任一種可以為表現載體。舉例而言，表現載體可包括啟動子序列可操作地連接至編碼第一嵌合多肽及第二嵌合多肽之序列。

【0533】 載體之非限制性實例包括質體、轉座子、黏質體及病毒載體(例如任何腺病毒載體(例如pSV或pCMV載體)、腺相關病毒(AAV)載

體、慢病毒載體及逆轉錄病毒載體)及任何Gateway®載體。載體可以例如包括足以用於表現之順式作用元件；用於表現之其他元件可由宿主哺乳動物細胞供應或在活體外表現系統中供應。熟練從業者將能夠選擇用於製備本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的適合載體及哺乳動物細胞。

【0534】

細胞

本文亦提供包含編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種(例如編碼第一及第二嵌合多肽)的本文所描述之核酸中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。本文亦提供包含編碼本文所描述之第一嵌合多肽中之任一種的本文所描述之核酸中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。亦提供包含編碼本文所描述之第二嵌合多肽中之任一種的本文所描述之核酸中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。

【0535】 本文亦提供包括編碼本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種(例如編碼第一及第二嵌合多肽)的本文所描述之載體中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。本文亦提供包括編碼本文所描述之第一嵌合多肽中之任一種的本文所描述之載體中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。本文亦提供包括編碼本文所描述之第二嵌合多肽中之任一種的本文所描述之載體中之任一種的細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性細胞中之任一種)。

【0536】 在本文所描述之方法中之任一種的一些實施例中，該細胞

可以為真核細胞。如本文所使用，術語「真核細胞」係指具有獨特的膜結合核之細胞。此類細胞可以包括例如哺乳動物(例如嚙齒動物、非人類靈長類動物或人類)、昆蟲、真菌或植物細胞。在一些實施例中，真核細胞係酵母細胞，諸如釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)。在一些實施例中，該真核細胞係高等真核生物，諸如哺乳動物、禽類、植物或昆蟲細胞。哺乳動物細胞之非限制性實例包括中國倉鼠卵巢細胞及人類胚胎腎細胞(例如HEK293細胞)。

【0537】 將核酸及表現載體引入細胞(例如真核細胞)中之方法係此項技術中已知的。可用於將核酸引入細胞中之方法的非限制性實例包括脂質體轉染、轉染、電穿孔、顯微注射、磷酸鈣轉染、基於樹狀體之轉染、陽離子聚合物轉染、細胞擠壓、聲致穿孔、光學轉染、刺穿轉染(impalefection)、流體動力遞送、磁性轉染、病毒轉導(例如腺病毒及慢病毒轉導)及奈米粒子轉染。

【0538】

製造多鏈嵌合多肽之方法

本文亦提供製造本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的方法，其包括在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養本文所描述之細胞中之任一種；及自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【0539】 本文亦提供製造本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的方法，其包括：在足以引起第一嵌合多肽製造之條件下，在第一培養基中培養本文所描述之細胞中之任一種；自該細胞及/或該第一培養基回收該第一嵌合多肽；在足以引起第二嵌合多肽製造之條件下，在第二培養基中培養本文所描述之細胞中之任一種；自該細胞及/或該第二培養基回收該

第二嵌合多肽；及將回收之第一嵌合多肽與回收之第二嵌合多肽組合(例如混合)以形成該多鏈嵌合多肽(例如本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種)。

【0540】 自細胞(例如真核細胞)回收該多鏈嵌合多肽、該第一嵌合多肽或該第二嵌合多肽可使用此項技術中熟知之技術(例如硫酸銨沈澱、聚乙二醇沈澱、離子交換層析法(陰離子或陽離子)、基於疏水相互作用之層析法、金屬親和層析法、配體親和層析法及尺寸排阻層析法)執行。

【0541】 培養細胞之方法係此項技術中所熟知的。可在活體外，在有利於增殖、分化及生長之條件下維持細胞。簡言之，可藉由使細胞(例如任何細胞)與細胞培養基接觸來培養細胞，該細胞培養基包括支持細胞存活及生長之必要生長因子及補充劑。

【0542】 本文亦提供藉由本文所描述之方法中之任一種製造的多鏈嵌合多肽(例如本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種)、第一嵌合多肽(例如任何第一嵌合多肽)或第二嵌合多肽(例如本文所描述之第二嵌合多肽中之任一種)。

【0543】

刺激免疫細胞之方法

本文亦提供刺激免疫細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性免疫細胞中之任一種)之方法，其包括使免疫細胞與有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種接觸。在一些實例中，該免疫細胞係在活體外接觸(例如在足以刺激免疫細胞之條件下於適合液體培養基中接觸)。

【0544】 在一些實例中，該免疫細胞係預先自個體(例如哺乳動物，

例如人類)獲得。此等方法之一些實施例進一步包括在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0545】 在一些實例中，該免疫細胞係在活體內接觸。在此類實施例中，向個體(例如哺乳動物，例如人類)投與足以刺激該個體之免疫細胞之量的多鏈嵌合多肽。

【0546】 在本文所描述之方法中之任一種的一些實例中，該免疫細胞可以為不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球或自然殺手細胞，或其組合。

【0547】 在一些實例中，該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。在一些實例中，該免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)已預先經基因修飾成表現共刺激分子(例如CD28)。

【0548】 此等方法之一些實施例可進一步包括在該接觸步驟之後，將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸中。此等方法之一些實施例可以進一步包括在該接觸步驟之後，將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼共刺激分子(例如CD28)之核酸中。

【0549】 此等方法之一些實施例可以進一步包括向有需要之個體(例如本文所描述之例示性個體中之任一種)投與治療有效量之免疫細胞。

【0550】在一些實例中，該個體可以為經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況之個體。年齡相關疾病或病症之非限制性實例包括：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0551】在一些實例中，該個體可以為已鑑別或診斷為患有癌症之個體。癌症之非限制性實例包括：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【0552】在一些實例中，該個體可以為已診斷或鑑別為患有感染性疾病之個體。感染性疾病之非限制性實例包括人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B

型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【0553】 免疫細胞之活化可以使用此項技術中已知之方法測定。舉例而言，可藉由偵測在免疫細胞活化時分泌之細胞介素及趨化因子或上調之細胞毒性顆粒及調控分子的水準來測定免疫細胞之活化。在免疫細胞活化時分泌或上調之細胞介素、趨化因子、細胞毒性顆粒及調控分子之非限制性實例包括：IL-2、IFN-γ、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、IL-22、IL-33、白三烯B4、CCL5、TNFα、顆粒酶、穿孔素、TGFβ、STAT3、STAT4、STAT5、RORγT、FOXP3、STAT6及GATA3。此等細胞介素、趨化因子、細胞毒性顆粒或調控分子之偵測可使用免疫分析(例如酶聯結免疫吸附分析法)及定量PCR執行。舉例而言，免疫細胞之活化可使本文所描述之細胞介素或趨化因子或細胞毒性顆粒或調控分子中之任一種中的一或多個(例如以下任一種中之一或多個：IL-2、IFN-γ、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、IL-22、IL-33、白三烯B4、CCL5、TNFα、顆粒酶、穿孔素、TGFβ、STAT3、STAT4、STAT5、RORγT、FOXP3及GATA3)(例如相較於未與本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種接觸的對照中一或多種細胞介素、趨化因子、細胞毒性顆粒及調控分子之水準)增加約1%至約800% (例如約1%至約750%、約1%至約700%、約1%至約650%、約1%至約600%、約1%至約550%、約1%至約500%、約1%至約450%、約1%至約400%、約1%至約350%、約1%至約300%、約1%至約280%、約1%至約260%、約1%至約240%、約1%至約220%、約1%至約200%、約1%至約180%、約1%至

約160%、約1%至約140%、約1%至約120%、約1%至約100%、約1%至約90%、約1%至約80%、約1%至約70%、約1%至約60%、約1%至約50%、約1%至約45%、約1%至約40%、約1%至約35%、約1%至約30%、約1%至約25%、約1%至約20%、約1%至約15%、約1%至約10%、約1%至約5%、約5%至約800%、約5%至約750%、約5%至約700%、約5%至約650%、約5%至約600%、約5%至約550%、約5%至約500%、約5%至約450%、約5%至約400%、約5%至約350%、約5%至約300%、約5%至約280%、約5%至約260%、約5%至約240%、約5%至約220%、約5%至約200%、約5%至約180%、約5%至約160%、約5%至約140%、約5%至約120%、約5%至約100%、約5%至約90%、約5%至約80%、約5%至約70%、約5%至約60%、約5%至約50%、約5%至約45%、約5%至約40%、約5%至約35%、約5%至約30%、約5%至約25%、約5%至約20%、約5%至約15%、約5%至約10%、約10%至約800%、約10%至約750%、約10%至約700%、約10%至約650%、約10%至約600%、約10%至約550%、約10%至約500%、約10%至約450%、約10%至約400%、約10%至約350%、約10%至約300%、約10%至約280%、約10%至約260%、約10%至約240%、約10%至約220%、約10%至約200%、約10%至約180%、約10%至約160%、約10%至約140%、約10%至約120%、約10%至約100%、約10%至約90%、約10%至約80%、約10%至約70%、約10%至約60%、約10%至約50%、約10%至約45%、約10%至約40%、約10%至約35%、約10%至約30%、約10%至約25%、約10%至約20%、約10%至約15%、約15%至約800%、約15%至約750%、約15%至約700%、約15%至約650%、約15%至約600%、約15%至約550%、約15%至約500%、約

15%至 約450%、 約15%至 約400%、 約15%至 約350%、 約15%至 約300%、約15%至約280%、約15%至約260%、約15%至約240%、約15%至約220%、約15%至約200%、約15%至約180%、約15%至約160%、約15%至約140%、約15%至約120%、約15%至約100%、約15%至約90%、約15%至約80%、約15%至約70%、約15%至約60%、約15%至約50%、約15%至約45%、約15%至約40%、約15%至約35%、約15%至約30%、約15%至 約25%、 約15%至 約20%、 約20%至 約800%、 約20%至 約750%、約20%至約700%、約20%至約650%、約20%至約600%、約20%至約550%、約20%至約500%、約20%至約450%、約20%至約400%、約20%至 約350%、 約20%至 約300%、 約20%至 約280%、 約20%至 約260%、約20%至約240%、約20%至約220%、約20%至約200%、約20%至約180%、約20%至約160%、約20%至約140%、約20%至約120%、約20%至約100%、約20%至約90%、約20%至約80%、約20%至約70%、約20%至約60%、約20%至約50%、約20%至約45%、約20%至約40%、約20%至約35%、約20%至約30%、約20%至約25%、約25%至約800%、約25%至 約750%、 約25%至 約700%、 約25%至 約650%、 約25%至 約600%、約25%至約550%、約25%至約500%、約25%至約450%、約25%至約400%、約25%至約350%、約25%至約300%、約25%至約280%、約25%至 約260%、 約25%至 約240%、 約25%至 約220%、 約25%至 約200%、約25%至約180%、約25%至約160%、約25%至約140%、約25%至 約120%、 約25%至 約100%、 約25%至 約90%、 約25%至 約80%、 約25%至約70%、約25%至約60%、約25%至約50%、約25%至約45%、約25%至約40%、約25%至約35%、約35%至約800%、約35%至約750%、

約35%至 約700%、 約35%至 約650%、 約35%至 約600%、 約35%至 約550%、約35%至約500%、約35%至約450%、約35%至約400%、約35%至約350%、約35%至約300%、約35%至約280%、約35%至約260%、約35%至 約240%、 約35%至 約220%、 約35%至 約200%、 約35%至 約180%、約35%至約160%、約35%至約140%、約35%至約120%、約35%至約100%、約35%至約90%、約35%至約80%、約35%至約70%、約35%至約60%、約35%至約50%、約35%至約45%、約35%至約40%、約40%至約800%、約40%至約750%、約40%至約700%、約40%至約650%、約40%至 約600%、 約40%至 約550%、 約40%至 約500%、 約40%至 約450%、約40%至約400%、約40%至約350%、約40%至約300%、約40%至約280%、約40%至約260%、約40%至約240%、約40%至約220%、約40%至 約200%、 約40%至 約180%、 約40%至 約160%、 約40%至 約140%、約40%至約120%、約40%至約100%、約40%至約90%、約40%至約80%、約40%至約70%、約40%至約60%、約40%至約50%、約40%至約45%、約45%至約800%、約45%至約750%、約45%至約700%、約45%至約650%、約45%至約600%、約45%至約550%、約45%至約500%、約45%至 約450%、 約45%至 約400%、 約45%至 約350%、 約45%至 約300%、約45%至約280%、約45%至約260%、約45%至約240%、約45%至約220%、約45%至約200%、約45%至約180%、約45%至約160%、約45%至約140%、約45%至約120%、約45%至約100%、約45%至約90%、約45%至約80%、約45%至約70%、約45%至約60%、約45%至約50%、約50%至 約800%、 約50%至 約750%、 約50%至 約700%、 約50%至 約650%、約50%至約600%、約50%至約550%、約50%至約500%、約50%

至約450%、約50%至約400%、約50%至約350%、約50%至約300%、約50%至 約280%、 約50%至 約260%、 約50%至 約240%、 約50%至 約220%、約50%至約200%、約50%至約180%、約50%至約160%、約50%至約140%、約50%至約120%、約50%至約100%、約50%至約90%、約50%至約80%、約50%至約70%、約50%至約60%、約60%至約800%、約60%至 約750%、 約60%至 約700%、 約60%至 約650%、 約60%至 約600%、約60%至約550%、約60%至約500%、約60%至約450%、約60%至約400%、約60%至約350%、約60%至約300%、約60%至約280%、約60%至 約260%、 約60%至 約240%、 約60%至 約220%、 約60%至 約200%、約60%至約180%、約60%至約160%、約60%至約140%、約60%至約120%、約60%至約100%、約60%至約90%、約60%至約80%、約60%至約70%、約70%至約800%、約70%至約750%、約70%至約700%、約70%至 約650%、 約70%至 約600%、 約70%至 約550%、 約70%至 約500%、約70%至約450%、約70%至約400%、約70%至約350%、約70%至約300%、約70%至約280%、約70%至約260%、約70%至約240%、約70%至 約220%、 約70%至 約200%、 約70%至 約180%、 約70%至 約160%、約70%至約140%、約70%至約120%、約70%至約100%、約70%至約90%、約70%至約80%、約80%至約800%、約80%至約750%、約80%至 約700%、 約80%至 約650%、 約80%至 約600%、 約80%至 約550%、約80%至約500%、約80%至約450%、約80%至約400%、約80%至約350%、約80%至約300%、約80%至約280%、約80%至約260%、約80%至 約240%、 約80%至 約220%、 約80%至 約200%、 約80%至 約180%、約80%至約160%、約80%至約140%、約80%至約120%、約80%

至約100%、約80%至約90%、約90%至約800%、約90%至約750%、約90%至約700%、約90%至約650%、約90%至約600%、約90%至約550%、約90%至約500%、約90%至約450%、約90%至約400%、約90%至約350%、約90%至約300%、約90%至約280%、約90%至約260%、約90%至約240%、約90%至約220%、約90%至約200%、約90%至約180%、約90%至約160%、約90%至約140%、約90%至約120%、約90%至約100%、約100%至約800%、約100%至約750%、約100%至約700%、約100%至約650%、約100%至約600%、約100%至約550%、約100%至約500%、約100%至約450%、約100%至約400%、約100%至約350%、約100%至約300%、約100%至約280%、約100%至約260%、約100%至約240%、約100%至約220%、約100%至約200%、約100%至約180%、約100%至約160%、約100%至約140%、約100%至約120%、約120%至約800%、約120%至約750%、約120%至約700%、約120%至約650%、約120%至約600%、約120%至約550%、約120%至約500%、約120%至約450%、約120%至約400%、約120%至約350%、約120%至約300%、約120%至約280%、約120%至約260%、約120%至約240%、約120%至約220%、約120%至約200%、約120%至約180%、約120%至約160%、約120%至約140%、約140%至約800%、約140%至約750%、約140%至約700%、約140%至約650%、約140%至約600%、約140%至約550%、約140%至約500%、約140%至約450%、約140%至約400%、約140%至約350%、約140%至約300%、約140%至約280%、約140%至約260%、約140%至約240%、約140%至約220%、約140%至約200%、約140%至約180%、約140%至約160%、約160%至約800%、約160%至約750%、約

160%至約700%、約160%至約650%、約160%至約600%、約160%至約550%、約160%至約500%、約160%至約450%、約160%至約400%、約160%至約350%、約160%至約300%、約160%至約280%、約160%至約260%、約160%至約240%、約160%至約220%、約160%至約200%、約160%至約180%、約180%至約800%、約180%至約750%、約180%至約700%、約180%至約650%、約180%至約600%、約180%至約550%、約180%至約500%、約180%至約450%、約180%至約400%、約180%至約350%、約180%至約300%、約180%至約280%、約180%至約260%、約180%至約240%、約180%至約220%、約180%至約200%、約200%至約800%、約200%至約750%、約200%至約700%、約200%至約650%、約200%至約600%、約200%至約550%、約200%至約500%、約200%至約450%、約200%至約400%、約200%至約350%、約200%至約300%、約200%至約280%、約200%至約260%、約200%至約240%、約200%至約220%、約220%至約800%、約220%至約750%、約220%至約700%、約220%至約650%、約220%至約600%、約220%至約550%、約220%至約500%、約220%至約450%、約220%至約400%、約220%至約350%、約220%至約300%、約220%至約280%、約220%至約260%、約220%至約240%、約240%至約800%、約240%至約750%、約240%至約700%、約240%至約650%、約240%至約600%、約240%至約550%、約240%至約500%、約240%至約450%、約240%至約400%、約240%至約350%、約240%至約300%、約240%至約280%、約240%至約260%、約260%至約800%、約260%至約750%、約260%至約700%、約260%至約650%、約260%至約600%、約260%至約550%、約260%至約500%、約260%至約

450%、約260%至約400%、約260%至約350%、約260%至約300%、約260%至約280%、約280%至約800%、約280%至約750%、約280%至約700%、約280%至約650%、約280%至約600%、約280%至約550%、約280%至約500%、約280%至約450%、約280%至約400%、約280%至約350%、約280%至約300%、約300%至約800%、約300%至約750%、約300%至約700%、約300%至約650%、約300%至約600%、約300%至約550%、約300%至約500%、約300%至約450%、約300%至約400%、約300%至約350%、約350%至約800%、約350%至約750%、約350%至約700%、約350%至約650%、約350%至約600%、約350%至約550%、約350%至約500%、約350%至約450%、約350%至約400%、約400%至約800%、約400%至約750%、約400%至約700%、約400%至約650%、約400%至約600%、約400%至約550%、約400%至約500%、約400%至約450%、約450%至約800%、約450%至約750%、約450%至約700%、約450%至約650%、約450%至約600%、約450%至約550%、約450%至約500%、約500%至約800%、約500%至約750%、約500%至約700%、約500%至約650%、約500%至約600%、約500%至約550%、約550%至約800%、約550%至約750%、約550%至約700%、約550%至約650%、約550%至約600%、約600%至約800%、約600%至約750%、約600%至約700%、約600%至約650%、約650%至約800%、約650%至約750%、約650%至約700%、約700%至約800%、約700%至約750%、或約750%至約800%)。

【0554】

誘導或增加免疫細胞之增殖之方法

本文亦提供誘導或增加免疫細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性免疫細胞中之任一種)之增殖之方法，其包括使免疫細胞與有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種接觸。在一些實例中，該免疫細胞係在活體外接觸(例如在足以刺激免疫細胞之條件下於適合液體培養基中接觸)。

【0555】 在一些實例中，該免疫細胞係預先自個體(例如哺乳動物，例如人類)獲得。此等方法之一些實施例進一步包括在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0556】 在一些實例中，該免疫細胞係在活體內接觸。在此類實施例中，向個體(例如哺乳動物，例如人類)投與足以刺激該個體之免疫細胞之量的多鏈嵌合多肽。

【0557】 在本文所描述之方法中之任一種的一些實例中，該免疫細胞可以為不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球或自然殺手細胞，或其組合。

【0558】 在一些實例中，該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。在一些實例中，該免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)已預先經基因修飾成表現共刺激分子(例如CD28)。

【0559】 此等方法之一些實施例可進一步包括在該接觸步驟之後，

將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸中。此等方法之一些實施例可以進一步包括在該接觸步驟之後，將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼共刺激分子(例如CD28)之核酸中。

【0560】 此等方法之一些實施例可以進一步包括向有需要之個體(例如本文所描述之例示性個體中之任一種)投與治療有效量之免疫細胞。

【0561】 在一些實例中，該個體可以為經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況之個體。年齡相關疾病或病症之非限制性實例包括：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0562】 在一些實例中，該個體可以為已鑑別或診斷為患有癌症之個體。癌症之非限制性實例包括：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道

上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【0563】 在一些實例中，該個體可以為已診斷或鑑別為患有感染性疾病之個體。感染性疾病之非限制性實例包括人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【0564】 免疫細胞之增殖的偵測可使用此項技術中已知之方法，例如細胞測量術(例如螢光輔助之流式細胞測量術)、顯微鏡檢查及免疫螢光顯微鏡檢查，例如藉由將未與多鏈嵌合多肽接觸之樣本中免疫細胞濃度之增加速率與接觸本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的類似樣本中免疫細胞濃度之增加速率相比較來執行。

【0565】 在其他實例中，可藉由偵測因免疫細胞增殖而分泌或上調之一或多種細胞介素或趨化因子或細胞毒性顆粒或調控分子(例如IL-2、IFN-γ、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、IL-22、IL-33、白三烯B4、CCL5、TNFα、顆粒酶、穿孔素、TGFβ、STAT3、STAT4、STAT5、RORγT、FOXP3及GATA3中之一或多種)的水準增加(例如相較於未與本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種接觸的對照中該一或多種細胞介素、趨化因子、細胞毒性顆粒及調控分子之水準)，間接地偵測免疫細胞之增殖。

【0566】 在一些實施例中，本文所提供之方法會使與本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種接觸的樣本中免疫細胞濃度之增加速率相較於未

接觸本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種的類似對照樣本中之增加速率增加(例如增加約1%至約800%，或本文所描述之此範圍之子範圍中之任一個)。

【0567】

誘導免疫細胞分化之方法

本文亦提供誘導免疫細胞(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性免疫細胞中之任一種)分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，其包括使免疫細胞與有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種接觸。在一些實例中，該免疫細胞係在活體外接觸(例如在足以刺激免疫細胞之條件下於適合液體培養基中接觸)。

【0568】 在一些實例中，該免疫細胞係預先自個體(例如哺乳動物，例如人類)獲得。此等方法之一些實施例進一步包括在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0569】 在一些實例中，該免疫細胞係在活體內接觸。在此類實施例中，向個體(例如哺乳動物，例如人類)投與足以刺激該個體之免疫細胞之量的多鏈嵌合多肽。

【0570】 在本文所描述之方法中之任一種的一些實例中，該免疫細胞可以為不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球或自然殺手細胞，或其組合。

【0571】 在一些實例中，該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。在一些實例中，該免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)已預先經基因修飾成表現共刺激分子(例如CD28)。

【0572】 在一些實例中，將有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種與抗TF IgG1抗體組合以產生記憶或記憶樣免疫細胞。

【0573】 此等方法之一些實施例可進一步包括在該接觸步驟之後，將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸中。此等方法之一些實施例可以進一步包括在該接觸步驟之後，將免疫細胞(例如本文所描述之免疫細胞中之任一種)引入編碼共刺激分子(例如CD28)之核酸中。

【0574】 此等方法之一些實施例可以進一步包括向有需要之個體(例如本文所描述之例示性個體中之任一種)投與治療有效量之免疫細胞。

【0575】 在一些實例中，該個體可以為經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況之個體。年齡相關疾病或病症之非限制性實例包括：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓

小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0576】 在一些實例中，該個體可以為已鑑別或診斷為患有癌症之個體。癌症之非限制性實例包括：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【0577】 在一些實例中，該個體可以為已診斷或鑑別為患有感染性疾病之個體。感染性疾病之非限制性實例包括人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【0578】 在一些實例中，該免疫細胞係NK細胞，且記憶NK細胞之偵測可包括例如偵測以下一或多種之水準：IL-12、IL-18、IL-33、CD25、CD69、CD62L、STAT4、Zbtb32、DNAM-1、NKp30、NKp44、NKp46、BIM、Noxa、SOCS1、BNIP3、BNIP3L、IFN-γ、CXCL16、CXCR6、NKG2D、TRAIL、CD49、Ly49D、CD49b及Ly79H。有關NK記憶細胞及其偵測方法之說明描述於O'Sullivan等人, *Immunity* 43:634-645, 2015中。

【0579】 在一些實例中，該免疫細胞係T細胞，且記憶T細胞之偵測可包括例如偵測以下一或多種之表現量：CD45RO、CCR7、L-選擇素(L-selectin)(CD62L)、CD44、CD45RA、整合素αeβ7、CD43、CD27、CD28、IL-7Rα、CD95、IL-2Rβ、CXCR3及LFA-1。在一些實例中，該免疫細胞係B細胞且記憶B細胞之偵測可包括例如偵測CD27之表現量。記憶或記憶樣免疫細胞之其他類型及標記物係此項技術中已知的。

【0580】

治療方法

本文亦提供治療有需要之個體(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性個體中之任一種)之方法，其包括向該個體投與治療有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種。

【0581】 在此等方法之一些實施例中，該個體已鑑別或診斷為患有癌症。癌症之非限制性實例包括：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。在一些實施例中，此等方法可使該個體之癌症的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率減小(例如相較於在治療之前該個

體之癌症的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率)。在一些實施例中，此等方法可使該個體之一或多種實體腫瘤之體積(例如相較於在治療之前或開始治療時該一或多種實體腫瘤之體積)減小(例如減小約1%至減小約99%、減小約1%至減小約95%、減小約1%至減小約90%、減小約1%至減小約85%、減小約1%至減小約80%、減小約1%至減小約75%、減小約1%至減小約70%、減小約1%至減小約65%、減小約1%至減小約60%、減小約1%至減小約55%、減小約1%至減小約50%、減小約1%至減小約45%、減小約1%至減小約40%、減小約1%至減小約35%、減小約1%至減小約30%、減小約1%至減小約25%、減小約1%至減小約20%、減小約1%至減小約15%、減小約1%至減小約10%、減小約1%至減小約5%、減小約5%至減小約99%、減小約5%至減小約95%、減小約5%至減小約90%、減小約5%至減小約85%、減小約5%至減小約80%、減小約5%至減小約75%、減小約5%至減小約70%、減小約5%至減小約65%、減小約5%至減小約60%、減小約5%至減小約55%、減小約5%至減小約50%、減小約5%至減小約45%、減小約5%至減小約40%、減小約5%至減小約35%、減小約5%至減小約30%、減小約5%至減小約25%、減小約5%至減小約20%、減小約5%至減小約15%、減小約5%至減小約10%、減小約10%至減小約99%、減小約10%至減小約95%、減小約10%至減小約90%、減小約10%至減小約85%、減小約10%至減小約80%、減小約10%至減小約75%、減小約10%至減小約70%、減小約10%至減小約65%、減小約10%至減小約60%、減小約10%至減小約55%、減小約10%至減小約50%、減小約10%至減小約45%、減小約10%至減小約40%、減小約10%至減小約35%、減小約10%至減小約30%、減小約10%至減小約25%、減小約10%至減小約

20%、減小約10%至減小約15%、減小約15%至減小約99%、減小約15%至減小約95%、減小約15%至減小約90%、減小約15%至減小約85%、減小約15%至減小約80%、減小約15%至減小約75%、減小約15%至減小約70%、減小約15%至減小約65%、減小約15%至減小約60%、減小約15%至減小約55%、減小約15%至減小約50%、減小約15%至減小約45%、減小約15%至減小約40%、減小約15%至減小約35%、減小約15%至減小約30%、減小約15%至減小約25%、減小約15%至減小約20%、減小約20%至減小約99%、減小約20%至減小約95%、減小約20%至減小約90%、減小約20%至減小約85%、減小約20%至減小約80%、減小約20%至減小約75%、減小約20%至減小約70%、減小約20%至減小約65%、減小約20%至減小約60%、減小約20%至減小約55%、減小約20%至減小約50%、減小約20%至減小約45%、減小約20%至減小約40%、減小約20%至減小約35%、減小約20%至減小約30%、減小約20%至減小約25%、減小約25%至減小約99%、減小約25%至減小約95%、減小約25%至減小約90%、減小約25%至減小約85%、減小約25%至減小約80%、減小約25%至減小約75%、減小約25%至減小約70%、減小約25%至減小約65%、減小約25%至減小約60%、減小約25%至減小約55%、減小約25%至減小約50%、減小約25%至減小約45%、減小約25%至減小約40%、減小約25%至減小約35%、減小約25%至減小約30%、減小約30%至減小約99%、減小約30%至減小約95%、減小約30%至減小約90%、減小約30%至減小約85%、減小約30%至減小約80%、減小約30%至減小約75%、減小約30%至減小約70%、減小約30%至減小約65%、減小約30%至減小約60%、減小約30%至減小約55%、減小約30%至減小約50%、減小約30%至減小約45%、減

小約30%至減小約40%、減小約30%至減小約35%、減小約35%至減小約99%、減小約35%至減小約95%、減小約35%至減小約90%、減小約35%至減小約85%、減小約35%至減小約80%、減小約35%至減小約75%、減小約35%至減小約70%、減小約35%至減小約65%、減小約35%至減小約60%、減小約35%至減小約55%、減小約35%至減小約50%、減小約35%至減小約45%、減小約35%至減小約40%、減小約40%至減小約99%、減小約40%至減小約95%、減小約40%至減小約90%、減小約40%至減小約85%、減小約40%至減小約80%、減小約40%至減小約75%、減小約40%至減小約70%、減小約40%至減小約65%、減小約40%至減小約60%、減小約40%至減小約55%、減小約40%至減小約50%、減小約40%至減小約45%、減小約45%至減小約99%、減小約45%至減小約95%、減小約45%至減小約90%、減小約45%至減小約85%、減小約45%至減小約80%、減小約45%至減小約75%、減小約45%至減小約70%、減小約45%至減小約65%、減小約45%至減小約60%、減小約45%至減小約55%、減小約45%至減小約50%、減小約50%至減小約99%、減小約50%至減小約95%、減小約50%至減小約90%、減小約50%至減小約85%、減小約50%至減小約80%、減小約50%至減小約75%、減小約50%至減小約70%、減小約50%至減小約65%、減小約50%至減小約60%、減小約50%至減小約55%、減小約55%至減小約99%、減小約55%至減小約95%、減小約55%至減小約90%、減小約55%至減小約85%、減小約55%至減小約80%、減小約55%至減小約75%、減小約55%至減小約70%、減小約55%至減小約65%、減小約55%至減小約60%、減小約60%至減小約99%、減小約60%至減小約95%、減小約60%至減小約90%、減小約60%至減小約85%、減小約60%

至減小約80%、減小約60%至減小約75%、減小約60%至減小約70%、減小約60%至減小約65%、減小約65%至減小約99%、減小約65%至減小約95%、減小約65%至減小約90%、減小約65%至減小約85%、減小約65%至減小約80%、減小約65%至減小約75%、減小約65%至減小約70%、減小約70%至減小約99%、減小約70%至減小約95%、減小約70%至減小約90%、減小約70%至減小約85%、減小約70%至減小約80%、減小約70%至減小約75%、減小約75%至減小約99%、減小約75%至減小約95%、減小約75%至減小約90%、減小約75%至減小約85%、減小約75%至減小約80%、減小約80%至減小約99%、減小約80%至減小約95%、減小約80%至減小約90%、減小約80%至減小約85%、減小約85%至減小約99%、減小約85%至減小約95%、減小約85%至減小約90%、減小約90%至減小約99%、減小約90%至減小約95%、或減小約95%至減小約99%)。在一些實施例中，此等方法可降低(例如降低約1%至降低約99%、或本文所描述之此範圍之子範圍中之任一個)個體發展轉移或發展一或多處額外轉移之風險(例如相較於在治療之前之個體或投與不同治療之類似個體或個體群體發展轉移或發展一或多處額外轉移之風險)。

【0582】 在此等方法之一些實例中，該個體已鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。老化相關疾病或病況之非限制性實例包括阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡

相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。在一些實例中，此等方法可使該個體之老化相關疾病或病況的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率減小(例如相較於在治療之前該個體之老化相關疾病或病況的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率)。在一些實例中，該等方法可使該個體之衰老細胞的數量例如相較於在治療之前該個體之衰老細胞的數量減少(例如涉及到及/或牽涉到該個體之老化相關疾病或病症之一或多個特定組織中衰老細胞之數量減少) (例如減少約1%至減少約99%、減少約1%至減少約95%、減少約1%至減少約90%、減少約1%至減少約85%、減少約1%至減少約80%、減少約1%至減少約75%、減少約1%至減少約70%、減少約1%至減少約65%、減少約1%至減少約60%、減少約1%至減少約55%、減少約1%至減少約50%、減少約1%至減少約45%、減少約1%至減少約40%、減少約1%至減少約35%、減少約1%至減少約30%、減少約1%至減少約25%、減少約1%至減少約20%、減少約1%至減少約15%、減少約1%至減少約10%、減少約1%至減少約5%、減少約5%至減少約99%、減少約5%至減少約95%、減少約5%至減少約90%、減少約5%至減少約85%、減少約5%至減少約80%、減少約5%至減少約75%、減少約5%至減少約70%、減少約5%至減少約65%、減少約5%至減少約60%、減少約5%至減少約55%、減少約5%至減少約50%、減少約5%至減少約45%、減少約5%至減少約40%、減少約5%至減少約35%、減少約5%至減少約30%、減少約5%至減少約25%、減少約5%至減少約20%、減少約5%至減少約15%、減少約5%至減少約10%、減少約10%至減少約99%、減少約10%至減少約95%、減少約

10%至減少約90%、減少約10%至減少約85%、減少約10%至減少約80%、減少約10%至減少約75%、減少約10%至減少約70%、減少約10%至減少約65%、減少約10%至減少約60%、減少約10%至減少約55%、減少約10%至減少約50%、減少約10%至減少約45%、減少約10%至減少約40%、減少約10%至減少約35%、減少約10%至減少約30%、減少約10%至減少約25%、減少約10%至減少約20%、減少約10%至減少約15%、減少約15%至減少約99%、減少約15%至減少約95%、減少約15%至減少約90%、減少約15%至減少約85%、減少約15%至減少約80%、減少約15%至減少約75%、減少約15%至減少約70%、減少約15%至減少約65%、減少約15%至減少約60%、減少約15%至減少約55%、減少約15%至減少約50%、減少約15%至減少約45%、減少約15%至減少約40%、減少約15%至減少約35%、減少約15%至減少約30%、減少約15%至減少約25%、減少約15%至減少約20%、減少約20%至減少約99%、減少約20%至減少約95%、減少約20%至減少約90%、減少約20%至減少約85%、減少約20%至減少約80%、減少約20%至減少約75%、減少約20%至減少約70%、減少約20%至減少約65%、減少約20%至減少約60%、減少約20%至減少約55%、減少約20%至減少約50%、減少約20%至減少約45%、減少約20%至減少約40%、減少約20%至減少約35%、減少約20%至減少約30%、減少約20%至減少約25%、減少約25%至減少約99%、減少約25%至減少約95%、減少約25%至減少約90%、減少約25%至減少約85%、減少約25%至減少約80%、減少約25%至減少約75%、減少約25%至減少約70%、減少約25%至減少約65%、減少約25%至減少約60%、減少約25%至減少約55%、減少約25%至減少約50%、減少約25%至減少約45%、減少約25%

至減少約40%、減少約25%至減少約35%、減少約25%至減少約30%、減少約30%至減少約99%、減少約30%至減少約95%、減少約30%至減少約90%、減少約30%至減少約85%、減少約30%至減少約80%、減少約30%至減少約75%、減少約30%至減少約70%、減少約30%至減少約65%、減少約30%至減少約60%、減少約30%至減少約55%、減少約30%至減少約50%、減少約30%至減少約45%、減少約30%至減少約40%、減少約30%至減少約35%、減少約35%至減少約99%、減少約35%至減少約95%、減少約35%至減少約90%、減少約35%至減少約85%、減少約35%至減少約80%、減少約35%至減少約75%、減少約35%至減少約70%、減少約35%至減少約65%、減少約35%至減少約60%、減少約35%至減少約55%、減少約35%至減少約50%、減少約35%至減少約45%、減少約35%至減少約40%、減少約40%至減少約99%、減少約40%至減少約95%、減少約40%至減少約90%、減少約40%至減少約85%、減少約40%至減少約80%、減少約40%至減少約75%、減少約40%至減少約70%、減少約40%至減少約65%、減少約40%至減少約60%、減少約40%至減少約55%、減少約40%至減少約50%、減少約40%至減少約45%、減少約45%至減少約99%、減少約45%至減少約95%、減少約45%至減少約90%、減少約45%至減少約85%、減少約45%至減少約80%、減少約45%至減少約75%、減少約45%至減少約70%、減少約45%至減少約65%、減少約45%至減少約60%、減少約45%至減少約55%、減少約45%至減少約50%、減少約50%至減少約99%、減少約50%至減少約95%、減少約50%至減少約90%、減少約50%至減少約85%、減少約50%至減少約80%、減少約50%至減少約75%、減少約50%至減少約70%、減少約50%至減少約65%、減少約50%至減少約

60%、減少約50%至減少約55%、減少約55%至減少約99%、減少約55%至減少約95%、減少約55%至減少約90%、減少約55%至減少約85%、減少約55%至減少約80%、減少約55%至減少約75%、減少約55%至減少約70%、減少約55%至減少約65%、減少約55%至減少約60%、減少約60%至減少約99%、減少約60%至減少約95%、減少約60%至減少約90%、減少約60%至減少約85%、減少約60%至減少約80%、減少約60%至減少約75%、減少約60%至減少約70%、減少約60%至減少約65%、減少約65%至減少約99%、減少約65%至減少約95%、減少約65%至減少約90%、減少約65%至減少約85%、減少約65%至減少約80%、減少約65%至減少約75%、減少約65%至減少約70%、減少約70%至減少約99%、減少約70%至減少約95%、減少約70%至減少約90%、減少約70%至減少約85%、減少約70%至減少約80%、減少約70%至減少約75%、減少約75%至減少約99%、減少約75%至減少約95%、減少約75%至減少約90%、減少約75%至減少約85%、減少約75%至減少約80%、減少約80%至減少約99%、減少約80%至減少約95%、減少約80%至減少約90%、減少約80%至減少約85%、減少約85%至減少約99%、減少約85%至減少約95%、減少約85%至減少約90%、減少約90%至減少約99%、減少約90%至減少約95%、或減少約95%至減少約99%)。

【0583】 在此等方法之一些實例中，該個體已診斷或鑑別為患有感染性疾病。感染性疾病之非限制性實例包括人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。在一些實施例中，此等方法可使個體之感染性滴度(例如病毒滴度)減

小(例如相較於在治療之前該個體之感染性滴度)。在一些實施例中，此等方法可使該個體之感染性疾病(例如病毒感染)的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率減小(例如相較於在治療之前該個體之感染性疾病的一或多種症狀之數量、嚴重程度或頻率)。

【0584】 術語「個體」係指任何哺乳動物。在一些實施例中，該個體或「需要治療之個體」可以為犬科動物(例如犬)、貓科動物(例如貓)、馬科動物(例如馬)、綿羊科動物、牛科動物、豬科動物、山羊類動物、靈長類動物，例如猴類(例如猴(例如狨猴、狒狒)或猿(例如大猩猩、黑猩猩、紅毛猩猩或長臂猿)或人類；或嚙齒動物(例如小鼠、豚鼠、倉鼠或大鼠)。在一些實施例中，該個體或「需要治療之個體」可為非人類哺乳動物，尤其可採用習知用作展示在人體中之治療功效之模型的哺乳動物(例如鼠類、兔類、豬科動物、犬科動物或靈長類動物)。

【0585】

殺滅癌細胞、受感染細胞或衰老細胞之方法

本文亦提供殺滅有需要個體(例如本文所描述或此項技術中已知之例示性個體中之任一種)中之癌細胞(例如本文所描述或此項技術中已知的例示性類型之癌症中之任一種)、受感染細胞(例如感染本文所描述或此項技術中已知之例示性病毒中之任一種的細胞)或衰老細胞(例如衰老癌細胞、衰老纖維母細胞或衰老內皮細胞)的方法，其包括向該個體投與治療有效量的本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種或本文所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一種。

【0586】 在此等方法之一些實施例中，該個體已鑑別或診斷為患有癌症。癌症之非限制性實例包括：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、

神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【0587】 在此等方法之一些實例中，該個體已鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。老化相關疾病或病況之非限制性實例包括阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0588】 在此等方法之一些實例中，該個體已診斷或鑑別為患有感染性疾病。感染性疾病之非限制性實例包括人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0589】

衰老細胞

衰老係不可逆生長停滯伴隨表型變化的一種形式，對細胞凋亡及損傷感測信號傳導路徑之活化具有抗性。細胞衰老最先在培養之人類纖維母細胞中描述，該等人類纖維母細胞喪失其增殖之能力，在約50次群體倍增之後達到永久性停滯(稱為海佛烈克極限(Hayflick limit))。衰老被視為可由眾多內在及外因性傷害，包括氧化及遺傳毒性應激、DNA損傷、端粒縮短、致癌性活化、粒線體功能障礙或化學治療劑誘導的應激反應。

【0590】 衰老細胞保持代謝活性且可經由其分泌表型影響組織止血、疾病及老化。衰老被視為一種生理學過程且對於促進創傷癒合、組織動態平衡、再生及纖維化調控極為重要。舉例而言，在創傷癒合期間觀察到衰老細胞之短暫性誘導且其促使創傷消退。衰老的一個可能的最重要作用係其在腫瘤抑制中所起之作用。然而，衰老細胞之積累亦驅使老化及老化相關疾病及病況。衰老表型亦可觸發慢性發炎性反應且因此加劇慢性發炎性病況，由此促進腫瘤生長。衰老與老化之間之聯繫最初係基於觀察到衰老細胞在老化之組織中積累。使用轉殖基因模型能夠全身性地偵測許多年齡相關病變中之衰老細胞。選擇性消除衰老細胞之策略已展示，衰老細胞實際上可在老化及相關病變中起到病因作用。

【0591】 衰老細胞展示重要且特有的特性，其包括形態、染色質組織、基因表現及代謝之變化。存在若干與細胞衰老相關聯之生物化學及功能特性，諸如(i) p16及p21(細胞週期素依賴性激酶之抑制劑)之表現增加；(ii)衰老相關β-半乳糖苷酶(溶酶體活性之標記物)之存在；(iii)衰老相關異染色質聚集點之出現及核纖層蛋白B1水準下調；(iv)對由抗細胞凋亡

BCL家族蛋白質表現增加引起之細胞凋亡具有抗性；及(v)CD26(DPP4)、CD36(清道夫受體)、叉頭框4 (FOXO4)及分泌載體膜蛋白4(SCAMP4)上調。衰老細胞亦表現炎性標誌，即所謂的衰老相關分泌表型(SASP)。經由SASP，衰老細胞產生大量炎性細胞介素(IL-6、IL-8)、生長因子(TGF-β)、趨化因子(CCL-2)及基質金屬蛋白酶(MMP-3、MMP-9)，其以細胞自發方式操作以加強衰老(自分泌效應)並與微環境通信且改變微環境(旁分泌效應)。SASP因子可藉由觸發衰老監督，即免疫介導之衰老細胞清除來促進腫瘤抑制。然而，慢性炎症亦係已知之腫瘤發生驅動因素，且越來越多的證據指示，慢性SASP亦可加劇癌症及老化相關疾病。

【0592】 衰老細胞之分泌型態具有環境依賴性。舉例而言，由人類纖維母細胞中之不同粒線體功能障礙誘導的粒線體功能障礙相關衰老(MiDAS)導致出現缺乏IL-1依賴性炎性因子之SASP。NAD+/NADH比率減小使得AMPK信號傳導活化，由此經由p53之活化誘導MiDAS。因此，p53抑制NF-κB信號傳導，其係促發炎SASP的重要誘導因子。相比之下，由人類細胞中之持久性DNA損傷引起的細胞衰老誘導炎性SASP，此取決於共濟失調-毛細管擴張突變(ATM)激酶之活化而不是p53之活化。確切地說，IL-6及IL-8之表現及分泌水準增加。亦展示，由p16INK4a及p21CIP1之異位表現引起的細胞衰老誘導人類纖維母細胞中之衰老表型，而不是炎性SASP，由此指示生長停滯本身並不刺激SASP。

【0593】 衰老的一個最確定之特徵係穩定生長停滯。此係藉由兩個重要路徑，即p16/Rb及p53/p21達成，該兩個路徑係腫瘤抑制之關鍵。DNA損傷引起：(1)染色質中γH2Ax(組蛋白編碼基因)及53BP1(參與DNA損傷反應)之大量沈積：由此引起激酶級聯之活化，最終引起p53活化；及

(2) p16INK4a及ARF(二者係由CDKN2A編碼)及P15INK4b(由CDKN2B編碼)之活化：p53誘導細胞週期素依賴性激酶抑制劑(p21)之轉錄且p16INK4a及p15INK4b一起阻斷細胞週期進程基因(CDK4及CDK6)。此最終導致視網膜母細胞瘤蛋白質(Rb)之磷酸化不足及細胞週期停滯於G1期。

【0594】 經顯示，選擇性殺滅衰老細胞可在正常老化情況下明顯提高小鼠之健康年限並改善年齡相關疾病或癌症療法之結果(Ovadya, *J Clin Invest.* 128(4):1247-1254, 2018)。在自然界中，衰老細胞係藉由內生免疫細胞移除。誘導衰老不僅防止受損/改變之細胞的潛在增殖及轉型，而且亦有利於經由產生SASP因子修復組織，該等SASP因子主要充當自然殺手(NK)細胞(諸如IL-15及CCL2)及巨噬細胞(諸如CSF-1及CCL2)之化學引誘劑。此等內生免疫細胞介導免疫監督機制以消除應激細胞。衰老細胞通常上調NK細胞活化受體NKG2D及DNAM-1配體，該等配體屬於應激誘導性配體家族：針對感染性疾病及惡性病之一線免疫防禦的重要組成部分。在受體活化後，NK細胞接著可經由其細胞溶解機制特異性誘導衰老細胞之死亡。已在經受甲羥戊酸路徑功能障礙應激之肝纖維化(Sagiv, *Oncogene* 32(15):1971-1977, 2013)、肝細胞癌(Iannello, *J Exp Med* 210(10):2057-2069, 2013)、多發性骨髓瘤(Soriani, *Blood* 113(15):3503-3511, 2009)及神經膠質瘤細胞(Ciaglia, *Int J Cancer* 142(1):176-190, 2018)中指出NK細胞在衰老細胞之免疫監督中的作用。子宮內膜細胞經歷急性細胞衰老且不會分化成蛻膜細胞。分化之蛻膜細胞分泌IL-15且藉此將子宮NK細胞募集至標靶並消除未分化之衰老細胞，由此幫助子宮內膜重塑及再生(Brighton, *Elife* 6: e31274, 2017)。利用類似機制，在肝纖維

化期間，p53表現性衰老肝衛星細胞使駐留庫魯夫巨噬細胞(Kupfer macrophage)及新鮮浸潤之巨噬細胞之極化朝向促發炎M1表型偏斜，由此展示衰老細胞溶解活性。經顯示，F4/80+巨噬細胞在清除小鼠子宮衰老細胞以維持產後子宮功能方面起重要作用。

【0595】 衰老細胞主要藉由上調NKG2D(在NK細胞上表現)、趨化因子及其他SASP因子之配體來募集NK細胞。肝纖維化之活體內模型已顯示藉由活化之NK細胞有效清除衰老細胞(Krizhanovsky, *Cell* 134(4): 657-667, 2008)。多項研究已描述用於研究衰老之各種模型，包括肝纖維化(Krizhanovsky, Cell 134(4): 657-667, 2008)、骨關節炎(Xu, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72(6): 780-785, 2017)及帕金森氏病(Chinta, *Cell Rep* 22(4): 930-940, 2018)。用於研究衰老細胞之動物模型描述於以下中：Krizhanovsky, Cell 134(4): 657-667, 2008；Baker, *Nature* 479(7372): 232-236, 2011；Farr, *Nat Med* 23(9): 1072-1079, 2017；Bourgeois, *FEBS Lett* 592(12): 2083-2097, 2018；Xu, *Nat Med* 24(8): 1246-1256, 2018)。

【0596】

額外治療劑

本文所描述之方法中之任一種的一些實施例可以進一步包括向個體(例如本文所描述之個體中之任一種)投與治療有效量之一或多種額外治療劑。該一或多種額外治療劑可在與該多鏈嵌合多肽(例如本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種)或免疫細胞實質上相同的時間投與個體(例如以單一調配物形式或兩種或兩種以上調配物形式投與個體)。在一些實施例中，一或多種額外治療劑可在投與該多鏈嵌合多肽(例如本文所描述之多

鏈嵌合多肽中之任一種)或免疫細胞之前投與個體。在一些實施例中，一或多種額外治療劑可在將該多鏈嵌合多肽(例如本文所描述之多鏈嵌合多肽中之任一種)或免疫細胞投與個體之後投與個體。

【0597】 額外治療劑之非限制性實例包括：抗癌藥、活化受體促效劑、免疫檢查點抑制劑、用於阻斷HLA特異性抑制性受體之藥劑、糖原合成酶激酶(GSK)3抑制劑及抗體。

【0598】 抗癌藥之非限制性實例包括抗代謝藥類(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-巰基嘌呤(6-MP)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、甲胺喋呤(methotrexate)、6-硫代鳥嘌呤、克拉屈濱(cladribine)、奈拉濱(nelarabine)、噴司他丁(pentostatin)或培美曲塞(pemetrexed))、植物鹼類(例如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、喜樹鹼(camptothecin)、9-甲氧基喜樹鹼、狗牙花定鹼(coronaridine)、紫杉醇(taxol)、諾克奧拉(naucleaorals)、二異戊二烯化吲哚生物鹼、山小星蒜鹼(montamine)、新疆矢車菊種子鹼(schischkiniin)、原小蘗鹼(protoberberine)、小蘗鹼(berberine)、血根鹼(sanguinarine)、白屈菜紅鹼(chelerythrine)、白屈菜鹼(chelidonine)、鵝掌楸鹼(liriodenine)、山崗蠹吾鹼(clivorine)、β-咔啉、安托芬(antofine)、娃兒藤鹼(tylophorine)、白葉藤鹼(cryptolepine)、新白葉藤鹼(neocryptolepine)、紫堇諾靈鹼(corynoline)、依蘭莖皮鹼(sampangine)、咔唑、文殊蘭胺(crinamine)、山小星蒜鹼(montanine)、玫瑰樹鹼(ellipticine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷

(tenisopide)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)或吖啶酮生物鹼)、蛋白酶體抑制劑(例如雷克塔西汀(lactacystin)、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-鎵酸鹽、馬瑞佐米(marizomib)(鹽孢菌素A (salinosporamide A))、奧普洛佐米(oprozomib)(ONX-0912)、迪蘭佐米(delanzomib)(CEP-18770)、埃普黴素(epoxomicin)、MG132、β-羥基β-甲基丁酸酯、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)或依薩佐米(ixazomib))、抗腫瘤抗生素(例如小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、伊達比星(idarubicin)、放線菌素(actinomycin)、普卡黴素(plicamycin)、絲裂黴素(mitomycin)或博萊黴素(bleomycin))、組蛋白去乙醯酶抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat)、帕比諾他(panobinostat)、貝林諾他(belinostat)、吉韋諾他(givinostat)、阿貝司他(abexinostat)、縮酚酞(depsipeptide)、恩替諾特(entinostat)、丁酸苯酯、丙戊酸、曲古黴素A (trichostatin A)、達諾司他(dacinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、普拉諾他(pracinostat)、菸鹼醯胺、卡比諾爾(cambinol)、替諾韋(tenovin) 1、替諾韋6、瑟汀諾(sirtinol)、瑞科諾他(ricolinostat)、替非諾他(tefinostat)、克維林(kevetrin)、奎西諾他(quisinostat)、雷米諾他(resminostat)、泰克地那林(tacedinaline)、西達本胺(chidamide)或塞利斯他(selisistat))、酪胺酸激酶抑制劑(例如阿西替尼(axitinib)、達沙替尼(dasatinib)、恩考非尼(encorafinib)、厄洛替尼(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕佐泮尼(pazopanib)及舒尼替尼(sunitinib))及化學治療劑(例如全反式視黃酸、阿紮胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、埃坡黴素(epothilone)、羥基脲、伊馬替尼、替尼

泊苷、硫鳥嘌呤、伐柔比星(valrubicin)、維羅非尼(vemurafenib)及來那度胺(lenalidomide))。化學治療劑之額外實例包括烷基化劑，例如甲氮芥(mechlorethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法侖(melphalan)、異環磷醯胺(ifosfamide)、噻替派(thiotepa)、六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)、白消安(busulfan)、六甲蜜胺(altretamine)、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine)、盧莫司汀(lumustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【0599】 活化受體促效劑之非限制性實例包括用於活化受體，由此活化並增強NK細胞之細胞毒性的任何促效劑，包括抗CD16抗體(例如抗CD16/CD30雙特異性單株抗體(BiMAb))及基於Fc之融合蛋白。檢查點抑制劑之非限制性實例包括抗PD-1抗體(例如MEDI0680)、抗PD-L1抗體(例如BCD-135、BGB-A333、CBT-502、CK-301、CS1001、FAZ053、KN035、MDX-1105、MSB2311、SHR-1316、抗PD-L1/CTLA-4雙特異性抗體KN046、抗PD-L1/TGFβRII融合蛋白M7824、抗PD-L1/TIM-3雙特異性抗體LY3415244、阿特珠單抗(atezolizumab)或阿維魯單抗(avelumab))、抗TIM3抗體(例如TSR-022、Sym023或MBG453)及抗CTLA-4抗體(例如AGEN1884、MK-1308或抗CTLA-4/OX40雙特異性抗體ATOR-1015)。用於阻斷HLA特異性抑制性受體之藥劑的非限制性實例包括莫納珠單抗(monalizumab)(例如抗HLA-E NKG2A抑制性受體單株抗體)。GSK3抑制劑之非限制性實例包括泰格昔布(tideglusib)或CHIR99021。可用作額外治療劑之抗體的非限制性實例包括抗CD26抗體

(例如YS110)、抗CD36抗體以及可結合至並活化NK細胞上之Fc受體(例如CD16)的任何其他抗體或抗體構築體。在一些實施例中，額外治療劑可以為胰島素或二甲雙胍(metformin)。

【0600】

實例

以下實例中進一步描述本發明，該等實例不限制申請專利範圍中所描述的本發明之範圍。

【0601】

實例1.例示性多鏈嵌合多肽之構築及其特性評估

產生兩種多鏈嵌合多肽並評估其特性。該兩種多鏈嵌合多肽各自包括第一嵌合多肽，該第一嵌合多肽包括共價連接第一標靶結合性結構域及一對親和力結構域之第一結構域的可溶性組織因子結構域。該兩種多鏈嵌合多肽各自中之第二嵌合多肽包括該成對親和力結構域之第二結構域及第二標靶結合性結構域。

【0602】

有關構築多鏈嵌合多肽之邏輯基礎的說明

組織因子(TF)係含有236個胺基酸殘基之穩定跨膜蛋白。組織因子的截短、重組219個胺基酸之細胞外結構域具有可溶性且已知其可在細菌或哺乳動物細胞中高水準表現。不希望受特定理論束縛，申請人推測該219個aa之組織因子可用作用於產生特有多鏈嵌合多肽之連接體連接子。

【0603】 藉由在醱酵培養液中生長之CHO細胞高水準產生包括可溶性組織因子結構域之第一嵌合多肽。藉由偶合於固體基質上的抗組織因子單株抗體(mAb)純化此等第一嵌合多肽。值得注意的是，組織因子含有

FVIIa及FX之結合位點。當組織因子未錨定至磷脂雙層時，組織因子-FVIIa複合物對FX之催化活性降低約1百萬倍。因此，不希望受特定理論束縛，申請人推測使用不含跨膜結構域的組織因子之219個aa之細胞外結構域構築第一嵌合多肽可以消除第一嵌合多肽中組織因子之促凝血活性。為了進一步降低或消除該219個aa之組織因子的促凝血活性，可在組織因子中，特別是在已知促成FVIIa結合位點之結合能的七個胺基酸殘基處進行選擇性突變。

【0604】

所述嵌合多肽之結合相互作用的表徵

為了確定第一嵌合多肽與第二嵌合多肽是否彼此結合形成多鏈嵌合多肽，執行活體外結合分析。為了確定包含可溶性組織因子結構域之第一嵌合多肽是否被抗TF mAb識別及結合，執行活體外結合分析。值得注意的是，資料指示，突變之組織因子蛋白質仍被抗TF mAb識別並選擇性結合，已知該抗TF mAb可結合至組織因子上之FX結合位點。為了確定包含可溶性組織因子結構域共價連接至scFv或細胞介素之第一嵌合多肽(參見圖1及圖2)是否具有功能性scFv或細胞介素，執行活體外結合分析。由前述分析得到的資料與具有預期生物活性(例如scFv選擇性結合預期之標靶抗原或細胞介素選擇性結合預期之受體或結合蛋白)的純化之第一嵌合多肽相符。

【0605】 此外，使用包括彼此結合之第一嵌合多肽及第二嵌合多肽之兩種多鏈嵌合多肽執行的實驗展示出預期的標靶結合活性(例如該多鏈嵌合多肽特異性結合至由第一標靶結合性結構域特異性識別之標靶及由第二標靶結合性結構域特異性識別之標靶)。

【0606】 基於前述結果，申請人得出結論，可溶性組織因子連接體連接子相對於可溶性組織因子結構域及相對於彼此提供或能夠在三維空間中適當地展示編碼scFv、介白素、細胞介素、介白素受體或細胞介素受體之多肽，由此使其各自保留預期的生物特性及活性。

【0607】 當第一嵌合多肽及第二嵌合多肽共表現時，異二聚體複合物以高水準分泌於醱酵培養液中。使用親和層析法，藉由與固體基質結合之抗TF mAb捕捉該等複合物並容易地純化。如藉由活體外結合分析所分析，此等多鏈嵌合多肽之第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域保留其預期的生物活性。因此，組裝該等多鏈嵌合多肽提供該等結構域之適當空間展示及摺疊，由此獲得生物活性。重要的是，該等多鏈嵌合多肽之空間佈置不會干擾組織因子上之FX結合位點，由此能夠使用抗TF mAb進行親和純化。

【0608】

所述嵌合多肽之穩定性的表徵

兩種純化之多鏈嵌合多肽係穩定的。此等多鏈嵌合多肽當在37℃下於人類血清中培育72小時的時候，具有完整結構及全部生物活性。

【0609】

所述嵌合多肽聚集傾向之表徵

所研究的兩種純化之多鏈嵌合多肽當在4℃下於PBS中儲存時並不形成聚集物。

【0610】

所述嵌合多肽之黏度的表徵

當在PBS中調配濃度高達50 mg/mL之多鏈嵌合多肽時，不存在黏度

問題。

【0611】

多鏈嵌合多肽平台之額外應用

由此等研究得到的資料顯示，可利用本文所描述之平台技術產生可與來源於抗體之標靶結合性結構域融合的呈如本文所描述之形式中之任一種之分子，包括(但不限於)黏附分子、受體、細胞介素、配體及趨化因子。利用適當標靶結合性結構域，得到的多鏈嵌合多肽可促進各種免疫效應細胞之結合並介導包括癌細胞、感染病毒之細胞或衰老細胞在內之標靶細胞的破壞。多鏈嵌合多肽中之其他結構域刺激、活化並吸引免疫系統以增強效應細胞針對標靶細胞之細胞毒性。

【0612】

實例2：產生IL-12/IL-15RαSu DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生IL-12/IL-15RαSu DNA構築體(圖3)。自UniProt網站獲得人類IL-12次單元序列、人類IL-15RαSu序列、人類IL-15序列、人類組織因子219序列及人類IL-18序列且由Genewiz合成此等序列之DNA。藉由用GS(3)連接子將IL-12次單元β(p40)連接至IL-12次單元α(p35)，產生IL-12之單鏈形式，且接著將該IL-12序列直接地連接該IL-15RαSu序列，由此得到DNA構築體。最終IL-12/IL-15RαSu DNA構築體序列係由Genewiz合成。

【0613】 IL12/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:77)：

(*信號肽*)

ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-12次單元β(p40))

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTAT
CCCGATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAG
ACGGCATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAA
GACCCTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGC
CACAAGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGG
AAGACGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGA
ATAAGACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGT
TGGTGGCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCG
GGGAAGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCT
GAGAGGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAA
GAAGATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGG
TGGACGCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATC
CGGGACATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCA
AAAATAGCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCAC
ACCCCACAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCA
AGCGGGAGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCA
TCTGTCGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCC
AGCAGCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCC

(連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類IL-12次單元α(p35))

CGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCTTGTTTAC
ACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAG
GCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCGAGGAGATCGACCATGAAGAT
ATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGGCTTGTTTACCTCTGGAGCTGA
CAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAAACCAGCTTCATCACAAATGG
CTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTATGATGGCTTTATGCCTCAGCTC
CATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCC
AAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTTTTTAGACCAGAACATGCTGG
CTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACTTCAACTCCGAGACCGTCCCT
CAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAGATCAAACTGT
GCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCGTGACCATTGACCGGGTCATG
AGCTATTTAAACGCCAGC

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0614】

實例3：產生IL-18/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，藉由將IL-18序列連接至組織因子219之N末端編碼區，且再將IL-18/TF構築體與IL-15之N末端編碼區相連接，得到IL-18/TF/IL-15構築體(圖4)。由Genewiz合成的IL-18/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 73)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCT
ACAGC

(人類IL-18)

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAAC
GACCAAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGAC
CGACTCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGT
ACAAGGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGA
GAAAATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATG
AACCCCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGC
GGTCCGTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGA
GGGCTACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCA
AGAAGGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGA
GGAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0615】

實例4：IL-12/IL-15RαSu及IL-18/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將IL-12/IL-15RαSu及IL-18/TF/IL-15 DNA構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(如Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005所描述，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-18/TF/IL-15:IL-12/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為18t15-12s；圖5及圖6)。使用抗TF抗體親和層析法及尺寸排阻層析法自CHO-K1細胞培養物上清液中純化出18t15-12s蛋白質，得到由IL-12/IL-15RαSu及IL-18/TF/IL-

15融合蛋白組成的可溶性(未聚集)蛋白質複合物。

【0616】 IL12/IL-15RαSu融合蛋白(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:76)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-12次單元β(p40))

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS
GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKN
KTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERV
RGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPD
PPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVF
TDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類IL-12次單元α(p35))

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHE
DITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE
DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS
LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0617】 IL-18/TF/IL-15融合蛋白(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:72)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-18)

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISM
YKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPG
HDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0618】 在一些情況下，前導序列(信號序列)肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0619】

實例5：藉由免疫親和層析法純化18t15-12s

將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare™ AKTA Avant蛋白質純化系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0620】 用1M Tris鹼將18t15-12s之細胞培養物收集物調至pH 7.4並將其裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。在裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積pH 2.9之0.1M乙酸溶離。收集在280 nm下之吸光度且接著藉由添加1M Tris鹼將樣本中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon®離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。圖7顯示，18t15-12s複合物結合抗TF抗體親和管柱，其中TF係18t15-12s結合搭配物。在2-8℃下儲

存緩衝液更換之蛋白質樣本用於進一步生物化學分析及生物活性測試。

【0621】 在每次溶離之後，接著使用6份管柱體積pH 2.5之0.1M甘胺酸洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用10份管柱體積PBS、0.05%疊氮化鈉中和管柱並在2-8℃下儲存。

【0622】

實例6：18t15-12s之尺寸排阻層析

將GE Healthcare Superdex® 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱連接至GE Healthcare AKTA™ Avant蛋白質純化系統。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.8 mL/min。使用毛細管環將200 μL之1 mg/mL 18t15-12s複合物注射至管柱上。追加注射1.25份管柱體積PBS。SEC層析圖顯示於圖8中。存在主要18t15-12s蛋白質峰及微小高分子量峰，此可能歸因於18t15-12s二聚體或聚集物之糖基化程度不同。

【0623】

實例7：18t15-12s之SDS-PAGE

為了測定純度及蛋白質分子量，使用4-12% NuPage Bis-Tris蛋白質凝膠SDS-PAGE分析純化之18t15-12s蛋白質樣本。用InstantBlue™使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。圖9顯示抗TF抗體親和純化之18t15-12s的例示性SDS凝膠，其在預期分子量(66 kDa及56 kDa)處具有譜帶。

【0624】

實例8：CHO-K1細胞中18t15-12s之糖基化

根據製造商之說明書，使用蛋白質脫糖基化混合II套組(Protein Deglycosylation Mix II kit；New England Biolabs)確定CHO-K1細胞中

18t15-12s之糖基化。圖10顯示脫糖基化及未脫糖基化之18t15-12s的例示性SDS PAGE。如圖10泳道4中所見，脫糖基化使18t15-12s之分子量減小。

【0625】

實例9：18t15-12s複合物之重組蛋白定量

使用標準夾心ELISA方法偵測並定量18t15-12s複合物(圖11-14)。抗人類組織因子抗體充當捕捉抗體且生物素化抗人類IL-12、IL-15或IL-18抗體(BAF 219、BAM 247、D045-6，均來自R&D Systems)充當偵測抗體。亦使用抗人類組織因子捕捉抗體(I43)及抗人類組織因子抗體偵測抗體來偵測純化之18t15-12s蛋白質複合物中的組織因子。將I43/抗TF抗體ELISA與類似濃度的純化之組織因子相比較。

【0626】

實例10：18t15-12s複合物之免疫刺激能力

為了評估18t15-12s複合物之IL-15免疫刺激活性，將遞增濃度之18t15-12s添加至含32Dβ細胞(10^4個細胞/孔)的200 μL IMDM:10% FBS培養基中。在37℃下培育32Dβ細胞3天。第四天，添加WST-1增殖試劑(10微升/孔)，並在4小時之後，在450 nm下量測吸光度以基於WST-1裂解成可溶性甲臢染料確定細胞增殖。評估人類重組IL-15之生物活性作為陽性對照。如15圖中所示，18t15-12s展示32Dβ細胞之IL-15依賴性細胞增殖。可能歸因於IL-18及組織因子與IL-15結構域之連接，18t15-12s複合物展示相較於人類重組IL-15降低之活性。

【0627】 為了評估18t15-12s複合物中IL-12及IL-18之個別活性，將18t15-12s添加至含HEK-Blue IL-12及HEK-Blue IL-18報導體細胞(5×10^4

個細胞/孔；hkb-il12及hkb-hmil18，InvivoGen)之200 μL IMDM:10%熱滅活FBS培養基中。在37℃下培育細胞過夜。將20 μl經誘導之HEK-Blue IL-12及HEK-Blue IL-18報導體細胞上清液添加至180 μl QUANTI-Blue(InvivoGen)中，並在37℃下培育1-3小時。藉由在620 nm下量測吸光度來評估IL-12或IL-18活性。評估人類重組IL-12或IL-18作為陽性或陰性對照。如圖16及圖17中所示，18t15-12s複合物之細胞介素結構域各自保持特定生物活性。可能歸因於IL-15及組織因子與IL-18結構域連接以及IL-12與IL-15Rα壽司結構域連接，18t15-12s之活性相較於人類重組IL-18或IL-12之活性有所降低。

【0628】

實例11：藉由18t15-12s複合物誘導細胞介素誘導之記憶樣NK細胞

在用飽和量之IL-12(10 ng/mL)、IL-15(50 ng/mL)及IL-18(50 ng/mL)刺激純化之NK細胞過夜之後，可離體誘導細胞介素誘導之記憶樣NK細胞。經由IL-2受體α(IL-2Rα、CD25)、CD69(及其他活化標記物)之表現及IFN-γ產生之增加來量測此等記憶樣特性。為了評估18t15-12s複合物促進細胞介素誘導之記憶樣NK細胞之產生的能力，用0.01 nM至10000 nM之18t15-12s複合物或個別細胞介素之組合(重組IL-12(10 ng/mL)、IL-18(50 ng/mL)及IL-15(50 ng/mL))刺激純化之人類NK細胞(>95% CD56+)達14-18小時。藉由抗體染色及流式細胞測量術評估細胞表面CD25及CD69表現以及細胞內IFN-γ水準。

【0629】自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>70%且藉由用針對CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-

APCFire750具有特異性之抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以0.2×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃、5% CO_2下，用細胞介素hIL-12(10 ng/mL)(Biolegend)、hIL-18(50 ng/mL)(R&D Systems)及hIL-15(50 ng/mL)(NCI)之混合物或用0.01 nM至10000 nM 18t15-12s刺激細胞14-18小時。接著，收集細胞並用針對CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750具有特異性之抗體(BioLegend)表面染色30分鐘。染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS(Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)。洗滌兩次之後，使用BD FACSCelesta™流式細胞儀分析細胞(繪製資料-平均螢光強度圖；圖18A及圖18B)。

【0630】自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>70%且藉由用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以0.2×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃、5% CO2下，用hIL-12(10 ng/mL)(Biolegend)、hIL-18(50 ng/mL)(R&D)及hIL -15(50 ng/mL)(NCI)之細胞介素混合物或用0.01 nM至10000 nM 18t15-12s複合物刺激細胞14-

18小時。接著，用10 μg/mL布雷菲爾德菌素A(Brefeldin A) (Sigma)及1×莫能菌素(Monensin)(eBioscience)處理細胞4小時，隨後收集細胞並用對CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750具有特異性之抗體染色30分鐘。染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS (Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)並在室溫下固定10分鐘。固定之後，在1×透性化緩衝液(eBioscience)中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)並在室溫下，用IFN-γ-PE Ab(Biolegend)染色30分鐘。再用1×透性化緩衝液洗滌細胞一次且接著用FACS緩衝液洗滌。使細胞團再懸浮於300 μl FACS緩衝液中並使用BD FACSCelesta™流式細胞儀分析(繪製IFN-γ陽性細胞%之圖；圖19)。

【0631】

實例12：NK細胞針對人類腫瘤細胞之活體外細胞毒性

在遞增濃度之18t15-12s複合物或作為對照之細胞介素混合物存在下，將人類骨髓性白血病細胞K562(經CellTrace紫標記)與純化之人類NK細胞一起培育。20小時之後，收集培養物，用碘化丙錠(PI)染色並藉由流式細胞測量術評估。如圖20中所示，18t15-12s複合物誘導人類NK針對K562之細胞毒性，其誘導之細胞毒性水準類似於或大於細胞介素混合物，其中18t15-12s複合物及細胞介素混合物誘導之細胞毒性大於培養基對照。

【0632】

實例13：產生IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv及IL-18/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv及IL-18/TF/IL-15 DNA構築體(圖21及圖22)。由Genewiz合成人類IL-12次單元序列、人類IL-15RαSu序列、人類IL-15序列、人類組織因子219序列及人類IL-18序列。藉由用GS(3)連接子將IL-12次單元β(p40)連接至IL-12次單元α(p35)，產生IL-12之單鏈形式，將該IL-12序列直接地連接至IL-15RαSu序列，且將該IL-12/IL-15RαSu構築體直接地連接至αCD16scFv之N末端編碼區，由此得到DNA構築體。

【0633】 IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv構築體之核酸序列如下(SEQ ID NO:123)：

(信號肽)

ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCTACTCC

(人類IL-12次單元β(p40))

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTAT
CCCGATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAG
ACGGCATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAA
GACCCTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGC
CACAAGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGG
AAGACGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGA
ATAAGACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGT
TGGTGGCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCG
GGGAAGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCT
GAGAGGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAA
GAAGATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGG
TGGACGCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATC
CGGGACATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCA
AAAATAGCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCAC
ACCCCACAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCA
AGCGGGAGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCA
TCTGTCGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCC
AGCAGCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCC

(連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類IL-12次單元α(p35))

CGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCTTGTTTAC
ACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAG
GCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCGAGGAGATCGACCATGAAGAT
ATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGGCTTGTTTACCTCTGGAGCTGA
CAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAAACCAGCTTCATCACAAATGG
CTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTATGATGGCTTTATGCCTCAGCTC
CATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCC
AAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTTTTTAGACCAGAACATGCTGG
CTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACTTCAACTCCGAGACCGTCCCT
CAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAGATCAAACTGT
GCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCGTGACCATTGACCGGGTCATG
AGCTATTTAAACGCCAGC

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

(抗人類CD16輕鏈可變結構域)

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACC
GTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGT
ACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAA
CAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCG
CCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTG
CAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAG
CTGACCGTGGGCCAT

(連接子)

GGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGAGGAGGATCC

(抗人類CD16重鏈可變結構域)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCTGGAGG
CTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGGCA
TGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCAT
CAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTC
ACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC
TGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCCCTGCT
GTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG

【0634】另外，藉由將IL-18序列連接至組織因子219之N末端編碼區，並將IL-18/TF構築體與IL-15之N末端編碼區連接，得到構築體(圖22)。IL-18/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 73)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCT
ACAGC

(人類IL-18)

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAAC
GACCAAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGAC
CGACTCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGT
ACAAGGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGA
GAAAATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATG
AACCCCCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGC
GGTCCGTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGA
GGGCTACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCA
AGAAGGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGA
GGAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT

TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0635】

實例14：IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv及IL-18/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv及IL-18/TF/IL-15構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體使得分泌可溶性IL-18/TF/IL-15:IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv蛋白質複合物(稱為18t15-12s/αCD16；圖23及24)。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體使得分泌可溶性IL-18/TF/IL-15:IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv蛋白質複合物(稱為18t15-12s/αCD16；圖23及圖24)，其可藉由抗TF Ab親和層析法及其他

層析方法純化。在一些情況下，信號肽自完整多肽裂解，產生成熟形式。

【0636】 IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv融合蛋白(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:122)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-12次單元β(p40))

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS
GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKN
KTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERV
RGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPD
PPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVF
TDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類IL-12次單元α(p35))

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHE
DITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE
DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS
LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

(抗人類CD16輕鏈可變結構域)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGK
NNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKL
TVGH

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(抗人類CD16重鏈可變結構域)

EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWV
SGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRS
LLFDYWGQGTLVTVSR

【0637】 IL-18/TF/IL-15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO: 72)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-18)

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISM
YKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPG
HDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0638】

實例15：產生IL-18/IL-15RαSu及IL-12/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生IL-18/IL-15RαSu及IL-12/TF/IL-15 DNA構築體。由Genewiz合成人類IL-18次單元序列、人類IL-15RαSu序列、人類IL-12序列、人類組織因子219序列及人類IL-15序列。藉由將IL-18直接地連接至IL-15RαSu，得到DNA構築體。另外，藉由將IL-12序列連接至人類組織因子219形式之N末端編碼區，且再將該IL-12/TF構築體連接至IL-15之N末端編碼區，得到額外構築體。如上文所描述，使用IL-

12之單鏈形式(p40-連接子-p35)。

【0639】 IL-18/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:217)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTCACATTTATCTCTTTACTGTTCCTCTTCTCCAGCGCCT
ACAGC

(人類IL-18)

TACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGAGCGTGATCCGGAATTTAAAC
GACCAAGTTCTGTTTATCGATCAAGGTAACCGGCCTCTGTTCGAGGACATGAC
CGACTCCGATTGCCGGGACAATGCCCCCCGGACCATCTTCATTATCTCCATGT
ACAAGGACAGCCAGCCCCGGGGCATGGCTGTGACAATTAGCGTGAAGTGTGA
GAAAATCAGCACTTTATCTTGTGAGAACAAGATCATCTCCTTTAAGGAAATG
AACCCCCCCCGATAACATCAAGGACACCAAGTCCGATATCATCTTCTTCCAGC
GGTCCGTGCCCGGTCACGATAACAAGATGCAGTTCGAATCCTCCTCCTACGA
GGGCTACTTTTTAGCTTGTGAAAAGGAGAGGGATTTATTCAAGCTGATCCTCA
AGAAGGAGGACGAGCTGGGCGATCGTTCCATCATGTTCACCGTCCAAAACGA
GGAT

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0640】 IL-12/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 218)：

(信號肽)

ATGAAATGGGTGACCTTTATTTCTTTACTGTTCCTCTTTAGCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-12次單元β(p40))

ATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAACTGGACTGGTAT
CCCGATGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGACACCCCCGAAGAAG
ACGGCATCACTTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGAAA
GACCCTCACAATCCAAGTTAAGGAGTTCGGAGACGCTGGCCAATACACATGC
CACAAGGGAGGCGAGGTGCTCAGCCATTCCTTATTATTATTACACAAGAAGG
AAGACGGAATCTGGTCCACCGACATTTTAAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGA
ATAAGACCTTTTTAAGGTGTGAGGCCAAAAACTACAGCGGTCGTTTCACTTGT
TGGTGGCTGACCACCATTTCCACCGATTTAACCTTCTCCGTGAAAAGCAGCCG
GGGAAGCTCCGACCCTCAAGGTGTGACATGTGGAGCCGCTACCCTCAGCGCT
GAGAGGGTTCGTGGCGATAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAA
GAAGATAGCGCTTGTCCCGCTGCCGAAGAATCTTTACCCATTGAGGTGATGG
TGGACGCCGTGCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCTCCTCCTTCTTTATC
CGGGACATCATTAAGCCCGATCCTCCTAAGAATTTACAGCTGAAGCCTCTCA
AAAATAGCCGGCAAGTTGAGGTCTCTTGGGAATATCCCGACACTTGGAGCAC
ACCCCACAGCTACTTCTCTTTAACCTTTTGTGTGCAAGTTCAAGGTAAAAGCA
AGCGGGAGAAGAAAGACCGGGTGTTTACCGACAAAACCAGCGCCACCGTCA
TCTGTCGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGAGGGCTCAAGATCGTTATTACTCC
AGCAGCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGTTCC

(連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類IL-12次單元α (p35))

CGTAACCTCCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCTTGTTTAC
ACCACAGCCAGAATTTACTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAG
GCAGACTTTAGAATTTTACCCTTGCACCAGCGAGGAGATCGACCATGAAGAT
ATCACCAAGGACAAGACATCCACCGTGGAGGCTTGTTTACCTCTGGAGCTGA
CAAAGAACGAGTCTTGTCTCAACTCTCGTGAAACCAGCTTCATCACAAATGG
CTCTTGTTTAGCTTCCCGGAAGACCTCCTTTATGATGGCTTTATGCCTCAGCTC
CATCTACGAGGATTTAAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCC
AAGCTGCTCATGGACCCTAAACGGCAGATCTTTTTAGACCAGAACATGCTGG
CTGTGATTGATGAGCTGATGCAAGCTTTAAACTTCAACTCCGAGACCGTCCCT
CAGAAGTCCTCCCTCGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAGATCAAACTGT
GCATTTTACTCCACGCCTTTAGGATCCGGGCCGTGACCATTGACCGGGTCATG
AGCTATTTAAACGCCAGC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0641】

實例16：IL-18/IL-15RαSu及IL-12/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將IL-18/IL-15RαSu及IL-12/TF/IL-15構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體使得分泌可溶性IL-12/TF/IL-15:IL-18/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為12t15/s18)，其可藉由抗TF Ab親和層析法及其他層析方法純化。

【0642】 IL-18/IL-15RαSu融合蛋白(包括信號肽序列)之胺基酸序列

如下(SEQ ID NO:219)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-18)

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISM

YKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPG

HDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT

NVAHWTTPSLKCIR

【0643】 IL-12/TF/IL-15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO: 220)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-12次單元β(p40))

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS

GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKN

KTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERV

RGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPD

PPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVF

TDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類IL-12次單元α (p35))

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHE

DITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE
DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS

LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0644】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0645】

實例17：18t15-12s16複合物之重組蛋白定量

使用標準夾心ELISA方法偵測並定量18t15-12s16複合物(包含IL-12/IL-15RαSu/αCD16scFv；IL-18/TF/IL-15)(圖25)。抗人類組織因子抗體/IL-2或抗TF Ab/IL-18充當捕捉抗體且生物素化抗人類IL-12或IL-18抗體(BAF 219、D045-6，均來自R&D Systems)充當偵測抗體。亦使用抗人類組織因子抗體(I43)及抗人類組織因子抗體偵測抗體偵測組織因子。

【0646】

實例18：產生TGFβRII/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生TGFβRII/IL-15RαSu DNA構築體(圖26)。自UniProt網站獲得人類TGFβRII二聚體及人類IL-21序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。藉由用連接子將TGFβRII連接至另一TGFβRII，產生TGFβRII之單鏈形式，且接著將該TGFβRII單鏈二聚體序列直接地連接至IL-15RαSu之N末端編碼區，得到DNA構築體。

【0647】 TGFβRII/IL-15RαSu構築體(包括信號序列)之核酸序列如

下(SEQ ID NO:93)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβRII-第1個片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT

(連接子)

GGAGGTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGT

(人類TGFβRII-第2個片段)

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACC
GATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGA
GGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCAC
CTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAAT
GACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACC
ACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAA
AAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGC
AACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATCACGTGTCCTCCTCCTATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTC
AAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAA
GCGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACG
AATGTCGCCCACTGGACAACCCCCAGTCTCAAATGTATTAGA

【0648】另外，藉由將IL-21序列連接至組織因子219之N末端編碼區，且再將該IL-21/TF構築體連接至IL-15之N末端編碼區，得到IL-

21/TF/IL-15構築體(圖27)。IL-21/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 89)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類組織因子219)

TCCGGCACCACCAATACCGTGGCCGCTTATAACCTCACATGGAAGAGC
ACCAACTTCAAGACAATTCTGGAATGGGAACCCAAGCCCGTCAATCAAGTTT
ACACCGTGCAGATCTCCACCAAATCCGGAGACTGGAAGAGCAAGTGCTTCTA
CACAACAGACACCGAGTGTGATTTAACCGACGAAATCGTCAAGGACGTCAAG
CAAACCTATCTGGCTCGGGTCTTTTCCTACCCCGCTGGCAATGTCGAGTCCAC
CGGCTCCGCTGGCGAGCCTCTCTACGAGAATTCCCCCGAATTCACCCCTTATT
TAGAGACCAATTTAGGCCAGCCTACCATCCAGAGCTTCGAGCAAGTTGGCAC
CAAGGTGAACGTCACCGTCGAGGATGAAAGGACTTTAGTGCGGCGGAATAAC
ACATTTTTATCCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGACCTCATCTACACACTGTA
CTATTGGAAGTCCAGCTCCTCCGGCAAAAAGACCGCTAAGACCAACACCAAC
GAGTTTTTAATTGACGTGGACAAAGGCGAGAACTACTGCTTCAGCGTGCAAG
CCGTGATCCCTTCTCGTACCGTCAACCGGAAGAGCACAGATTCCCCCGTTGA
GTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0649】

實例19：TGFβRII/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將TGFβRII/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15 DNA構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(如Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005所描述，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體使得分泌可溶性IL-21/TF/IL-15:TGFβRII/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為21t15-TGFR；圖28及29)。使用抗TF抗體親和層析法及其他層析方法自CHO-K1細胞培養物上清液中純化出21t15-TGFR複合物。

【0650】 TGFβRII/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:92)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβRII-第1個片段)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類TGFβRII-第2個片段)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0651】 成熟IL-21/TF/IL-15融合蛋白(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO: 88)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0652】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0653】

實例20：藉由免疫親和層析法純化21t15-TGFR

將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA™ Avant蛋白質純化系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動

速率係2 mL/min。

【0654】 用1M Tris鹼將21t15-TGFR之細胞培養物收集物調至pH 7.4並將其裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。在裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積pH 2.9之0.1M乙酸溶離。收集在280 nm下之吸光度且接著藉由添加1M Tris鹼將樣本中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon®離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。圖30顯示，21t15-TGFR複合物結合抗TF抗體親和管柱，其中TF係21t15-TGFR結合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本用於進一步生物化學分析及生物活性測試。

【0655】 在每次溶離之後，接著使用6份管柱體積pH 2.5之0.1M甘胺酸洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用10份管柱體積PBS、0.05%疊氮化鈉中和管柱並在2-8℃下儲存。

【0656】

實例21：21t15-TGFR之尺寸排阻層析

將GE Healthcare Superdex® 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱連接至GE Healthcare AKTA™ Avant蛋白質純化系統。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.8 mL/min。使用毛細管環將200 µL之1 mg/mL 21t15-TGFR複合物注射至管柱上。接著，追加注射1.25份管柱體積PBS。SEC層析圖顯示於圖31中。存在兩個蛋白質峰，可能表示21t15-TGFR之單體及二聚體形式。

【0657】

實例22：21t15-TGFR之SDS-PAGE

為了測定純度及蛋白質分子量，使用4-12% NuPage Bis-Tris蛋白質凝膠SDS-PAGE，在還原條件下分析純化之21t15-TGFR複合物蛋白質樣本。用InstantBlue™使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。圖32顯示抗TF抗體親和純化之21t15-TGFR的例示性SDS凝膠，其在39.08 kDa及53 kDa處具有譜帶。

【0658】 根據製造商之說明書，使用蛋白質脫糖基化混合II套組(New England Biolabs)確定CHO細胞中21t15-TGFR之糖基化。如圖32之泳道4中所見，脫糖基化使21t15-TGFR之分子量降低。

【0659】

實例23：21t15-TGFR複合物之重組蛋白定量

使用標準夾心ELISA方法偵測並定量21t15-TGFR複合物(圖33-37)。抗人類組織因子抗體充當捕捉抗體且生物素化抗人類IL-21、IL-15或TGFβRII充當偵測抗體。亦使用抗人類組織因子捕捉抗體(I43)及抗人類組織因子抗體偵測抗體偵測組織因子。將I43/抗TF抗體ELISA與類似濃度的純化之組織因子相比較。

【0660】

實例24：21t15-TGFR複合物之免疫刺激能力

為了評估21t15-TGFR複合物之IL-15免疫刺激活性，將遞增濃度之21t15-TGFR添加至含32Dβ細胞(10^4個細胞/孔)之200 μL IMDM:10% FBS培養基中並在37℃下培育細胞3天。接著，在第四天添加WST-1增殖試劑(10微升/孔)，並在4小時之後，在450 nm下量測吸光度以基於WST-1裂解成可溶性甲臢染料確定細胞增殖。評估人類重組IL-15之生物活性作為陽性對照。如圖37中所示，21t15-TGFR展示IL-15依賴性32Dβ細胞增殖。

可能歸因於IL-21及組織因子與IL-15結構域之連接，21t15-TGFR複合物展示相較於人類重組IL-15降低之活性。

【0661】另外，使用HEK-Blue TGFβ報導體細胞(hkb-tgfb，InvivoGen)量測21t15-TGFR阻斷TGFβ1活性之能力(圖38)。將遞增濃度之21t15-TGFR與0.1 nM TGFβ1混合並將其添加至含HEK-Blue TGFβ報導體細胞(2.5×10^4個細胞/孔)之200 μL IMDM:10%熱滅活胎牛血清培養基中。在37℃下培育細胞過夜。次日，將20 μl經誘導之HEK-Blue TGFβ報導體細胞上清液添加至180 μl QUANTI-Blue(InvivoGen)中並在37℃下培育1-3小時。藉由在620 nm下量測吸光度評估21t15-TGFR活性。評估人類重組TGFβRII/Fc活性作為陽性對照。

【0662】此等結果展示，21t15-TGFR複合物之TGFβRII結構域保持其捕集TGFβ1之能力。可能歸因於TGFβRII與IL-15Rα壽司結構域連接，21t15-TGFR阻斷TGFβ1活性之能力相較於人類重組TGFβRII/Fc之能力減弱。

【0663】

實例25：藉由21t15-TGFR複合物誘導細胞介素誘導之記憶樣NK細胞

在用飽和量之細胞介素刺激純化之NK細胞過夜之後，可離體誘導細胞介素誘導之記憶樣NK細胞。可經由IL-2受體α(IL-2Rα、CD25)、CD69(及其他活化標記物)之表現及IFN-γ產生之增加來量測此等記憶樣特性。為了評估21t15-TGFR複合物促進細胞介素誘導之記憶樣NK細胞產生的能力，用1 nM至100 nM之21t15-TGFR複合物刺激純化之人類NK細胞(>95% CD56+)達14-18小時。藉由抗體染色及流式細胞測量術評估細胞表面CD25及CD 69表現以及細胞內IFN-γ水準。

【0664】自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>70%且藉由用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以0.2×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃、5%CO_2下，用hIL-21(50 ng/mL)(Biolegend)及hIL-15(50 ng/mL)(NCI)之混合細胞介素或用1 nM、10 nM或100 nM 21t15-TGFR複合物過夜刺激細胞14-18小時。接著，收集細胞並用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體表面染色30分鐘。染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS(Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)。洗滌兩次之後，使用BD FACSCelesta™流式細胞儀分析細胞。(繪製資料-平均螢光強度圖；圖39及圖40)。

【0665】自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>70%且藉由用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以0.2×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及

10% FBS(Hyclone))中。在37℃、5% CO2下，用hIL-21 (50 ng/mL)(Biolegend)及hIL-15(50 ng/mL)(NCI)之混合細胞介素或用1 nM、10 nM或100 nM之21t15-TGFR複合物過夜刺激細胞14-18小時。接著，用10 μg/mL布雷菲爾德菌素A(Sigma)及1×莫能菌素(eBioscience)處理細胞4小時。收集細胞並用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體表面染色30分鐘。染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS (Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)並在室溫下固定10分鐘。固定之後，用1×透性化緩衝液(eBioscience)中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)並在室溫下，用細胞內IFN-γ-PE Ab(Biolegend)染色30分鐘。再用1×透性化緩衝液洗滌細胞一次且接著用FACS緩衝液洗滌。使細胞團再懸浮於300 μl FACS緩衝液中並使用BD FACSCelesta™流式細胞儀分析(繪製IFN-γ陽性細胞%之圖；圖41)。

【0666】

實例26：NK細胞針對人類腫瘤細胞之活體外細胞毒性

將人類骨髓性白血病細胞K562(經CellTrace紫標記)與純化之人類NK細胞(使用StemCell人類NK細胞純化套組(E:T比率；2:1))一起在遞增濃度之21t15-TGFR複合物存在下培育。20小時之後，收集培養物，用碘化丙錠(PI)染色並藉由流式細胞測量術評估。如圖42中所示，相較於對照，21t15-TGFR複合物誘導人類NK針對K562之細胞毒性。

【0667】

實例27：產生IL-21/TF突變體/IL-15 DNA構築體以及由此得到的與TGFβRII/IL-15RαSu之融合蛋白複合物

在一個非限制性實例中，藉由將IL-21直接地連接至組織因子219突變體之N末端編碼區，且再將該IL-21/TF突變體連接至IL-15之N末端編碼區，得到IL-21/TF突變體/IL-15 DNA構築體。

【0668】 IL-21/TF突變體/IL-15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:221，加陰影核苷酸係突變體且突變密碼子加下劃線)：

(信號序列)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類組織因子219突變體)

TCCGGCACCACCAATACCGTGGCCGCTTATAACCTCACATGGAAGAGC
ACCAACTTC**GC**GACA**GC**TCTGGAATGGGAACCCAAGCCCGTCAATCAAGTTT
ACACCGTGCAGATCTCCACCAAATCCGGAGACTGGAAGAGCAAGTGCTTCTA
CACAACAGACACCGAGTGTG**C**TTTAACCGACGAAATCGTCAAGGACGTCAAG
CAAACCTATCTGGCTCGGGTCTTTTCCTACCCCGCTGGCAATGTCGAGTCCAC
CGGCTCCGCTGGCGAGCCTCTCTACGAGAATTCCCCCGAATTCACCCCTTATT
TAGAGACCAATTTAGGCCAGCCTACCATCCAGAGCTTCGAGCAAGTTGGCAC
CAAGGTGAACGTCACCGTCGAGGATGAAAGGACTTTAGTG**GC**GCGGAATAA
CACA**GC**TTATCCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGACCTCATCTACACACTGT
ACTATTGGAAGTCCAGCTCCTCCGGCAAAAAGACCGCTAAGACCAACACCAA
CGAGTTTTTAATTGACGTGGACAAAGGCGAGAACTACTGCTTCAGCGTGCAA
GCCGTGATCCCTTCTCGTACCGTCAACCGGAAGAGCACAGATTCCCCCGTTG
AGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0669】 IL-21/TF突變體/IL-15構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:222，經取代殘基加陰影)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNF**A**T**A**LEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTEC**A**LTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLV**A**RNNT**A**LSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0670】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0671】 在一些實施例中，可以將IL-21/TF突變體/IL-15 DNA構築體與TGFβRII/IL-15RαSu DNA構築體組合，使用如上文所描述之逆轉錄病毒載體轉染至細胞中，並以IL-21/TF突變體/IL-15及TGFβRII/IL-15RαSu融合蛋白形式表現。TGFβRII/IL-15RαSu融合蛋白之IL-15RαSu結構域結合至IL-21/TF突變體/IL-15融合蛋白之IL-15結構域，產生IL-21/TF突變體/IL-15:TGFβRII/IL-15RαSu複合物。

【0672】

實例28：產生IL-21/IL-15RαSu及TGFβRII/TF/IL-15 DNA構築體以及由此得到的融合蛋白複合物

在一個非限制性實例中，藉由將IL-21直接地連接至IL-15RαSu次單元序列，得到IL-21/IL-15RαSu DNA構築體。IL-21/IL-15RαSu構築體(包括信號序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:111)：

(信號序列)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0673】 IL-21/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:110)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0674】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0675】 在一些實施例中，可以將IL-21/IL-15RαSu DNA構築體與TGFβRII/TF/IL-15 DNA構築體組合，轉染至如上文所描述之逆轉錄病毒載體中，並以IL-21/IL-15RαSu及TGFβRII/TF/IL-15融合蛋白形式表現。

IL-21/IL-15RαSu融合蛋白之IL-15RαSu結構域結合至TGFβRII/TF/IL-15融合蛋白之IL-15結構域，產生TGFβRII/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu複合物。

【0676】 藉由將TGFβRII序列連接至人類組織因子219形式之N末端編碼區，且接著將該TGFβRII/TF構築體連接至IL-15之N末端編碼區，產生TGFβRII/TF/IL-15RαSu DNA構築體。如上文所描述，使用TGFβRII之單鏈形式(TGFβRII-連接子-TGFβRII)。TGFβRII/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 136)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβRII-第1個片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCACGATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGAT

(連接子)

GGAGGTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGT

(人類TGFβRII-第2個片段)

ATTCCTCCCCACGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACC
GATAACAATGGCGCCGTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGA
GGTTTTCCACCTGCGACAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCACAATCAC
CTCCATCTGTGAGAAGCCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAAT
GACGAGAATATCACCCTGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACC
ACGATTTCATCCTGGAAGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAA

AAAGAAGCCTGGCGAGACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGC
AACGACAATATCATCTTTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

TCCGGCACCACCAATACCGTGGCCGCTTATAACCTCACATGGAAGAGC
ACCAACTTCAAGACAATTCTGGAATGGGAACCCAAGCCCGTCAATCAAGTTT
ACACCGTGCAGATCTCCACCAAATCCGGAGACTGGAAGAGCAAGTGCTTCTA
CACAACAGACACCGAGTGTGATTTAACCGACGAAATCGTCAAGGACGTCAAG
CAAACCTATCTGGCTCGGGTCTTTTCCTACCCCGCTGGCAATGTCGAGTCCAC
CGGCTCCGCTGGCGAGCCTCTCTACGAGAATTCCCCCGAATTCACCCCTTATT
TAGAGACCAATTTAGGCCAGCCTACCATCCAGAGCTTCGAGCAAGTTGGCAC
CAAGGTGAACGTCACCGTCGAGGATGAAAGGACTTTAGTGCGGCGGAATAAC
ACATTTTTATCCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGACCTCATCTACACACTGTA
CTATTGGAAGTCCAGCTCCTCCGGCAAAAAGACCGCTAAGACCAACACCAAC
GAGTTTTTAATTGACGTGGACAAAGGCGAGAACTACTGCTTCAGCGTGCAAG
CCGTGATCCCTTCTCGTACCGTCAACCGGAAGAGCACAGATTCCCCCGTTGA
GTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0677】 TGFβRII/TF/IL-15融合蛋白(包括信號肽)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO:135)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβRII-第1個片段)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類TGFβRII-第2個片段)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0678】

實例29：產生IL-7/IL-15RαSu DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生IL-7/IL-15RαSu DNA構築體(參見圖43)。自UniProt網站獲得人類IL-7序列、人類IL-15RαSu序列、人類IL-15序列及人類組織因子219序列且由Genewiz合成此等序列之DNA。藉由將IL-7序列連接至IL-15RαSu序列，得到DNA構築體。最終IL-7/IL-15RαSu DNA構築體序列係由Genewiz合成。

【0679】 編碼第二嵌合多肽IL-7/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:103)：

(信號肽)

ATGGGAGTGAAAGTTCTTTTTGCCCTTATTTGTATTGCTGTGGCCGAGG
CC

(人類IL-7)

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTA
ATGGTCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATT
GCCTGAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAG
GAAGGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAAT
GAATAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAA
CAATACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCT
GGGTGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGA
ACAGAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATA
AAAACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ATCACGTGCCCTCCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTC
AAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAA
GCGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACG
AATGTCGCCCACTGGACAACCCCCAGTCTCAAATGCATTAGA

【0680】第二嵌合多肽IL-7/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)如下(SEQ ID NO:102)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0681】

實例30：產生IL-21/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，藉由將IL-21序列連接至組織因子219之N末端編碼區，且再將IL-21/TF構築體與IL-15之N末端編碼區相連接，得到IL-21/TF/IL-15構築體(圖44)。

【0682】 由Genewiz合成的編碼第一嵌合多肽IL-21/TF/IL-15構築體(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 89)：

(信號肽)

ATGGGAGTGAAAGTTCTTTTTGCCCTTATTTGTATTGCTGTGGCCGAGG
CC

(人類IL-21片段)

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATT
GTTGATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGC
TCCAGAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGA
AGGCCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATG
TATCAATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAA
GACAGAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACC
ACCCAAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCAT
CAGCATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC

(人類組織因子219)

TCAGGCACTACAAATACTGTGGCAGCATATAATTTAACTTGGAAATCA
ACTAATTTCAAGACAATTTTGGAGTGGGAACCCAAACCCGTCAATCAAGTCT

ACACTGTTCAAATAAGCACTAAGTCAGGAGATTGGAAAAGCAAATGCTTTTA
CACAACAGACACAGAGTGTGACCTCACCGACGAGATTGTGAAGGATGTGAA
GCAGACGTACTTGGCACGGGTCTTCTCCTACCCGGCAGGGAATGTGGAGAGC
ACCGGTTCTGCTGGGGAGCCTCTGTATGAGAACTCCCCAGAGTTCACACCTTA
CCTGGAGACAAACCTCGGACAGCCAACAATTCAGAGTTTTGAACAGGTGGGA
ACAAAAGTGAATGTGACCGTAGAAGATGAACGGACTTTAGTCAGAAGGAAC
AACACTTTCCTAAGCCTCCGGGATGTTTTTGGCAAGGACTTAATTTATACACT
TTATTATTGGAAATCTTCAAGTTCAGGAAAGAAAACAGCCAAAACAAACACT
AATGAGTTTTTGATTGATGTGGATAAAGGAGAAAACTACTGTTTCAGTGTTCA
AGCAGTGATTCCCTCCCGAACAGTTAACCGGAAGAGTACAGACAGCCCGGTA
GAGTGTATGGGCCAGGAGAAAGGGGAATTCAGAGAA

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0683】 包括前導序列之IL-21/TF/IL-15構築體的第一嵌合多肽係SEQ ID NO:88：

(信號肽)

MGVKVLFALICIAVAEA (SEQ ID NO: 223)

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTD
TECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLG
QPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSG
KKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFR
E

(人類IL-15)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN
TS

【0684】

實例31：IL-7/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將IL-7/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15 DNA構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(如Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005所描述，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成及分泌可溶性IL-21/TF/IL-15:IL-7/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為21t15-7s；圖45及圖46)。使用抗TF抗體親和層析法及尺寸排阻層析法自CHO-K1細胞培養物上清液中純化出21t15-7s蛋白質，得到由IL-7/IL-15RαSu及IL-21/TF/IL-15融合蛋白組成的可溶性(未聚集)蛋白質複合物。

【0685】 在一些情況下，前導序列(信號序列)肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0686】

實例32：藉由免疫親和層析法純化21t15-7s

將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare™ AKTA Avant蛋白質純化系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0687】 用1M Tris鹼將21t15-7s之細胞培養物收集物調至pH 7.4並將其裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。在裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積pH 2.9之0.1M乙酸溶離。收集在280 nm下之吸光度且接著藉由添加1M Tris鹼將樣本中

和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon®離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本用於進一步生物化學分析及生物活性測試。

【0688】 在每次溶離之後，接著使用6份管柱體積pH 2.5之0.1M甘胺酸洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用10份管柱體積PBS、0.05%疊氮化鈉中和管柱並在2-8℃下儲存。

【0689】

實例33：尺寸排阻層析法

將GE Healthcare Superdex® 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱連接至GE Healthcare AKTA™ Avant蛋白質純化系統。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.7 mL/min。使用毛細管環將200 μL之1 mg/mL 7t15-21s複合物注射至管柱上。追加注射1.25份管柱體積PBS。

【0690】

實例34：21t15-7s及21t15-TGFR之SDS-PAGE

為了測定純度及蛋白質分子量，使用4-12% NuPage Bis-Tris蛋白質凝膠SDS-PAGE分析純化之21t15-7s或21t15-TGFR蛋白質樣本。用InstantBlue™使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。

【0691】

實例35：CHO-K1細胞中21t15-7s及21t15-TGFR之糖基化

根據製造商之說明書，使用蛋白質脫糖基化混合II套組(New England Biolabs)確定CHO-K1細胞中之21t15-7s或CHO-K1細胞中之21t15-TGFR的糖基化。

【0692】

實例36：21t15-7s及21t15-TGFR複合物之重組蛋白定量

使用標準夾心ELISA方法偵測及定量21t15-7s複合物或21t15-TGFR複合物。抗人類組織因子抗體(IgG1)充當捕捉抗體且生物素化抗人類IL-21、IL-15或IL-7抗體(21t15-7s)或生物素化抗人類IL-21、IL-15或TGF-βRII抗體(21t15-TGFR)充當偵測抗體。使用抗人類組織因子捕捉抗體及抗人類組織因子抗體(IgG1)偵測抗體偵測純化之21t15-7s或21t15-TGFR蛋白質複合物中的組織因子。將抗TF抗體ELISA與類似濃度的純化之組織因子相比較。

【0693】

實例37：21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體或21t15-TGFR複合物+抗TF IgG1抗體之原代自然殺手(NK)細胞的擴增能力

為了評估21t15-7s複合物使原代自然殺手(NK)細胞擴增之能力，將21t15-7s複合物及21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體添加至自新鮮人類白細胞樣本獲得的NK細胞中。在37℃及5% CO_2下，在存在或不存在25 nM抗TF IgG1或抗TF IgG4抗體下，用50 nM 21t15-7s複合物刺激細胞。藉由每48-72小時計數將細胞維持在0.5×10^6個/毫升且不超過2.0×10^6個/毫升之濃度，並向培養基中補充新鮮刺激劑。將用21t15-7s複合物或抗TF IgG1抗體或抗TF IgG4抗體、或抗TF IgG4+21t15-7s複合物刺激之細胞維持到第5天。圖47顯示在與21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體一起培育後原代NK細胞擴增。圖54亦顯示結果之示意圖。

【0694】

實例38：21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體或21t15-TGFR複合物+抗TF IgG1抗體使擴增之NK細胞活化

在用21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體刺激純化之NK細胞過夜之後，可離體誘導原代NK細胞。自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>80%且藉由用CD56-BV421及CD16-BV510特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以1×10^6個/毫升再懸浮於24孔平底盤中的1 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有4 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)、非必需胺基酸(Thermo Life Technologies)、丙酮酸鈉(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37及5% CO_2下，在25 nM抗TF IgG1抗體存在或不存在下，用50 nM 21t15-7s刺激細胞。每48-72小時對細胞計數並維持在0.5×10^6個/毫升至2.0×10^6個/毫升濃度直至第14天。定期向培養基中補充新鮮刺激劑。收集細胞並在第3天，用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體(Biolegend)進行表面染色(並藉由流式細胞測量術分析-Celeste-BD Bioscience)。圖48顯示活化標記物CD25 MFI及CD69 MFI。活化標記物CD25 MFI在21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體刺激下增加，但在21t15-7s複合物刺激下未增加。活化標記物CD69 MFI在21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體存在下及在單獨21t15-7s複合物存在下增加。

【0695】

實例39：NK細胞針對人類腫瘤細胞之細胞毒性

自血庫獲得新鮮人類血液白血球層。使用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)，經由負選擇分離出NK細胞。在37℃及5%

CO_2下，在21t15-7s 100 nM及50 nM抗TF IgG1抗體存在下，在完全RPMI-1640培養基中培養NK細胞長達11天。將活化之NK細胞與Celltrace紫標記之K562細胞以等於2:1之E:T比率混合並在37℃下培育4小時。收集混合物並藉由碘化丙錠染色及流式細胞測量術測定死亡K562細胞之百分比。圖49顯示當與擴增之NK細胞一起培育時K562細胞之比溶胞率增加。

【0696】

實例40：產生IL-21/IL-15RαSu DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生IL-21/IL-15RαSu DNA構築體。自UniProt網站獲得人類IL-21序列及人類IL-15RαSu序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。藉由將IL-21序列連接至IL-15RαSu序列，得到DNA構築體。最終IL-21/IL-15RαSu DNA構築體序列係由Genewiz合成。參見圖50。

【0697】

實例41：產生IL-7/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，且再將IL-7/TF構築體與IL-15之N末端編碼區相連接，得到IL-7/TF/IL-15構築體。參見圖51。

【0698】

實例42：產生IL-21/IL-15Rα壽司DNA構築體

在一個非限制性實例中，產生第二嵌合多肽IL-21/IL-15RαSu。自UniProt網站獲得人類IL-21及人類IL-15Rα壽司序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。藉由將IL-21序列連接至IL-15Rα壽司序列，得到DNA構築體。最終IL-21/IL-15RαSu DNA構築體序列係由Genewiz合成。

【0699】 由Genewiz合成的編碼第二嵌合多肽IL-21/IL-15RαSu結構域(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 111)：

(信號肽)
ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
C

(人類IL-21)
CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15R α壽司結構域)
ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGA
GCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAG
GAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAAC
GTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0700】 第二嵌合多肽IL-21/IL-15Rα壽司結構域(包括前導序列)如下(SEQ ID NO:110)：

(信號序列)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)
QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15Rα壽司結構域)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH
WTTPSLKCIR

【0701】

實例43：產生IL-7/TF/IL-15 DNA構築體

在一個非限制性實例中，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，且再將IL-7/TF構築體與IL-15之N末端編碼區相連接，得到例示性第一嵌合多肽IL-7/TF/IL-15。由Genewiz合成的編碼第一嵌合多肽IL-7/TF/IL-15(包括前導序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO: 107)：

(信號肽)
ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTCC

(人類IL-7片段)
GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)
AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGT
CCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGT
AAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGA
GAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCC
AATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGT
GCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCA
CATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0702】 第一嵌合多肽IL-7/TF/IL-15(包括前導序列)如下(SEQ ID NO:106)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTD
TECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLG
QPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSG
KKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFR
E

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN
TS

【0703】

實例44：IL-21/IL-15RαSu及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之分泌

將IL-21/IL-15RαSu及IL-7/TF/IL-15 DNA構築體選殖至pMSGV-1修飾之逆轉錄病毒表現載體中(如Hughes, *Hum Gene Ther* 16:457-72, 2005

所描述，以引用的方式併入本文中)，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-7/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為7t15-21s)。使用抗TF抗體(IgG1)親和層析法及尺寸排阻層析法自CHO-K1細胞培養物上清液中純化出7t15-21s蛋白質，產生由IL-21/IL-15RαSu及IL-7/TF/IL-15融合蛋白組成之可溶性(未聚集)蛋白質複合物。參見圖52及圖53。

【0704】

實例45：IL-21/IL-15RαSu及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之分析型尺寸排阻層析(SEC)分析

為了確定抗組織因子單株抗體及7t15-21s是否能形成抗體-融合分子複合物，執行分析型尺寸排阻層析法(SEC)。將Superdex 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱(來自GE Healthcare)連接至AKTA Avant系統(來自GE Healthcare)。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.7 mL/min。將樣本抗TF mAb (1 mg/mL)、7t15-21s(1 mg/mL)及其1:1比率組合以使各蛋白質之最終濃度係0.5 mg/mL之混合物係在PBS中。使用毛細管環將各樣本注射至Superdex 200管柱中，並藉由SEC分析。各樣本之SEC層析圖顯示於圖55中。SEC結果指示，存在關於7t15-21s之兩個蛋白質峰，可能表示7t15-21s之二聚體(其表觀分子量係199.2kDa)及更高級寡聚物，且存在關於抗TF mAb之一個峰(其表觀分子量係206.8kDa)。然而，正如預期，在含有抗TF mAb及7t15-21s之混合物樣本中形成具有較高分子量之新蛋白質峰(其表觀分子量係576.9 kDa)，指示抗TF mAb及7t15-21s在融合蛋白複合物中經由抗TF mAb結合至TF而形成抗體-抗原複合物。

【0705】

實例46：7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體使原代自然殺手(NK)細胞擴增之能力

為了評估7t15-21s複合物使原代自然殺手(NK)細胞擴增之能力，將7t15-21s複合物及7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體添加至自新鮮人類白細胞樣本獲得的NK細胞中。在37及5% CO_2下，在25 nM抗TF IgG1或抗TF IgG4抗體存在或不存在下，用50 nM 7t15-21s複合物刺激細胞。藉由每48-72小時計數將細胞維持在0.5×10^6個/毫升且不超過2.0×10^6個/毫升之濃度並向培養基中補充新鮮刺激劑。將用7t15-21s複合物或抗TF IgG1抗體或抗TF IgG4抗體或抗TF IgG4+7t15-21s複合物刺激之細胞維持直至第5天。觀察到在與21t15-7s複合物+抗TF IgG1抗體一起培育後原代NK細胞擴增。

【0706】

實例47：7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體使擴增之NK細胞活化

在用7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體刺激純化之NK細胞過夜之後，離體誘導原代NK細胞。自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出CD56+ NK細胞。NK細胞之純度>80%且藉由用CD56-BV421及CD16-BV510特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數且使其以1×10^6個/毫升再懸浮於24孔平底盤中的1 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有4 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)、非必需胺基酸(Thermo Life Technologies)、丙酮酸鈉(Thermo Life Technologies)及10%

FBS(Hyclone))中。在37℃及5% CO_2下，在25 nM抗TF IgG1抗體存在或不存在下，用50 nM 7t15-21s刺激細胞。每48-72小時對細胞計數並維持在0.5×10^6個/毫升至2.0×10^6個/毫升之濃度，直至第14天。定期向培養基中補充新鮮刺激劑。收集細胞並第3天，用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE、CD69-APCFire750特異性抗體(Biolegend)進行表面染色並藉由流式細胞測量術(Celeste-BD Bioscience)分析。觀察到活化標記物CD25 MFI在7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體刺激下增加，但在7t15-21s複合物刺激下未增加。觀察到活化標記物CD69 MFI在7t15-21s複合物+抗TF IgG1抗體及單獨7t15-21s複合物存在下增加。

【0707】

實例48：使用18t15-12s使NK細胞中葡萄糖代謝增加

執行一組實驗以確定18t15-12s構築體(圖6)對自人類血液純化之NK細胞的耗氧率及細胞外酸化率(ECAR)之影響。

【0708】在此等實驗中，自來自兩個不同人類供體之血庫獲得新鮮人類白細胞並使用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)，經由負選擇分離出NK細胞。NK細胞之純度>80%且藉由用CD56-BV421及CD16-BV510特異性Ab(BioLegend)染色來確定。對細胞計數且使其以2×10^6個/毫升再懸浮於24孔平底盤中的1 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有4 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)、非必需胺基酸(Thermo Life Technologies)、丙酮酸鈉(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃及5% CO_2下，用(1)單獨培養基、(2)100 nM 18t15-12s或(3)單一細胞介素重組

人類IL-12(0.25 μg)、重組人類IL-15(1.25 μg)及重組人類IL-18(1.25 μg)之混合物刺激細胞過夜。次日，收集細胞並使用XFp分析儀(Seahorse Bioscience)，對擴增之NK細胞執行細胞外通量分析。洗滌收集之細胞並至少一式兩份，以2.0×10^5個細胞/孔塗鋪以進行OCR(耗氧率)及ECAR(細胞外酸化率)之細胞外通量分析。在含有2 mM麩醯胺酸之Seahorse培養基中執行糖酵解應激測試。在該分析期間使用以下：10 mM葡萄糖；100 nM寡黴素(oligomycin)；及100 mM 2-脫氧-D-單糖(2DG)。

【0709】資料顯示，18t15-12s使耗氧率(圖56)及細胞外酸化率(ECAR)相較於用重組人類IL-12、重組人類IL-15及重組人類IL-18之組合活化的細胞明顯增加(圖57)。

【0710】

實例49：7t15-16s21融合蛋白之產生及表徵

產生包含抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物。自UniProt網站獲得人類IL-7及IL-21序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接至IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0711】包含IL-7連接至組織因子219之N末端，隨後連接IL-15之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0712】IL-7/TF/IL-15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCT
GATGGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAAC
TGCCTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACA
AGGAGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAA
GATGAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGC
ACCACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTG
CTCTGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGA
AGGAGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGG
AGATCAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0713】 IL-7/TF/IL-15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0714】 另外，藉由將抗CD16scFv序列連接至IL-15RαSu鏈之N末端編碼區，隨後連接由Genewiz合成的IL-21之N末端編碼區，得到構築體。包含抗CD16scFv連接至IL-15RαSu鏈之N末端，隨後連接IL-21之N末端編碼區之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0715】 抗CD16SscFv/IL-15 RαSu/IL-21構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(抗人類CD16scFv)

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACC
GTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGT
ACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAA
CAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCG
CCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTG
CAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAG
CTGACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGA
GGAGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCT
GGAGGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTA
CGGCATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCC
GGCATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCA
GGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAA
CTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCC
CTGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

【0716】 抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(抗人類CD16scFv)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGK
NNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKL
TVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM
SWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSR

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

【0717】在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0718】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21及IL-7/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-7/TF/IL-15:抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21蛋白質複合物(稱為7t15-16s21；圖58及圖59)，其可藉由基於抗TF IgG1之親和層析法及其他層析方法純化。

【0719】

7t15-16s21結合至表現人類CD16b之CHO細胞

用含人類CD16b之pMC質體轉染CHO細胞並用10 μg/mL殺稻瘟菌素(blasticidin)選擇，保持10天。用1.2 μg/mL含有抗人類CD16 scFv之

7t15-16s21或作為陰性對照的不含抗人類CD16 scFv之18t15-12s對穩定表現CD16b之CHO細胞染色，且接著用生物素化抗人類組織因子Ab及PE結合之抗生蛋白鏈菌素染色。如圖60A中所示，僅含有抗人類CD16scFv之7t15-16s21使細胞染色。如圖60B中所示，18t15-12s未使表現人類CD16b之CHO細胞染色。

【0720】

使用ELISA偵測7t15-16s21中之IL-15、IL-21及IL-7

用100 μL含(8 μg/mL)抗TF IgG1之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫(RT)下培育2小時。洗滌各盤3次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。將7t15-16s21之連續稀釋液(1:3比率)添加至該等孔中，並在室溫下培育60分鐘。在洗滌3次之後，將50 ng/mL生物素化抗IL15抗體(BAM247，R&D Systems)、500 ng/mL生物素化抗IL-21抗體(13-7218-81，R&D Systems)或500 ng/mL生物素化抗IL-7抗體(506602，R&D Systems)添加至該等孔中並在室溫下培育60分鐘。洗滌該盤3次，並在室溫下，與每孔100 μL之0.25 μg/mL HRP-SA(Jackson ImmunoResearch)一起培育30分鐘，隨後洗滌4次，並在室溫下，與100 μl ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。如圖61A-61C中所示，藉由個別抗體偵測到7t15-16s21中之IL-15、IL-21及IL-7結構域。

【0721】

7t15-16s21中之IL-15促進含有IL-2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞增殖

為了分析7t15-16s21中IL-15之活性，使用表現IL2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞比較7t15-16s21之IL-15活性與重組IL-15，並評估其對促進細胞增殖之影響。用IMDM-10% FBS洗滌IL-15依賴性32Dβ細胞5次並將其

以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之7t15-16s21或IL-15添加至細胞中(圖62)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將10 μl WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中在37℃下再培育3小時來偵測細胞增殖。藉由分析所產生之甲臢染料之量來量測在450 nm下之吸光度。如圖62中所示，7t15-16s21及IL-15促進32Dβ細胞增殖，且7t15-16s21及IL-15之EC_{50}分別為172.2 pM及16.63 pM。

【0722】

由抗TF抗體親和管柱進行7t15-16s21之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之7t15-16s21裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。接著，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰並用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。圖63係線圖，顯示含有7t15-16s21蛋白質之細胞培養物上清液在抗TF抗體樹脂上結合及溶離之後的層析圖譜。如圖63中所示，抗TF抗體親和管柱結合含有TF之7t15-16s21。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0723】

7t15-16s21之分析型尺寸排阻層析(SEC)分析

為了對7t15-16s21執行尺寸排阻層析(SEC)分析，使用連接至AKTA Avant系統(GE Healthcare)之Superdex 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱(GE Healthcare)。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.7 mL/min。使用毛細管環將在PBS中含有7t15-16s21之樣本注射至Superdex 200管柱中，並藉由SEC分析。如圖64中所示，SEC結果顯示出關於7t15-16s21之兩個蛋白質峰。

【0724】

實例50：TGFRt15-16s21融合蛋白之產生及表徵

產生包含抗人類CD16scFv/IL-15RαSu/IL21及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖65及66)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0725】 包含兩個TGFβ受體II連接至組織因子219之N末端，隨後與IL-15之N末端連接之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0726】 該兩種TGFβ受體II/TF/IL-15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(兩個人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT

GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0727】 TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0728】 另外，藉由將抗人類CD16scFv直接地連接至IL-15RαSu鏈之N末端編碼區，隨後連接由Genewiz合成的IL-21之N末端編碼區，得到構築體。包含抗人類CD16scFv連接至IL-15RαSu之N末端，隨後連接IL-21之N末端編碼區之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0729】 抗CD16scFv/IL-15 RαSu/IL-21構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(抗人類CD16scFv)

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACC
GTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGT
ACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAA
CAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCG
CCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTG
CAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAG
CTGACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGA
GGAGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCT
GGAGGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTA
CGGCATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCC
GGCATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCA
GGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAA
CTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCC
CTGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

【0730】 抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(抗人類CD16scFv)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGK
NNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKL
TVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM
SWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSR

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

【0731】在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0732】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將抗CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21及TGFR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFR/TF/IL-15:CD16scFv/IL-15RαSu/IL-21蛋白質複合物(稱為TGFRt15-16s21)，其可藉由基於抗TF IgG1之親和層析法及其他層析方法純化。

【0733】

TGFRt15-16s21與表現人類CD16b之CHO細胞之間的相互作用

用含人類CD16b之pMC質體轉染CHO細胞並用10 μg/mL殺稻瘟菌素選擇，保持10天。用1.2 μg/mL含有抗人類CD16 scFv之TGFRt15-16s21或作為陰性對照的不含抗人類CD16 scFv之7t15-21s，並用生物素化抗人類組織因子抗體及PE結合之抗生蛋白鏈菌素對穩定表現CD16b之細胞染色。如圖67A及67B中所示，含有抗人類CD16scFv之TGFRt15-16s21顯示陽性結合，而7t15-21s未顯示結合。

【0734】

TGFRt15-16s21對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1活性之影響

為了評估TGFRt15-16s21中TGFβRII之活性，分析TGFRt15-16s21對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1之活性的影響。用預先溫熱之PBS洗滌HEK-Blue TGFβ細胞(Invivogen)兩次，且使其以5×10^5個細胞/毫升再懸浮於測試培養基(DMEM、10%熱滅活FCS、1×麩醯胺酸、1×anti-anti及2×麩醯胺酸)中。在平底96孔盤中，將50 μl細胞添加至各孔(2.5×10^4個細胞/孔)中且隨後添加50 μL之0.1nM TGFβ1(R&D systems)。接著，將所製備的1:3連續稀釋之TGFRt15-16s21或TGFR-Fc(R&D Systems)添加至該盤中以達到200 μL總體積。在37℃下培育24小時之後，將40 μL經誘導之HEK-Blue TGFβ細胞上清液添加至含160 μL預先溫熱之QUANTI-Blue(Invivogen)的平底96孔盤中，並在37℃下培育1-3小時。接著，使用讀盤儀(Multiscan Sky)，在620-655 nm下測定OD值。用GraphPad Prism 7.04計算各蛋白質樣本之IC_{50}。TGFRt15-16s21及TGFR-Fc之IC_{50}分別係9127 pM及460.6 pM。此等結果顯示，TGFRt15-16s21中之TGFβRII結構域能夠阻斷HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ-1之活性。

【0735】

TGFRt15-16s21中之IL-15促進含有IL-2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞增殖

為了分析TGFRt15-16s21中IL-15之活性，使用表現IL2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞，並評估其對促進細胞增殖之影響，比較TGFRt15-16s21之IL-15活性與重組IL-15。用IMDM-10% FBS洗滌IL-15依賴性32Dβ細胞5次並將其以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之TGFRt15-16s21或IL-15添加至細胞中(圖68)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將10 μL WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中，在37℃下再培育3小時來偵測細胞增殖。藉由分析所產生之甲臢染料之量來量測在450 nm下之吸光度。如圖68中所示，TGFRt15-16s21及IL-15促進32Dβ細胞增殖，且TGFRt15-16s21及IL-15之EC_{50}分別為51298 pM及10.63 pM。

【0736】

使用ELISA偵測TGFRt15-16s21中之IL-15、IL-21及TGFβRII

用100 μL含(8 μg/mL)抗TF IgG1之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫(RT)下培育2小時。洗滌各盤3次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。添加以1:3比率連續稀釋之TGFRt15-16s21並在室溫下培育60分鐘。在洗滌三次之後，每孔施加50 ng/mL生物素化抗IL15抗體(BAM247，R&D Systems)、500 ng/mL生物素化抗IL-21抗體(13-7218-81，R&D Systems)或200 ng/mL生物素化抗TGFβRII抗體(BAF241，R&D Systems)並在室溫下培育60分鐘。在洗滌三次之後，在室溫下與每孔100 μL之0.25 μg/mL HRP-SA (Jackson ImmunoResearch)一起培育30分鐘，隨後洗滌4次，並在室溫下與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。資料顯示於圖69中。如圖70A-70C中所示，藉由各別抗體偵測

TGFRt15-16s21中之IL-15、IL-21及TGFβRII結構域。

【0737】

使用抗TF抗體親和管柱進行之TGFRt15-16s21之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之TGFRt15-16s21裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖71中所示，抗TF抗體親和管柱結合至TGFRt15-16s21，其含有組織因子作為融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0738】

TGFRt15-16s21之還原型SDS-PAGE

為了測定TGFRt15-16s21蛋白質之純度及分子量，藉由十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠(4-12% NuPage Bis-Tris凝膠)電泳(SDS-PAGE)，在還原條件下分析用抗TF抗體親和管柱純化之蛋白質樣本。電泳之後，用InstantBlue使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。

【0739】 為了驗證在CHO細胞中轉譯之後，TGFRt15-16s21蛋白質經歷糖基化，根據製造商之說明書，使用來自New England Biolabs之蛋白質脫糖基化混合II套組進行脫糖基化實驗。圖72顯示由對呈未脫糖基化

(紅色略圖中之泳道1)及脫糖基化(黃色略圖中之泳道2)狀態之樣本進行還原型SDS-PAGE分析得到的結果。結果顯示，TGFRt15-16s21蛋白質當在CHO細胞中表現時經糖基化。脫糖基化之後，純化之樣本在還原之SDS凝膠中顯示預期分子量(69 kDa及48 kDa)。泳道M裝載10 μL SeeBlue Plus2預染色標準品。

【0740】

實例51：7t15-7s融合蛋白之產生及表徵

產生包含IL-7/TF/IL-15及IL-7/IL-15RαSu融合蛋白之融合蛋白複合物(圖73及圖74)。自UniProt網站獲得人類IL-7、組織因子219及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接至IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0741】 包含IL-7連接至組織因子219之N末端，隨後連接IL-15之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0742】 7t15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCT
GATGGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAAC
TGCCTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACA
AGGAGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAA
GATGAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGC
ACCACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTG
CTCTGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGA
AGGAGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGG
AGATCAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG

CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT

ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA

ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC

ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA

CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC

ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC

AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT

GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA

AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC

AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT

TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT

CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC

TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT

TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT

AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG

GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG

TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0743】 7t15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN

KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL

GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC

FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL

ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0744】另外，藉由將IL-7序列連接至由Genewiz合成之IL-15RαSu鏈之N末端編碼區，得到構築體。包含IL-7連接至IL-15RαSu鏈之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0745】7s構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGGGAGTGAAAGTTCTTTTTGCCCTTATTTGTATTGCTGTGGCCGAGG
CC

(人類IL7)

GATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAGAGTGTTCTA
ATGGTCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGCAATT
GCCTGAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAG
GAAGGTATGTTTTTATTCCGTGCTGCTCGCAAGTTGAGGCAATTTCTTAAAAT
GAATAGCACTGGTGATTTTGATCTCCACTTATTAAAAGTTTCAGAAGGCACAA
CAATACTGTTGAACTGCACTGGCCAGGTTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCT
GGGTGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAAGAAAATAAATCTTTAAAGGA
ACAGAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCCTAAAGAGACTATTACAAGAGATA
AAAACTTGTTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ATCACGTGCCCTCCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTC
AAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAA
GCGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACG
AATGTCGCCCACTGGACAACCCCCAGTCTCAAATGCATTAGA

【0746】7s融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MGVKVLFALICIAVAEA

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0747】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將IL-7/TF/IL-15及IL-7/IL-15RαSu構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-7/TF/IL-15:IL-7/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為7t15-7s)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0748】

使用抗TF抗體親和管柱進行之7t15-7s之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之7t15-7s裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖75中所示，抗TF抗體親和管柱結合至7t15-7s，其含有組織因子(TF)作為融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗

提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0749】

C57BL/6小鼠中7t15-7s之免疫刺激作用

7t15-7s係一種多鏈多肽(本文所描述之A型多鏈多肽)，其包括作為人類IL-7、人類組織因子219片段及人類IL-15之可溶性融合物的第一多肽(7t15)以及作為人類IL-7及人類IL-15受體α鏈之壽司結構域之可溶性融合物的第二多肽(7s)。

【0750】 用IL7-TF-IL15(7t15)及IL7-IL15Ra壽司結構域(7s)載體共轉染CHO細胞。自經轉染之CHO細胞培養物上清液純化出7t15-7s複合物。如圖76中所示，藉由ELISA展示該複合物中之IL-7、IL-15及組織因子(TF)組分。使用人類化抗TF單株抗體(抗TF IgG1)作為捕捉抗體以確定7t15-7s中之TF，且使用生物素化抗人類IL-15抗體(R&D systems)及生物素化抗人類IL-7抗體(R&D Systems)且隨後使用過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素(Jackson ImmunoResearch Lab)及ABTS受質(Surmodics IVD, Inc.)作為偵測抗體以分別偵測7t15-7s中之IL-15及IL-7。

【0751】

實例52：TGFRt15-TGFR融合蛋白之產生及表徵

產生包含TGFβ受體II/IL-15RαSu及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖77及圖78)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列

之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0752】 包含兩個TGFβ受體II連接至組織因子219之N末端，隨後與IL-15之N末端連接之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0753】 該兩種TGFβ受體II/TF/IL-15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(兩個人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT

TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0754】 TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0755】 另外，藉由將兩個TGFβ受體II直接地連接至由Genewiz合成之IL-15RαSu鏈，得到構築體。包含TGFβ受體II連接至IL-15RαSu之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0756】 該TGFβ受體II/IL-15 RαSu構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(兩個人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC

GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0757】 該兩種TGFβ受體II/IL-15RαSu構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(兩個人類TGFβ受體II細胞外結構域)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0758】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0759】 如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient

with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將TGFβR/IL-15RαSu及TGFβR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFβR/TF/IL-15:TGFβR/IL-15RαSu蛋白質複合物(稱為TGFRt15-TGFR)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0760】

TGFRt15-TGFR對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1活性之影響

為了評估TGFRt15-TGFR中TGFβRII之活性，分析TGFRt15-TGFR對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1之活性的影響。用預先溫熱之PBS洗滌HEK-Blue TGFβ細胞(Invivogen)兩次，且使其以5×10^5個細胞/毫升再懸浮於測試培養基(DMEM、10%熱滅活FCS、1×麩醯胺酸、1×anti-anti及2×麩醯胺酸)中。在平底96孔盤中，將50 µL細胞添加至各孔(2.5×10^4個細胞/孔)中且隨後添加50 µL之0.1 nM TGFβ1(R&D systems)。接著，將所製備的1:3連續稀釋之TGFRt15-TGFR或TGFR-Fc(R&D Systems)添加至該盤中以達到200 µL總體積。在37℃下培育24小時之後，將40 µL經誘導之HEK-Blue TGFβ細胞上清液添加至含160 µL預先溫熱之QUANTI-Blue(Invivogen)的平底96孔盤中，並在37℃下培育1-3小時。接著，使用讀盤儀(Multiscan Sky)，在620-655 nm下測定OD值。用GraphPad Prism 7.04計算各蛋白質樣本之IC_{50}。TGFRt15-TGFR及TGFR-Fc之IC_{50}分別係216.9 pM及460.6 pM。此等結果顯示，TGFRt15-TGFR中之TGFβRII結構域能夠阻斷HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1之活性。

【0761】

TGFRt15-TGFR中之IL-15促進含有IL-2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞增殖

為了評估TGFRt15-TGFR中IL-15之活性，使用表現IL2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞，並評估其對促進細胞增殖之影響，比較TGFRt15-TGFR之IL-15活性與重組IL-15。用IMDM-10% FBS洗滌IL-15依賴性32Dβ細胞5次並將其以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之TGFRt15-TGFR或IL-15添加至細胞中(圖79)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將10 μL WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中，在37℃下再培育3小時來偵測細胞增殖。藉由分析所產生之甲臢染料之量來量測在450 nm下之吸光度。如圖79中所示，TGFRt15-TGFR及IL-15促進32Dβ細胞增殖，且TGFRt15-TGFR及IL-15之EC_{50}分別為1901 pM及10.63 pM。

【0762】

使用ELISA用相應抗體偵測TGFRt15-TGFR中之IL-15及TGFβRII結構域

用100 μL含(8 μg/mL)抗TF IgG1之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫(RT)下培育2小時。洗滌各盤3次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。添加以1:3連續稀釋之TGFRt15-TGFR，並在室溫下培育60分鐘。洗滌3次之後，將50 ng/mL生物素化抗IL-15抗體(BAM247，R&D Systems)或200 ng/mL生物素化抗TGFβRII抗體(BAF241，R&D Systems)添加至該等孔中並在室溫下培育60分鐘。接下來，洗滌各盤3次，並添加每孔100 μL之0.25 μg/mL HRP-SA(Jackson ImmunoResearch)且在室溫下培育30分鐘，隨後洗滌4次，並在室溫下，與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。如圖81A及81B中所示，藉由個別抗體偵測TGFRt15-

TGFR中之IL-15及TGFβRII結構域。

【0763】

由抗TF抗體親和管柱進行TGFRt15-TGFR之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之TGFRt15-TGFR裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖82中所示，抗TF抗體親和管柱結合至TGFRt15-TGFR，其含有TF作為融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0764】

TGFRt15-TGFR之分析型尺寸排阻層析(SEC)分析

將Superdex 200 Increase 10/300 GL凝膠過濾管柱(來自GE Healthcare)連接至AKTA Avant系統(來自GE Healthcare)。用2份管柱體積PBS平衡管柱。流動速率係0.7 mL/min。使用毛細管環將在PBS中含有TGFRt15-TGFR之樣本注射至Superdex 200管柱中，並藉由SEC分析。樣本之SEC層析圖顯示於圖83中。SEC結果顯示TGFRt15-TGFR之四個蛋白質峰。

【0765】

TGFRt15-TGFR之還原型SDS-PAGE分析

為了測定TGFRt15-TGFR蛋白質之純度及分子量，藉由十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠(4-12% NuPage Bis-Tris凝膠)電泳(SDS-PAGE)方法，在還原條件下分析用抗TF抗體親和管柱純化之蛋白質樣本。電泳之後，用InstantBlue使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。

【0766】 為了驗證在CHO細胞中轉譯之後，TGFRt15-TGFR蛋白質經歷糖基化，根據製造商之說明書，使用來自New England Biolabs之蛋白質脫糖基化混合II套組進行脫糖基化實驗。圖84顯示對呈未脫糖基化(紅色略圖中之泳道1)及脫糖基化(黃色略圖中之泳道2)狀態之樣本進行的還原型SDS-PAGE分析。結果顯示，TGFRt15-TGFR蛋白質當在CHO細胞中表現時經糖基化。脫糖基化之後，純化之樣本在還原之SDS凝膠中顯示預期分子量(69 kDa及39 kDa)。泳道M裝載10 μl SeeBlue Plus2預染色標準品。

【0767】

C57BL/6小鼠中TGFRt15-TGFR之免疫刺激活性

TGFRt15-TGFR係一種多鏈多肽(本文所描述之A型多鏈多肽)，其包括作為兩個TGFβRII結構域、人類組織因子219片段及人類IL-15之可溶性融合物的第一多肽以及作為兩個TGFβRII結構域及人類IL-15受體α鏈之壽司結構域之可溶性融合物的第二多肽。

【0768】 用對照溶液或用0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg劑量之TGFRt15-TGFR皮下治療野生型C57BL/6小鼠。治療後四天，評估脾重量及脾中存在之各種免疫細胞類型的百分比。如圖85A中所

示，用TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量隨TGFRt15-TGFR劑量增加而增加。另外，用1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量分別高於用對照溶液治療之小鼠。此外，評估對照治療之小鼠及TGFRt15-TGFR治療之小鼠之脾中存在的$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、NK細胞及$CD19^+$ B細胞之百分比。如圖85B中所示，在用TGFRt15-TGFR治療之小鼠之脾中，$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比皆隨TGFRt15-TGFR之劑量增加而增加。確切地說，用0.3 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg TGFRt15-TGFR治療之小鼠中$CD8^+$ T細胞之百分比高於對照治療之小鼠，且用0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg TGFRt15-TGFR治療之小鼠中NK細胞之百分比高於對照治療之小鼠。此等結果展示，TGFRt15-TGFR能夠刺激脾中之免疫細胞，特別是$CD8^+$ T細胞及NK細胞。

【0769】 對野生型C57BL/6小鼠中TGFRt15-TGFR分子之藥物動力學進行評估。用3 mg/kg劑量之TGFRt15-TGFR皮下治療小鼠。在不同時間點，自尾靜脈抽取小鼠血液並製備血清。用ELISA(捕捉：抗人類組織因子抗體；偵測：生物素化抗人類TGFβ受體抗體且隨後為與過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素及ABTS受質)測定小鼠血清中TGFRt15-TGFR之濃度。結果顯示，TGFRt15-TGFR在C57BL/6小鼠中之半衰期係12.66小時。

【0770】 製備小鼠脾細胞，以便隨時間評估小鼠中TGFRt15-TGFR之免疫刺激活性。如圖86A中所示，用TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量在治療後48小時增加，且隨時間持續增加。此外，評估對照治療之小鼠及TGFRt15-TGFR治療之小鼠之脾中存在的$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、

NK細胞及$CD19^+$ B細胞之百分比。如圖86B中所示，在用TGFRt15-TGFR治療之小鼠之脾中，$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比在治療後48小時皆增加且在單次劑量治療之後，隨時間越來越高。此等結果進一步顯示，TGFRt15-TGFR能夠刺激脾中之免疫細胞，特別是$CD8^+$ T細胞及NK細胞。

【0771】 另外，在單次劑量(3 mg/kg)TGFRt15-TGFR之後，在自小鼠分離之脾細胞中，基於脾細胞中Ki67表現評估免疫細胞動態增殖，及基於顆粒酶B表現評估細胞毒性潛力。如圖87A及87B中所示，在用TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾中，Ki67及顆粒酶B在NK細胞中之表現在治療後24小時增加，且其在$CD8^+$ T細胞及NK細胞中之表現在單次劑量治療之後48小時及隨後時間點時皆增加。此等結果證實，TGFRt15-TGFR不僅使$CD8^+$ T細胞及NK細胞之數量增加，而且亦增強此等細胞之細胞毒性。單次劑量TGFRt15-TGFR治療使$CD8^+$ T細胞及NK細胞增殖至少4天。

【0772】 亦評估來自TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾細胞針對腫瘤細胞之細胞毒性。用CellTrace Violet標記小鼠莫洛尼(Moloney)白血病細胞(Yac-1)並將其用作腫瘤標靶細胞。在治療後不同時間點，由TGFRt15-TGFR(3 mg/kg)治療之小鼠脾製備脾細胞並將其用作效應細胞。將標靶細胞與效應細胞依E:T比率=10:1混合，並在37℃下培育20小時。藉由使用流式細胞測量術分析碘化丙錠(propidium iodide)陽性、紫色標記之Yac-1細胞，評估標靶細胞活力。使用下式計算Yac-1腫瘤抑制百分比：(1-[實驗樣本中存活之Yac-1細胞數量]/[不含脾細胞之樣本中存活之Yac-1細胞數量])×100。如圖88中所示，來自TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾細胞針對

Yac-1細胞的細胞毒性比對照組小鼠脾細胞更強。

【0773】

響應於化學療法及/或TGFRt15-TGFR之腫瘤尺寸分析

將胰臟癌細胞(SW1990，ATCC® CRL-2172)皮下(s.c.)注射至C57BL/6 scid小鼠(The Jackson Laboratory，001913，在100 μL HBSS中2×10^6個細胞/小鼠)中以建立胰臟癌小鼠模型。在腫瘤細胞注射之後兩週，在此等小鼠中起始腹膜內用阿布拉生(Abraxane)(Celgene，68817-134，5 mg/kg，i.p.)及吉西他濱(Sigma Aldrich，G6423，40 mg/kg，i.p.)之組合進行之化學療法，隨後進行2天的TGFRt15-TGFR(3 mg/kg，s.c.)之免疫療法。以上程序被視為一個治療週期且再重複該程序3個週期(1個週期/週)。對照組設置為僅接受PBS、化學療法(吉西他濱及阿布拉生)或TGFRt15-TGFR的注射SW1990之小鼠。連同該等治療週期一起，隔日量測並記錄各動物之腫瘤尺寸，直至在注射SW1990細胞之後2個月，終止實驗。分組分析腫瘤體積之量測值且結果指示，接受化學療法及TGFRt15-TGFR之組合的動物具有較之PBS組明顯減小之腫瘤，而單獨化學療法及TGFRt15-TGFR療法之作用均不如該組合充分(圖89)。

【0774】

活體外衰老B16F10黑素瘤模型

接下來，評估活化之小鼠NK細胞在活體外對衰老B16F10黑素瘤細胞之殺滅作用。用CellTrace紫標記B16F10衰老細胞(B16F10-SNC)並將其與活體外2t2活化之小鼠NK細胞(自注射10 mg/kg TGFRt15-TGFR達4天之C57BL/6小鼠的脾分離)以不同E:T比率培育16小時。以胰蛋白酶處理細胞，洗滌且將其再懸浮於含有碘化丙錠(PI)溶液之完全培養基中。藉由

流式細胞測量術評估細胞毒性(圖90)。

【0775】

實例53：7t15-21s137L(較長形式)融合蛋白之產生及表徵

產生包含IL-21/IL-15RαSu/CD137L及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖91及圖92)。確切地說，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接至IL-15之N末端編碼區，得到構築體。包含IL-7連接至組織因子219之N末端，隨後連接IL-15之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0776】 7t15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCT
GATGGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAAC
TGCCTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACA
AGGAGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAA
GATGAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGC
ACCACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTG
CTCTGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGA
AGGAGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGG
AGATCAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC

ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0777】 7t15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0778】 21s137L之核酸及蛋白質序列顯示於下。21s137L構築體

(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

((G4S)3連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類CD137L)

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGAC
CTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCG
ATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGAC
GGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGC
TGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCG
AGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCT
GCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGA
GGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCG
GCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTG
GCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAA
ATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA

【0779】 21s137L融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

((G4S)3連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類CD137L)

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVS
LTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSA
AGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAW
QLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE

【0780】在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0781】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將IL-21/IL-15RαSu/CD137L及IL-7/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-7/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu/CD137L蛋白質複合物(稱為7t15-21s137L)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0782】

使用抗TF抗體親和管柱進行之7t15-21s137L之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之7t15-21s137L裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖93中所示，抗TF抗體親和管柱結合至7t15-21s137L，其含有TF作為融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。圖94顯示7t15-21s137L之分析型SEC圖譜。

【0783】

實例54：7t15-21s137L(較短形式)融合蛋白之產生及表徵

產生包含抗IL-21/IL-15RαSu/CD137L及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物。確切地說，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接至IL-15之N末端編碼區，得到構築體。包含IL-7連接至組織因子219之N末端，隨後連接IL-15之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0784】 7t15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCT
GATGGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAAC
TGCCTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACA
AGGAGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAA
GATGAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGC
ACCACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTG
CTCTGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGA
AGGAGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGG
AGATCAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0785】 7t15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0786】 21s137L(較短形式)之核酸及蛋白質序列顯示於下。

21s137L(較短形式)構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

((G4S)3連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類CD137配體較短形式)

GATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTG
GTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACC
CAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACA
CGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTA
GAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGC
TGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACC
GTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCA
GGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCAC
ACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCT
TGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC

【0787】 21s137L(較短形式)構築體(包括信號肽序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

((G4S)3連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類CD137配體較短形式)

DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKE DTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALAL TVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATV LGLFRVTPEI

【0788】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將IL-21/IL-15RαSu/CD137L(較短形式)及IL-7/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性IL-7/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu/CD137L蛋白質複合物(稱為7t15-21s137L(較短形式))，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0789】

7t15-21s137L(較短形式)與CD137(4.1BB)之結合

在第1天，用100 µL含(2.5 µg/mL)GAH IgG Fc(G-102-C，R&D Systems)之R5(塗佈緩衝液)或單獨R5塗佈96孔盤，並在4℃下培育過夜。在第2天，洗滌各盤三次並在37℃下，用300 µL含1% BSA之PBS阻斷2小時。添加每孔100 µL之10 ng/mL 4.1BB/Fc(838-4B，R&D Systems)並在室溫下培育2小時。洗滌三次之後，以1/3比率(以10 nM開始)連續稀釋7t15-21s137L或7t15-21s並4℃下培育過夜。在第3天，在3次洗滌之後，添加每孔100 µL之300 ng/mL生物素化抗hTF抗體(BAF2339，R&D Systems)並在室溫下培育2小時。接著，洗滌該盤三次並與每孔100 µL之

0.25 μg/mL HRP-SA(Jackson ImmuneResearch)一起培育30分鐘，隨後洗滌3次並在室溫下，與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。如圖95中所示，相較於7t15-21s，7t15-21s137L(較短形式)與4.1BB/Fc(藍線)顯示出顯著相互作用。

【0790】

用ELISA偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL-15、IL-21及IL-7

用100 μL含(8 μg/mL)抗TF IgG1之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫下培育2小時。洗滌各盤3次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。添加以1:3比率連續稀釋之7t15-21s137L(較短形式)，並在室溫下培育60分鐘。在洗滌三次之後，將50 ng/mL生物素化抗IL15抗體(BAM247，R&D Systems)、500 ng/mL生物素化抗IL21抗體(13-7218-81，R&D Systems)或500 ng/mL生物素化抗IL7抗體(506602，R&D Systems)添加至該等孔中並在室溫下培育60分鐘。在洗滌三次之後，在室溫下與每孔100 μL之0.25 μg/mL HRP-SA (Jackson ImmunoResearch)一起培育30分鐘，隨後洗滌四次，並在室溫下與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。如圖96A-96C中所示，該各別抗體偵測7t15-21s137L(較短形式)中之IL-15、IL-21及IL-7結構域。

【0791】

7t15-1s137L(較短形式)中之IL-15促進含有IL2Rαβγ之CTLL2細胞增殖

為了評估7t15-21s137L(較短形式)之IL-15活性，將7t15-21s137L(較短形式)在促進表現IL2R$\alpha\beta\gamma$之CTLL2細胞增殖方面的作用與重組IL15相比較。用IMDM-10% FBS洗滌IL-15依賴性CTLL2細胞5次並將其以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之7t15-21s137L(較短形式)或IL-15添

加至細胞中(圖97)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將10 μL WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中，在37℃下再培育3小時來偵測細胞增殖。藉由量測在450 nm下之吸光度來分析所產生之甲臢染料之量。如圖97中所示，7t15-21s137L(較短形式)及IL-15促進CTLL2細胞增殖。7t15-21s137L(較短形式)及IL-15之EC_{50}分別係55.91 pM及6.22 pM。

【0792】

7t15-1s137L(較短形式)中之IL-21促進含有IL21R之B9細胞增殖

為了評估7t15-21s137L(較短形式)之IL-21活性，將7t15-21s137L(較短形式)在促進表現IL-21R之B9細胞增殖方面的作用與重組IL-21相比較。用IMDM-10% FBS洗滌含有IL-21R之B9細胞5次並將其以1×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之7t15-21s137L(較短形式)或IL-21添加至細胞中(圖98)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞5天。藉由在第5天，將10 μL WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中，在37℃下再培育4小時來偵測細胞增殖。藉由量測在450 nm下之吸光度來分析所產生之甲臢染料之量。如圖98中所示，7t15-21s137L(較短形式)及IL-21促進B9細胞增殖。7t15-21s137L(較短形式)及IL-21之EC_{50}分別係104.1 nM及72.55 nM。

【0793】

實例55：7t15-TGFR融合蛋白之產生及表徵

產生包含TGFβ受體II/IL-15RαSu及IL-7/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖99及圖100)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219、IL-15及IL-7序列並由Genewiz合成此等序列之

DNA。確切地說，藉由將IL-7序列連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接至IL-15之N末端編碼區，得到構築體。包含IL-7連接至組織因子219之N末端，隨後連接IL-15之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0794】 7t15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCT
GATGGTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAAC
TGCCTCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACA
AGGAGGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAA
GATGAACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGC
ACCACCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTG
CTCTGGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGA
AGGAGCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGG
AGATCAAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0795】 7t15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDAN
KEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAAL
GEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0796】 另外，藉由將兩個TGFβ受體II直接地連接至由Genewiz合成之IL-15RαSu鏈，得到構築體。包含TGFβ受體II連接至IL-15RαSu之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0797】 TGFR構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

【0798】 TGFR融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

【0799】

7t15-TGFR對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1活性之影響

為了評估7t15-TGFR中TGFβR之活性，分析7t15-TGFR對HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1之活性的影響。用預先溫熱之PBS洗滌HEK-Blue TGFβ細胞(Invivogen)兩次，且使其以5×10^5個細胞/毫升再懸浮於測試培養基(DMEM、10%熱滅活FCS、1×麩醯胺酸、1×anti-anti及2×麩醯胺酸)中。在平底96孔盤中，將50 μL細胞添加至各孔(2.5×10^4個細胞/孔)中且隨後添加50 μL之0.1nM TGFβ1(R&D systems)。接著，將所製備的1:3連續稀釋之7t15-TGFR或TGFR-Fc(R&D Systems)添加至該盤中以達到200 μL總體積。在37℃下培育24小時之後，將40 μL經誘導之HEK-Blue TGFβ細胞上清液添加至含160 μL預先溫熱之QUANTI-Blue(Invivogen)的平底96孔盤中，並在37℃下培育1-3小時。接著，使用讀盤儀(Multiscan Sky)，在620-655 nm下測定OD值。用GraphPad Prism 7.04計算各蛋白質樣本之IC_{50}。7t15-TGFR及TGFR-Fc之IC_{50}分別係1142 pM及558.6 pM。此等結果顯示，7t15-TGFR中之TGFβR能夠阻斷HEK-Blue TGFβ細胞中TGFβ1之活性。

【0800】

用ELISA偵測7t15-TGFR中之IL-15、TGFβRII及IL-7

用100 μL含(8 μg/mL)抗TF IgG1之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫(RT)下培育2小時。洗滌各盤三次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。添加7t15-TGFR之連續稀釋液(1:3比率)，並在室溫下培育60分鐘。在洗滌3次之後，添加50 ng/mL生物素化抗IL-15抗體(BAM247，R&D Systems)、200 ng/mL生物素化抗TGFbRII抗體(BAF241，R&D Systems)或500 ng/mL生物素化抗IL-7抗體(506602，R&D Systems)並在室溫下培育60分鐘。在洗滌三次之後，在室溫下與每孔100 μL之0.25 μg/mL HRP-SA (Jackson ImmunoResearch)一起培育30分鐘，隨後洗滌4次，並在室溫下與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度。資料顯示於圖101中。如圖102A-102C中所示，藉由各別抗體偵測7t15-TGFR中之IL-15、TGFR及IL-7。

【0801】

7t15-TGFR中之IL-15促進含有IL-2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞增殖

為了評估7t15-TGFR中IL-15之活性，使用表現IL2Rβ及共同γ鏈之32Dβ細胞，並評估其對促進細胞增殖之影響，比較7t15-TGFR與重組IL-15。用IMDM-10% FBS洗滌IL-15依賴性32Dβ細胞5次並將其以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之7t15-TGFR或IL-15添加至細胞中(圖103)。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將10 μL WST1添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中，在37℃下再培育3小時來偵測細胞增殖。藉由量測在450 nm下之吸光度來分析所產生之甲臢染料之量。如圖103中所示，7t15-TGFR及IL-15促進32Dβ細胞增殖，且7t15-TGFR及IL-15之EC_{50}分別為126 nM及16.63 pM。

【0802】

使用抗TF抗體親和管柱進行之7t15-TGFR之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之7t15-TGFR裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖104中所示，抗TF抗體親和管柱可以結合7t15-TGFR，其含有TF作為7t15-TGFR之融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0803】

7t15-TGFR之還原型SDS-PAGE分析

為了測定7t15-TGFR蛋白質之純度及分子量，藉由十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠(4-12% NuPage Bis-Tris凝膠)電泳(SDS-PAGE)方法，在還原條件下分析用抗TF抗體親和管柱純化之蛋白質樣本。電泳之後，用InstantBlue使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。

【0804】 為了驗證在CHO細胞中轉譯之後，7t15-TGFR蛋白質經歷糖基化，根據製造商之說明書，使用來自New England Biolabs之蛋白質脫糖基化混合II套組進行脫糖基化實驗。圖105顯示對呈未脫糖基化(紅色

略圖中之泳道1)及脫糖基化(黃色略圖中之泳道2)狀態之樣本進行的還原型SDS-PAGE分析。結果顯示，該蛋白質當在CHO細胞中表現時經糖基化。脫糖基化之後，純化之樣本在還原之SDS凝膠中顯示預期分子量(55 kDa及39 kDa)。泳道M裝載10 μl SeeBlue Plus2預染色標準品。

【0805】

7t15-TGFR之表徵

7t15-TGFR係一種多鏈多肽(本文所描述之A型多鏈多肽)，其包括作為人類IL-7、人類組織因子219片段及人類IL-15之可溶性融合物的第一多肽(7t15)以及作為單鏈兩個TGFβRII結構域及人類IL-15受體α鏈之壽司結構域之可溶性融合物的第二多肽(TGFR)。

【0806】 用7t15及TGFR載體共轉染CHO細胞。自經轉染之CHO細胞培養物上清液純化出7t15-TGFR複合物。如圖106中所示，藉由ELISA展示該複合物中之IL-7、IL-15、TGFβ受體及組織因子(TF)組分。使用人類化抗TF單株抗體(抗TF IgG1)作為捕捉抗體以確定7t15-TGFR中之TF，且使用人類IL-15抗體(R&D systems)、人類IL-7(Biolegend)、抗TGFβ受體(R&D Systems)之生物素化抗體作為偵測抗體以分別確定7t15-TGFR中之IL-7、IL-15及TGFβ受體。接著，使用過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素(Jackson ImmunoResearch Lab)及ABTS受質(Surmodics IVD, Inc.)偵測結合之生物素化抗體。藉由ELISA分析結果(圖106)。

【0807】

C57BL/6小鼠中7t15-TGFR之活體內表徵

為了測定7t15-TGFR在活體內之免疫刺激活性，用對照溶液(PBS)或0.3、1、3及10 mg/kg 7t15-TGFR經皮下治療C57BL/6小鼠。對經治療小

鼠實施安樂死。在治療後第4天，收集小鼠脾並稱重。製備單脾細胞懸浮液並用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗NK1.1抗體染色，且藉由流式細胞測量術分析$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比。結果顯示，基於脾重量，7t15-TGFR有效擴增脾細胞(圖107A)，尤其是在1-10 mg/kg下。在所有測試劑量下，$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比均高於對照治療之小鼠(圖107B)。

【0808】

$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之CD44表現

已知IL-15誘導T細胞上CD44之表現及記憶T細胞之發育。對7t15-TGFR治療之小鼠中$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之CD44表現進行評估。用7t15-TGFR經皮下治療C57BL/6小鼠。用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗CD44單株抗體對脾細胞中之免疫細胞亞群染色。藉由流式細胞測量術分析總CD4+ T細胞中$CD4^+CD44^{高}$ T細胞之百分比及總$CD8^+$ T細胞中$CD8^+CD44^{高}$ T細胞之百分比。如圖108A及108B中所示，7t15-TGFR明顯活化$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞以使其分化成記憶T細胞。

【0809】另外，亦在單次劑量治療小鼠之後，基於脾細胞中之Ki67表現評估免疫細胞動態增殖情況且基於由7t15-TGFR誘導的脾細胞中之顆粒酶B表現評估細胞毒性潛力。用3 mg/kg 7t15-TGFR經皮下治療C57BL/6小鼠。對經治療小鼠實施安樂死並製備脾細胞。用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗NK1.1(NK)抗體對所製備之脾細胞中的免疫細胞亞群進行染色且接著針對細胞增殖用抗Ki67抗體且針對細胞毒性標記物用抗顆粒酶B抗體進行細胞內染色。藉由流式細胞測量術分析相應免疫細胞亞群中Ki67及顆粒酶B之平均螢光強度(MFI)。如圖109A及109B中所示，

在用7t15-TGFR治療之小鼠之脾中，$CD8^+$ T細胞及NK細胞中Ki67及顆粒酶B之表現相較於PBS對照治療增加。此等結果展示，7t15-TGFR不僅使$CD8^+$ T細胞及NK細胞之數量增加，而且亦增強此等細胞之細胞毒性。

【0810】 另外，亦評估小鼠脾細胞針對腫瘤細胞之細胞毒性。用CellTrace紫標記小鼠Yac-1細胞並將其用作腫瘤標靶細胞。由7t15-TGFR治療之小鼠製備脾細胞並將其用作效應細胞。在100 nM 7t15-TGFR存在或不存在下，將標靶細胞與效應細胞以E:T比率=10:1混合於RPMI-10培養基中，並在37℃下培育20小時。藉由使用流式細胞測量術分析存活的紫色標記之Yac-1細胞來評估標靶Yac-1細胞抑制。使用下式計算Yac-1抑制百分比：(1-實驗樣本中存活之Yac-1細胞數量/不含脾細胞之樣本中存活之Yac-1細胞數量)×100。如圖110中所示，7t15-TGFR治療之小鼠脾細胞針對Yac-1細胞之細胞毒性要強於對照小鼠脾細胞且在細胞毒性分析期間添加7t15-TGFR進一步增強脾細胞針對Yac-1標靶細胞之細胞毒性。

【0811】

實例56：TGFRt15-21s137L融合蛋白之產生及表徵

產生包含IL-21/IL-15RαSu/CD137L及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖111及圖112)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0812】 TGFRt15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0813】 TGFRt15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0814】 21s137L之核酸及蛋白質序列顯示於下。21s137L構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACAT
CGTCGACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCT
GCCCCCGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTC
AGAAGGCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCA
ACGTGAGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCA
GGAGGCAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGA
AGCCCCCCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGAT
CCATCAGCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

((G4S)3連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類CD137L)

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGAC
CTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCG
ATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGAC
GGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGC
TGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCG
AGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCT
GCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGA
GGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCG
GCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTG
GCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAA
ATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA

【0815】 21s137L融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

((G4S)3連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類CD137L)

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVS
LTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSA
AGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAW
QLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE

【0816】在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0817】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將IL-21/IL-15RαSu/CD137L及TGFR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFR/TF/IL-15:IL-21/IL-15RαSu/CD137L蛋白質複合物(稱為TGFRt15-21s137L)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0818】

使用抗TF抗體親和管柱進行之TGFRt15-21s137L之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之TGFRt15-21s137L裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖113中所示，抗TF抗體親和管柱結合至TGFRt15-21s137L，其含有TF作為TGFRt15-21s137L之融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0819】

實例57：TGFRt15-TGFR21融合蛋白之產生及表徵

產生包含TGFβ受體II/IL-15RαSu/IL-21及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖114及圖115)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219、IL-21及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0820】 包含兩個TGFβ受體II連接至組織因子219之N末端，隨後與IL-15之N末端連接之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0821】 TGFRt15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC

ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0822】 TGFRt15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0823】 亦藉由將兩個TGFβ受體II直接地連接至IL-15RαSu鏈，隨後連接由Genewiz合成之IL-21的N末端編碼區，得到構築體。包含TGFβ受體II連接至IL-15RαSu之N末端，隨後連接IL-21之N末端之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0824】 TGFR21構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

(人類IL-21)

CAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAACTTATAGATATT
GTTGATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCAGC
TCCAGAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCCTGTTTTCAGA
AGGCCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATAATCAATG
TATCAATTAAAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGAA
GACAGAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAAACC
ACCCAAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCAT
CAGCATCTGTCCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCC

【0825】 TGFR21融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

(人類IL-21)

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF
QKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK
EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

【0826】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0827】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將TGFR/IL-15RαSu/IL-21及TGFR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFR/TF/IL-15:TGFR/IL-15RαSu/IL-21蛋白質複合物(稱為TGFRt15-TGFR21)，其可藉由抗TF抗體IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0828】

使用抗TF抗體親和管柱進行之TGFRt15-TGFR21之純化溶離層析

將自細胞培養物收集之TGFRt15-TGFR21裝載至用5份管柱體積PBS平衡之抗TF抗體親和管柱上。裝載樣本之後，用5份管柱體積PBS洗滌管柱，隨後用6份管柱體積0.1M乙酸(pH 2.9)溶離。收集A280溶離峰且接著用1 M Tris鹼中和至pH 7.5-8.0。接著，使用具有30 KDa分子量截止值之Amicon離心過濾器將中和之樣本緩衝液更換成PBS。如圖116中所示，抗TF抗體親和管柱結合至TGFRt15-TGFR21，其含有TF作為融合搭配物。在2-8℃下儲存緩衝液更換之蛋白質樣本以進行進一步生物化學分析及生物活性測試。在每次溶離之後，使用6份管柱體積0.1M甘胺酸(pH 2.5)洗提抗TF抗體親和管柱。接著，使用5份管柱體積PBS中和管柱，並使用7份管柱體積20%乙醇進行儲存。將抗TF抗體親和管柱連接至GE Healthcare AKTA Avant系統。所有步驟之流動速率均為4 mL/min，但溶離步驟除外，其流動速率係2 mL/min。

【0829】

TGFRt15-TGFR21之還原型SDS-PAGE分析

為了測定TGFRt15-TGFR21蛋白質之純度及分子量，藉由十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠(4-12% NuPage Bis-Tris凝膠)電泳(SDS-PAGE)方法，在還原條件下分析用抗TF抗體親和管柱純化之蛋白質樣本。電泳之後，用InstantBlue使凝膠染色約30分鐘，隨後在純化水中褪色過夜。

【0830】 為了驗證在CHO細胞中轉譯之後，TGFRt15-TGFR21蛋白質經歷糖基化，根據製造商之說明書，使用來自New England Biolabs之蛋白質脫糖基化混合II套組進行脫糖基化實驗。圖117顯示對呈未脫糖基化(紅色略圖中之泳道1)及脫糖基化(黃色略圖中之泳道2)狀態之樣本進行的還原型SDS-PAGE分析。很明顯，該蛋白質當在CHO細胞中表現時經糖基化。脫糖基化之後，純化之樣本在還原之SDS凝膠中顯示預期分子量(69 kDa及55 kDa)。泳道M裝載10 μl SeeBlue Plus2預染色標準品。

【0831】

C57BL/6小鼠中TGFRt15-TGFR21之免疫刺激作用

TGFRt15-TGFR21係一種多鏈多肽(本文所描述之A型多鏈多肽)，其包括作為單鏈兩個TGFβRII結構域、人類組織因子219片段及人類IL-15之可溶性融合物的第一多肽(TGFRt15)以及作為單鏈兩個TGFβRII結構域、人類IL-15受體α鏈之壽司結構域及人類IL-21之可溶性融合物的第二多肽(TGFR21)。

【0832】 用TGFRt15及TGFR21載體共轉染CHO細胞。自經轉染之CHO細胞培養物上清液純化出TGFRt15-TGFR21複合物。如圖118A-B中所示，藉由ELISA展示該複合物中之TGFβ受體、IL-15、IL-21及組織因子(TF)組分。使用人類化抗TF單株抗體(抗TF IgG1)作為捕捉抗體以確定

TGFRt15-TGFR21中之TF，使用生物素化抗人類IL-15抗體(R&D systems)、生物素化抗人類TGFβ受體抗體(R&D systems)及生物素化抗人類IL-21抗體(R&D Systems)作為偵測抗體以分別確定TGFRt15-TGFR21中之IL-15、TGFβ受體及IL-21。使用過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素(Jackson ImmunoResearch Lab)及ABTS進行偵測。

【0833】用對照溶液(PBS)或用3 mg/kg TGFRt15-TGFR21經皮下治療野生型C57BL/6小鼠。治療後四天，評估脾重量及脾中存在之各種免疫細胞類型的百分比。如圖119A中所示，評估對照治療之小鼠及TGFRt15-TGFR21治療之小鼠的脾中存在之$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比。亦在TGFRt15-TGFR21治療之後基於Ki67表現評估免疫細胞之動態增殖情況。用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗NK1.1(NK)抗體對脾細胞染色且接著用抗Ki67抗體進行細胞內染色。藉由流式細胞測量術分析$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比以及相應免疫細胞亞群中Ki67之平均螢光強度(MFI)(圖119A及119B)。另外，亦在單次劑量治療小鼠之後基於由TGFRt15-TGFR21誘導的脾細胞中之顆粒酶B表現評估細胞毒性潛力。如圖120中所示，在用TGFRt15-TGFR21治療之小鼠之脾中，NK細胞中顆粒酶B之表現在治療後增加。用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗NK1.1(NK)抗體對來自TGFRt15-TGFR21治療之小鼠的脾細胞染色且接著用抗顆粒酶B抗體進行細胞內染色。藉由流式細胞測量術分析相應免疫細胞亞群中顆粒酶B之平均螢光強度(MFI)(圖120)。

【0834】如圖119A中所示，在用TGFRt15-TGFR21治療之小鼠之脾中，$CD8^+$ T細胞及NK細胞之百分比在單次TGFRt15-TGFR21治療之後第4天皆增加。此等結果展示，TGFRt15-TGFR21能夠誘導免疫細胞在小

鼠脾中，特別是在$CD8^+$ T細胞及NK細胞中增殖。

【0835】 另外，亦評估小鼠脾細胞針對腫瘤細胞之細胞毒性。用CellTrace紫標記小鼠Yac-1細胞並將其用作腫瘤標靶細胞。由TGFRt15-TGFR21治療之小鼠製備脾細胞並將其用作效應細胞。在100 nM TGFRt15-TGFR21存在或不存在下，將標靶細胞與效應細胞以E:T比率=10:1混合於RPMI-10培養基中，並在37℃下培育24小時。藉由使用流式細胞測量術分析存活的紫色標記之Yac-1細胞來評估標靶Yac-1細胞抑制。使用下式計算Yac-1抑制百分比：(1-[實驗樣本中存活之Yac-1細胞數量]/[不含脾細胞之樣本中存活之Yac-1細胞數量])×100。如圖121中所示，在細胞毒性分析期間，TGFRt15 TGFR21治療之小鼠的脾細胞針對Yac-1細胞之細胞毒性要強於在TGFRt15-TGFR21存在下之對照小鼠細胞(圖121)。

【0836】

實例58：TGFRt15-TGFR16融合蛋白之產生

產生包含TGFβ受體II/IL-15RαSu/抗CD16scFv及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖122及圖123)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0837】 包含兩個TGFβ受體II連接至組織因子219之N末端，隨後與IL-15之N末端連接之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0838】 TGFRt15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA

AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0839】 TGFRt15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0840】 亦藉由將兩個TGFβ受體II直接地連接至IL-15RαSu鏈，隨

後連接由Genewiz合成之抗CD16scFv序列，得到構築體。包含TGFβ受體II連接至IL-15RαSu之N末端，隨後連接抗CD16scFv序列之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0841】 TGFR16構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

(抗人類CD16scFv)

TCCGAGCTGACCCAGGACCCTGCTGTGTCCGTGGCTCTGGGCCAGACC
GTGAGGATCACCTGCCAGGGCGACTCCCTGAGGTCCTACTACGCCTCCTGGT
ACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAGAACAA
CAGGCCCTCCGGCATCCCTGACAGGTTCTCCGGATCCTCCTCCGGCAACACCG
CCTCCCTGACCATCACAGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCTGACTACTACTG
CAACTCCAGGGACTCCTCCGGCAACCATGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAG
CTGACCGTGGGCCATGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGCAGCGGCGGA
GGAGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGAGGCCT
GGAGGCTCCCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTA
CGGCATGTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCC
GGCATCAACTGGAACGGCGGATCCACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCA
GGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAA
CTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCAGGTCC
CTGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGG

【0842】 TGFR16融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15R α壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

(抗人類CD16scFv)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGK
NNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKL
TVGHGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM
SWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARGRSLLFDYWGQGTLVTVSR

【0843】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性或可經分泌之成熟形式。

【0844】 如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. *Hum Gene Ther* 2005;16:457-72)所描述，將TGFR/IL-15RαSu/抗CD16scFv及TGFR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFR/TF/IL-15:TGFR/IL-15RαSu/抗CD16scFv蛋白質複合物(稱為TGFRt15-TGFR16)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0845】

實例59：TGFRt15-TGFR137L融合蛋白之產生

產生包含TGFβ受體II/IL-15RαSu/CD137L及TGFβ受體II/TF/IL-15融合蛋白之融合蛋白複合物(圖124及圖125)。自UniProt網站獲得人類TGFβ受體II(Ile24-Asp159)、組織因子219、CD137L及IL-15序列並由Genewiz合成此等序列之DNA。確切地說，藉由用G4S(3)連接子連接兩個TGFβ受體II序列，產生TGFβ受體II之單鏈形式，且接著將其直接地連接至組織因子219之N末端編碼區，隨後連接IL-15之N末端編碼區，得到構築體。

【0846】 包含兩個TGFβ受體II連接至組織因子219之N末端，隨後與IL-15之N末端連接之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0847】 TGFRt15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAG
CACCAACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTT
TACACCGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCT
ATACCACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAA
ACAGACCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGC
ACTGGTTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTA
CCTCGAGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGC
ACAAAGGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAAC
AACACCTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACT
GTATTACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACA
AACGAGTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGC
AAGCTGTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGT
TGAGTGCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATT
CAGTCCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTC
TTGTAAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTT
TAGAGAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTT
AGCCAATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAG
GAGTGCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTG
TGCACATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0848】 TGFRt15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKC
FYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL
ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYW
KSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQE
KGEFRE

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTS

【0849】 亦藉由將兩個TGFβ受體II直接地連接至IL-15RαSu鏈，隨後連接(G4S)3連接子及由Genewiz合成之CD137L序列，得到構築體。包含TGFβ受體II連接至IL-15RαSu之N末端，隨後連接(G4S)3連接子及

CD137L序列之構築體的核酸及蛋白質序列顯示於下。

【0850】 TGFR137L構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCT
ACTCC

(人類TGFβ受體II片段)

ATCCCCCCCCATGTGCAAAAGAGCGTGAACAACGATATGATCGTGACC
GACAACAACGGCGCCGTGAAGTTTCCCCAGCTCTGCAAGTTCTGCGATGTCA
GGTTCAGCACCTGCGATAATCAGAAGTCCTGCATGTCCAACTGCAGCATCAC
CTCCATCTGCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGGAAAAAT
GACGAGAACATCACCCTGGAGACCGTGTGTCACGACCCCAAGCTCCCTTATC
ACGACTTCATTCTGGAGGACGCTGCCTCCCCCAAATGCATCATGAAGGAGAA
GAAGAAGCCCGGAGAGACCTTCTTTATGTGTTCCTGTAGCAGCGACGAGTGT
AACGACAACATCATCTTCAGCGAAGAGTACAACACCAGCAACCCTGATGGAG
GTGGCGGATCCGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGAGGTGGGAGTATTCCTCCCCA
CGTGCAGAAGAGCGTGAATAATGACATGATCGTGACCGATAACAATGGCGCC
GTGAAATTTCCCCAGCTGTGCAAATTCTGCGATGTGAGGTTTTCCACCTGCGA
CAACCAGAAGTCCTGTATGAGCAACTGCTCCATCACCTCCATCTGTGAGAAG
CCTCAGGAGGTGTGCGTGGCTGTCTGGCGGAAGAATGACGAGAATATCACCC
TGGAAACCGTCTGCCACGATCCCAAGCTGCCCTACCACGATTTCATCCTGGA
AGACGCCGCCAGCCCTAAGTGCATCATGAAAGAGAAAAAGAAGCCTGGCGA
GACCTTTTTCATGTGCTCCTGCAGCAGCGACGAATGCAACGACAATATCATCT
TTAGCGAGGAATACAATACCAGCAACCCCGAC

(人類IL-15R α壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTG
AAGAGCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCA
AGAGGAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTA
CCAACGTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

((G4S)3連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類CD137L)

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGAC
CTGCGGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCG
ATGGGCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGAC
GGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGC
TGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCG
AGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCT
GCTGGGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGA
GGCTCGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCG
GCCAGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTG
GCAGCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAA
ATCCCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA

【0851】 TGFR137L融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類TGFβ受體II)

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAV
WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT
NVAHWTTPSLKCIR

((G4S)3連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類CD137L)

REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVS
LTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSA
AGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAW
QLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE

【0852】 在一些情況下，前導肽自完整多肽裂解，產生具有可溶性

或可經分泌之成熟形式。

【0853】如先前(Hughes MS, Yu YY, Dudley ME, Zheng Z, Robbins PF, Li Y等人, Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T-cell effector functions. Hum Gene Ther 2005;16:457-72)所描述，將TGFR/IL-15RαSu/CD137L及TGFR/TF/IL-15構築體選殖至經修飾之逆轉錄病毒表現載體中，並將表現載體轉染至CHO-K1細胞中。在CHO-K1細胞中共表現該兩種構築體允許形成並分泌可溶性TGFR/TF/IL-15:TGFR/IL-15RαSu/CD137L蛋白質複合物(稱為TGFRt15-TGFR137L)，其可藉由抗TF IgG1親和層析法及其他層析方法純化。

【0854】

實例60：藉由多鏈嵌合多肽構築體在活體外刺激NK細胞

執行一組實驗以評估在用18t15-12s、18t15-12s16及7t15-21s刺激之後淋巴細胞群表面表型之變化。在此等實驗中，自血庫獲得新鮮人類白細胞。用Ficoll-PAQUE Plus(GE Healthcare)密度梯度培養基分離出末梢血液淋巴細胞。對細胞計數並使其以0.2×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃及5% CO_2下，用以下刺激細胞16小時：18t15-12s(100 nM)；18t15-12s16 (100 nM)、單一細胞介素rhIL15(50 ng/mL)(Miltenyi)、rhIL18(50 ng/mL)(Invivogen)及rhIL-12(10 ng/mL)(Peprotech)之混合物；7t15-21s(100 nM)+抗TF抗體(50 nM)；7t15-21s(100 nM)；或抗TF抗體(50

nM)。次日，收集細胞並用對CD4或CD8、CD62L及CD69具有特異性之抗體進行表面染色，保持30分鐘。表面染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS(Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)。洗滌兩次之後，藉由流式細胞測量術(Celesta-BD Bioscience)分析細胞。圖126顯示，將純化之淋巴細胞群(CD4及CD8 T細胞)與18t15-12s、18t15-12s16或7t15-21s+抗TF抗體一起培育過夜使得表現CD69之CD8及CD4 T細胞之百分比增加。另外，與7t15-21s+抗TF抗體一起培育使得表現CD62L之CD8及CD4 T細胞之百分比增加(圖126)。

【0855】執行一組實驗以確定NK細胞中磷酸化STAT4及磷酸化STAT5水準在用18t15-12s刺激之後增加。在此等實驗中，自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出$CD56^+$ NK細胞。NK細胞之純度>70%且藉由用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE及CD69-APCFire750特異性抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以0.05×10^6個/毫升再懸浮於96孔平底盤中的0.1 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。在37℃及5% CO_2下，用hIL-12(10 ng/mL)(Biolegend)或hIL-15(50 ng/mL)(NCI)(單一細胞介素)、或18t15-12s(100 nM)刺激細胞90分鐘。使用未刺激之NK細胞(US)作為對照。收集細胞並固定於三聚甲醛(Sigma)中，達到1.6%之最終濃度。在室溫下，在暗處培育盤10分鐘。添加FACS緩衝液(1×PBS(Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉

(Sigma))(100 μL)並將細胞轉移至96孔「V」形底盤中。在室溫下以1500 RPM洗滌細胞5分鐘。藉由輕緩地上下抽吸，將細胞團與100 μL冷甲醇混合，並在4℃下培育細胞30分鐘。將細胞與100 mL FACS緩衝液混合並在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘。將細胞團與含有4 mL pSTAT4(BD Bioscience)及pSTAT5抗體(BD Bioscience)之50 mL FACS緩衝液混合，隨後在室溫下，在暗處培育30分鐘。將細胞與100 mL FACS緩衝液混合並在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘。將細胞團與50 mL FACS緩衝液混合並藉由流式細胞測量術(Celesta-BD Bioscience)分析細胞。圖127顯示，將NK細胞與18t15-12s一起培育誘導pSTAT4及pSTAT5增加(資料作圖，正規化之倍數變化)。

【0856】

實例61：在活體內藉由TGFRt15-TGFR刺激NK細胞

執行一組實驗以確定TGFRt15-TGFR構築體在免疫刺激飼餵西方飲食(Western diet)之ApoE$^{-/-}$小鼠方面之作用。在此等實驗中，向6週齡之雌性B6.129P2-ApoE^{tm1Unc}/J小鼠(Jackson Laboratory)飼餵含有21%脂肪、0.15%膽固醇、34.1%蔗糖、19.5%酪蛋白及15%澱粉之西方飲食(TD88137，Envigo Laboratories)。在飼餵西方飲食8週之後，對小鼠皮下注射3 mg/kg TGFRt15-TGFR。治療後三天，使小鼠禁食16小時且接著經由眶後靜脈叢穿刺收集血液樣本。將血液與10 μL之0.5 M EDTA混合，並獲取20 μL血液進行淋巴細胞亞群分析。用ACK(0.15 M NH_4Cl、1.0 mM $KHCO_3$、0.1 mM Na_2EDTA，pH 7.4)溶解紅血球並在4℃下，在FACS染色緩衝液(含1% BSA之PBS)中用抗小鼠CD8a及抗小鼠NK1.1抗體對淋巴細胞染色30分鐘。洗滌細胞一次並用BD FACS Celesta分析。對

於Treg染色，在4℃下，在FACS染色緩衝液中用抗小鼠CD4及抗小鼠CD25抗體對ACK處理之血液淋巴細胞染色30分鐘。洗滌細胞一次且使其再懸浮於固定/透性化工作溶液中，並在室溫下培育60分鐘。洗滌細胞一次且使其再懸浮於透性化緩衝液中。在室溫下，以300-400×g離心樣本5分鐘且接著丟棄上清液。使細胞團再懸浮於殘留體積中並用1×透性化緩衝液將體積調至約100 μL。將抗Foxp3抗體添加至細胞中，並在室溫下培育細胞30分鐘。將透性化緩衝液(200 μL)添加至細胞中，並在室溫下，以300-400×g離心細胞5分鐘。使細胞再懸浮於流式細胞測量術染色緩衝液中並在流式細胞儀上分析。圖128A-128C顯示，用TGFRt15-TGFR治療使飼餵西方飲食之ApoE$^{-/-}$小鼠中NK細胞及CD8^{+} T細胞之百分比增加。

【0857】

實例62：在活體內誘導免疫細胞增殖

執行一組實驗以確定TGFRt15-TGFR構築體在免疫刺激C57BL/6小鼠方面之作用。在此等實驗中，用對照溶液(PBS)或0.1、0.3、1、3及10 mg/kg TGFRt15-TGFR經皮下治療C57BL/6小鼠。治療後4天，對經治療小鼠實施安樂死。量測脾重量並製備單脾細胞懸浮液。用經結合抗CD4、抗CD8及抗NK1.1(NK)抗體對脾細胞懸浮液染色。再針對細胞中之增殖標記物Ki67染色。圖129A顯示，用TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量隨TGFRt15-TGFR劑量增加而增加。另外，用1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg TGFRt15-TGFR治療之小鼠的脾重量要高於僅用對照溶液治療之小鼠。CD8^{+} T細胞及NK細胞之百分比皆隨TGFRt15-TGFR之劑量增加而增加(圖129B)。最後，在TGFRt15-TGFR之所有測試劑量下，TGFRt15-TGFR均明顯上調CD8^{+} T細胞及NK細胞中細胞增殖標記物Ki67之表現(圖

129C)。此等結果展示，TGFRt15-TGFR治療誘導C57BL/6小鼠中$CD8^+$ T細胞及NK細胞增殖。

【0858】 執行一組實驗以確定TGFRt15-TGFR構築體在免疫刺激飼餵西方飲食之$ApoE^{-/-}$小鼠方面之作用。在此等實驗中，向6週齡之雌性B6.129P2-$ApoE^{tm1Unc}$/J小鼠(Jackson Laboratory)飼餵含有21%脂肪、0.15%膽固醇、34.1%蔗糖、19.5%酪蛋白及15%澱粉之西方飲食(TD88137，Envigo Laboratories)。飼餵西方飲食8週之後，向小鼠皮下注射3 mg/kg TGFRt15-TGFR。治療後三天，使小鼠禁食16小時且接著經由眶後靜脈叢穿刺收集血液樣本。將血液與10 μL 0.5 M EDTA混合並獲取20 μL血液用於淋巴細胞亞群分析。用ACK(0.15 M NH_4Cl、1.0 mM $KHCO_3$、0.1 mM Na_2EDTA，pH 7.4)溶解紅血球並在4℃下，在FACS染色緩衝液(含1% BSA之PBS)中用抗小鼠CD8a及抗小鼠NK1.1抗體對淋巴細胞染色30分鐘。洗滌細胞一次且在室溫下，使其再懸浮於固定緩衝液(BioLegend目錄號420801)中，保持20分鐘。以350×g離心細胞5分鐘，將固定之細胞再懸浮於細胞內染色透性化洗滌緩衝液(BioLegend目錄號421002)中且接著以350×g離心5分鐘。接著，在室溫下用抗Ki67抗體對細胞染色20分鐘。用細胞內染色透性化洗滌緩衝液洗滌細胞兩次並以350×g離心5分鐘。接著，使細胞再懸浮於FACS染色緩衝液中。用BD FACS Celesta分析淋巴細胞亞群。如圖130A及130B中所描述，用TGFRt15-TGFR治療$ApoE^{-/-}$小鼠誘導NK及$CD8^+$ T細胞增殖(Ki67陽性染色)。

【0859】

實例63：在用多鏈構築體處理後NK介導的細胞毒性

執行一組實驗以確定用TGFRt15-TGFR處理NK細胞是否增強NK細

胞之細胞毒性。在此等實驗中，用CellTrace紫(CTV)標記人類道迪B淋巴瘤細胞(Human Daudi B lymphoma cell)並將其用作腫瘤標靶細胞。在用3 mg/kg TGFRt15-TGFR皮下治療後4天，使用磁力細胞分選方法(Miltenyi Biotec)，用NK1.1陽性選擇自C57BL/6雌性小鼠脾中分離小鼠效應細胞。用RosetteSep/人類NK細胞試劑(Stemcell Technologies)，自來源於人類血液白血球層之末梢血液單核細胞分離人類NK效應細胞。在50 nM TGFRt15-TGFR存在下或在無TGFRt15-TGFR存在下(對照)將標靶細胞(人類道迪B淋巴瘤細胞)與效應細胞(小鼠NK效應細胞或人類NK效應細胞)混合，且在37℃下對於小鼠NK細胞培育44小時且對於人類NK細胞培育20小時。藉由使用流式細胞測量術分析碘化丙錠陽性、CTV標記之細胞，評估標靶細胞(道迪)活力。使用下式計算道迪抑制百分比：(1-實驗樣本中存活之腫瘤細胞數量/不含NK細胞之樣本中存活之腫瘤細胞數量)×100。圖131顯示，相較於在無TGFRt15-TGFR活化存在之情況，在用TGFRt15-TGFR活化NK細胞之後，小鼠(圖131A)及人類(圖131B)NK細胞針對道迪B細胞具有明顯較強之細胞毒性。

【0860】 執行一組實驗以確定在用TGFRt15-TGFR治療後小鼠及人類NK細胞之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。在此等實驗中，用CellTrace紫(CTV)標記人類道迪B淋巴瘤細胞並將其用作腫瘤標靶細胞。在用3 mg/kg TGFRt15-TGFR皮下治療後4天，使用磁力細胞分選方法(Miltenyi Biotec)，用NK1.1陽性選擇自C57BL/6雌性小鼠脾分離出小鼠NK效應細胞。用RosetteSep/人類NK細胞試劑(Stemcell Technologies)，自來源於人類血液白血球層之末梢血液單核細胞分離人類NK效應細胞。在抗CD20抗體(10 nM利妥昔單抗(Rituximab)，Genentech)存在下及在50 nM

TGFRt15-TGFR存在下或在無TGFRt15-TGFR存在下(對照)將標靶細胞(道迪B細胞)與效應細胞(小鼠NK效應細胞或人類NK效應細胞)混合，且在37℃下對於小鼠NK細胞培育44小時且對於人類NK細胞培育20小時。道迪B細胞表現作為抗CD20抗體標靶之CD20。在培育之後，藉由使用流式細胞測量術分析碘化丙錠陽性、CTV標記之標靶細胞評估標靶細胞活力。使用下式計算道迪抑制百分比：(1-實驗樣本中存活之腫瘤細胞數量/不含NK細胞之樣本中存活之腫瘤細胞數量)×100。圖132顯示，相較於在無TGFRt15-TGFR活化存在之情況，在用TGFRt15-TGFR活化NK細胞之後，小鼠NK細胞(圖132A)及人類NK細胞(圖132B)針對道迪B細胞具有較強ADCC活性。

【0861】

實例64：癌症之治療

執行一組實驗以評估在黑素瘤小鼠模型中TGFRt15-TGFR加抗TRP1抗體(TA99)與化學療法之組合的抗腫瘤活性。在此等實驗中，對C57BL/6小鼠皮下注射0.5×10^6個B16F10黑素瘤細胞。在第1天、第4天及第7天用三劑化學療法多西他賽(10 mg/kg)(DTX)治療小鼠，隨後在第9天，用單次劑量之組合免疫療法TGFRt15-TGFR(3 mg/kg)+抗TRP1抗體TA99(200 μg)治療。圖133A顯示治療方案之示意圖。藉由測徑規量測來監測腫瘤生長，並使用下式計算腫瘤體積：$V=(L\times W^2)/2$，其中L係最大腫瘤直徑且W係垂直腫瘤直徑。圖133B顯示，用DTX+TGFRt15-TGFR+TA99治療使腫瘤生長相較於生理食鹽水對照及DTX治療組明顯減慢(N=10，****$p<0.001$，多重t測試分析)。

【0862】 為了評估B16F10腫瘤模型中之免疫細胞亞群，執行末梢血

液分析。在此等實驗中，對C57BL/6小鼠注射B16F10細胞並用DTX、DTX + TGFRt15-TGFR + TA99或生理食鹽水治療。DTX + TGFRt15-TGFR + TA99組在免疫療法後第2天、第5天及第8天且DTX及生理食鹽水組在腫瘤注射後第11天，自帶有B16F10腫瘤之小鼠之頜下靜脈抽取血液。將RBC溶解於ACK溶解緩衝液中，並洗滌淋巴細胞且用抗NK1.1、抗CD8及抗CD4抗體染色。藉由流式細胞測量術(Celesta-BD Bioscience)分析細胞。圖133C-133E顯示，DTX + TGFRt15-TGFR + TA99治療誘導腫瘤中NK細胞及$CD8^+$ T細胞之百分比相較於生理食鹽水及DTX治療組增加。

【0863】在第17天，使用Trizol自用生理食鹽水、DTX或DTX + TGFRt15-TGFR + TA99治療之小鼠的腫瘤提取總RNA。使用QuantiTect逆轉錄套組(Qiagen)，使用總RNA(1 μg)合成cDNA。使用FAM標記的預先設計用於衰老細胞標記物(F) p21 (G) DPP4及(H) IL6之引子，用CFX96偵測系統(Bio-Rad)進行即時PCR。使用管家基因18S核糖體RNA作為內部對照以正規化表現量之變化。基於Ct，以$2^{-\Delta(\Delta Ct)}$計算每一標靶mRNA相對於*18S* rRNA之表現，其中$\Delta Ct=Ct_{標靶}-Ct_{18S}$。資料呈現為相較於生理食鹽水對照之倍數變化。圖133F-133H顯示，DTX治療誘導衰老腫瘤細胞增加，隨後在用TGFRt15-TGFR + TA99免疫療法治療後減少。

【0864】執行一組實驗以研究TGFRt15-TGFR引起的西方飲食誘發之$ApoE^{-/-}$小鼠高血糖症的改善。在此等實驗中，向6週齡之雌性B6.129P2-$ApoE^{tm1Unc}$/J小鼠(Jackson Laboratory)飼餵含有21%脂肪、0.15%膽固醇、34.1%蔗糖、19.5%酪蛋白及15%澱粉之西方飲食(TD88137，Envigo Laboratories)。在飼餵西方飲食8週之後，對小鼠皮

下注射3 mg/kg TGFRt15-TGFR。治療後三天，使小鼠禁食16小時且接著經由眶後靜脈叢穿刺收集血液樣本。用葡萄糖計(OneTouch UltraMini)及GenUltimated測試條，使用一滴新鮮血液偵測血糖。如圖134A中所示，TGFRt15-TGFR治療使西方飲食誘發的高血糖症減輕。由Eve Technologies，用小鼠大鼠代謝陣列(Mouse Rat Metabolic Array)分析血漿胰島素及抵抗素(resistin)水準。使用下式計算HOMA-IR：穩態模型評估-胰島素抵抗=葡萄糖(mg/dL)*胰島素(mU/mL)/405。如圖134B中所示，相較於未治療組，TGFRt15-TGFR治療減輕胰島素抵抗。如圖142C中所示，相較於未治療組，TGFRt15-TGFR($p<0.05$)明顯降低抵抗素水準，此可能與TGFRt15-TGFR誘導之胰島素抵抗減輕相關(圖134B)。

【0865】

實例65：誘導NK細胞分化成細胞介素誘導之記憶樣NK細胞

執行一組實驗以評估在用18t15-12s刺激之後NK細胞向細胞介素誘導之記憶樣NK細胞(CIMK-NK細胞)之分化。在此等實驗中，自血庫獲得新鮮人類白細胞並用RosetteSep/人類NK細胞試劑(StemCell Technologies)分離出$CD56^+$ NK細胞。NK細胞之純度>90%且藉由用CD56-BV421、CD16-BV510、CD25-PE及CD69-APCFire750抗體(BioLegend)染色來確定。對細胞計數並使其以2×10^6個/毫升再懸浮於24孔平底盤中的2 mL完全培養基(RPMI 1640(Gibco)，補充有2 mM L-麩醯胺酸(Thermo Life Technologies)、青黴素(Thermo Life Technologies)、鏈黴素(Thermo Life Technologies)及10% FBS(Hyclone))中。該等細胞未經刺激(「無摻加」)或在37℃及5% CO_2下，用18t15-12s(100 nM)或包括rhIL15(50 ng/mL)(Miltenyi)、rhIL18(50 ng/mL)(Invivogen)及rhIL-12(10 ng/mL)

(Peprotech)之單一細胞介素混合物(「單一細胞介素」)刺激16小時。次日，收集細胞，並在室溫下，用溫熱的完全培養基以1000 RPM洗滌兩次，持續10分鐘。將細胞以2×10^6個/毫升再懸浮於24孔平底盤中含rhIL15(1 ng/mL)之2 mL完全培養基中。每2天之後，用含有rhIL15之新鮮完全培養基更換一半培養基。

【0866】 為了評估在第7天NK細胞記憶表型之變化，用針對細胞表面CD56、CD16、CD27、CD62L、NKp30及NKp44之 抗 體(BioLegend)對細胞染色。表面染色之後，在FACS緩衝液(1×PBS(Hyclone)，含0.5% BSA(EMD Millipore)及0.001%疊氮化鈉(Sigma))中洗滌細胞(在室溫下以1500 RPM洗滌5分鐘)。洗滌兩次之後，藉由流式細胞測量術(Celesta-BD Bioscience)分析細胞。圖135顯示，將NK細胞與18t15-12s一起培育使得表現CD27、CD62L及NKp44之$CD16^+CD56^+$ NK細胞之百分比增加且使$CD16^+CD56^+$ NK細胞中之NKp30水準(MFI)增加。

【0867】

實例66：CD44記憶T細胞上調

執行一組實驗以評估在用TGFRt15-TGFR治療後CD44記憶T細胞上調。在此等實驗中，用TGFRt15-TGFR經皮下治療C57BL/6小鼠。對經治療小鼠實施安樂死並在治療之後4天(TGFRt15-TGFR)製備單脾細胞懸浮液。用螢光染料結合之抗CD4、抗CD8及抗CD44抗體對所製備之脾細胞染色並藉由流式細胞測量術分析$CD4^+$ T細胞或$CD8^+$ T細胞中$CD44^{高}$T細胞之百分比。結果顯示，TGFRt15-TGFR使$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞上記憶標記物CD44之表現上調(圖136)。此等發現指示，TGFRt15-TGFR能夠誘導小鼠T細胞分化成記憶T細胞。

【0868】

實例67：在用單鏈或多鏈嵌合多肽治療後之組織因子凝血分析

執行一組實驗以評估在用單鏈或多鏈嵌合多肽治療後之凝血情況。為起始凝血級聯路徑，使組織因子(TF)結合至因子VIIa (FVIIa)以形成TF/FVIIa複合物。接著，TF/FVIIa複合物結合因子X(FX)並將FX轉化成FXa。

【0869】

因子VIIa (FVIIa)活性分析

一種量測凝血之分析涉及量測因子VIIa (FVIIa)活性。此類分析需要存在組織因子及鈣。可藉由小受質或藉由天然蛋白質受質，例如因子X(FX)量測TF/FVIIa複合物活性。當使用FX作為受質時，TF/FVIIa活性亦需要磷脂。在此分析中，用FVIIa特異性顯色受質S-2288(Diapharma，West Chester, OH)測定FVIIa活性。可用分光光度法量測S-2288受質之顏色變化且其與FVIIa(例如TF/FVIIa複合物)之蛋白水解活性成比例。

【0870】 在此等實驗中，比較以下各組之FVIIa活性：組織因子結構域的219個胺基酸之細胞外結構域(TF_{219})、具有野生型組織因子結構域之多鏈嵌合多肽及具有突變組織因子結構域之多鏈嵌合多肽。含有突變組織因子分子之嵌合多肽係構築成在TF結構域中以下胺基酸位點處具有突變：Lys20、Ile22、Asp58、Arg135及Phe140。

【0871】 為了評估FVIIa之活性，將FVIIa、FVIIa及TF_{219}或含TF_{219}之多鏈嵌合多肽以相等莫耳濃度(10 nM)混合於96孔ELISA盤之所有孔中，總體積為70 μL。在37℃下培育10分鐘之後，添加10 μL之8 mM S-2288受質以開始反應。接著，在37℃下培育20分鐘。最後，藉由在405

nm下讀取吸光度來監測顏色變化。不同TF/VIIa複合物之OD值顯示於表1及表2中。表1顯示TF_{219}、21t15-21s野生型(WT)及21t15-21s突變體(Mut)之比較。表2顯示TF_{219}、21t15-TGFR野生型(WT)及21t15-TGFR突變體(Mut)之比較。此等資料顯示，當使用顯色S-2288作為受質時，含TF_{219}之多鏈嵌合多肽(例如21t15-21s-WT、21t15-21s-Mut、21t15-TGFR-WT及21t15-TGFR-Mut)之FVIIa活性要低於TF_{219}。值得注意的是，當與含有野生型TF_{219}之多鏈嵌合多肽相比較時，含有TF_{219}突變之多鏈嵌合多肽顯示出低得多的FVIIa活性。

表1. FVIIa活性

分子	在405 nm下之OD值
TF_{219}	0.307
21t15/21S-WT	0.136
21t15/21S-Mut	0.095

WT：TF_{219}之野生型，Mut：含有突變之TF_{219}。

表2. FVIIa活性

分子	在405 nm下之OD值
TF_{219}	0.345
21t15/TGFR-WT	0.227
21t15/TGFR-Mut	0.100

WT：TF_{219}之野生型，Mut：含有突變之TF_{219}。

【0872】

因子X(FX)活化分析

另一量測凝血之分析涉及量測因子X(FX)之活化。簡言之，在鈣及磷脂存在下，TF/VIIa使凝血因子X(FX)活化變為因子Xa(FXa)。含有TF之跨膜結構域的TF_{243}在將FX活化變為FXa方面之活性比不含該跨膜結構域之TF_{219}高得多。藉由使用FXa特異性顯色受質S-2765(Diapharma, West

Chester, OH)量測FXa活性來測定TF/VIIa依賴性FX活化。可用分光光度法監測S-2765之顏色變化且其與FXa之蛋白水解活性成比例。

【0873】在此等實驗中，用多鏈嵌合多肽(18t15-12s、小鼠(m)21t15、21t15-TGFR及21t15-7s)活化FX與陽性對照(依諾伐(Innovin))或TF_{219}相比較。TF_{219}(或含TF_{219}之多鏈嵌合多肽)/FVIIa複合物以相等莫耳濃度(各0.1 nM)混合於50 μL體積的96孔ELISA盤之圓底孔中，之後，添加10 μL之180 nM FX。在37℃下培育15分鐘之後，在此期間，FX轉化成FXa，將8 μL之0.5 M EDTA(其螯合鈣且因此結束TF/VIIa引起之FX活化)添加至各孔中以停止FX活化。接下來，將10 μL之3.2 mM S-2765受質添加至反應混合物中。立即在405 nm下量測該盤之吸光度並記錄為在時間0時之吸光度。接著，在37℃下培育該盤10-20分鐘。在培育之後，藉由在405 nm下讀取吸光度來監測顏色變化。如使用顯色受質S-2765以FXa活性量測FX活化之結果顯示於圖137中。在此實驗中，使用依諾伐作為FX活化之陽性對照，依諾伐係含有脂化重組人類TF_{243}之市售凝血酶原試劑。用純化水使依諾伐復原至約10 nM之TF_{243}。接下來，藉由將等體積的0.2nM FVIIa與0.2 nM依諾伐混合來製備0.1 nM TF/VIIa複合物。依諾伐展示極強效之FX活化活性，而TF_{219}及含TF_{219}之多鏈嵌合多肽具有極低FX活化活性，由此確定TF_{219}以TF/FVIIa複合物形式不具有在活體內活化天然受質FX之活性。

【0874】

凝血酶原時間測試

第三種量測凝血之分析係凝血酶原時間(PT)測試，其量測血液凝結活性。此處，使用可商購之正常人類血漿(Ci-Trol凝血對照，水準I)執行

PT測試。對於標準PT測試，藉由在鈣存在下添加依諾伐，即脂化重組人類TF_{243}，起始凝結反應。藉由STart PT分析儀(Diagnostica Stago, Parsippany, N.J.)監測並報導凝結時間。藉由將0.2 mL在PT分析緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 7.5，14.6 mM $CaCl_2$、0.1% BSA)中稀釋的各種稀釋度之依諾伐注入含有0.1 mL在37℃預熱之正常人類血漿的比色管中，開始PT分析。在PT分析中，較短之PT時間(凝結時間)指示較高的TF依賴性凝結活性，而較長的PT(凝結時間)意味著較低的TF依賴性凝結活性。

【0875】 如圖138中所見，將不同量之依諾伐(例如用純化水復原至相當於10 nM脂化重組人類TF_{243}之依諾伐被視為100%依諾伐)添加至PT分析中展示劑量-反應關係，其中較低濃度之TF_{243}引起較長PT時間(較低凝結活性)。舉例而言，0.001%依諾伐具有大於110秒之PT時間，與單獨緩衝液大致相同。

【0876】 在另一實驗中，對TF_{219}及包括以下之多鏈嵌合多肽進行PT測試：18t15-12s、7t15-21s、21t15-TGFR-WT及21t15-TGFR-Mut。圖139顯示，TF_{219}及含TF_{219}之多鏈嵌合多肽(濃度為100 nM)具有較長PT時間，指示極低或無凝結活性。

【0877】 亦進行研究以評估在PT分析中在帶有多鏈嵌合多肽中細胞介素組分之受體的其他細胞(32Dβ或人類PBMC)存在下，培育多鏈嵌合多肽是否會影響凝結時間。為檢查表現IL-15受體(32Dβ細胞)或IL-15及IL-21受體(PBMC)之細胞是否結合含IL-15之多鏈嵌合多肽以模擬天然TF作為細胞FVIIa受體，在PT分析緩衝液中稀釋含TF_{219}之多鏈嵌合多肽(各分子之濃度為100 nM)並在室溫下，將其與32Dβ細胞(2×10^5個細胞/毫升)或

PBMC(1×10^5個細胞/毫升)一起預培育20-30分鐘。接著，如上文所描述進行PT分析。圖140及141顯示，與32Dβ細胞(圖140)或PBMC(圖141)以100 nM最終濃度混合的TF_{219}及含TF_{219}之多鏈嵌合多肽具有較長PT時間，類似於0.001-0.01%依諾伐(等效於0.1 pM至1.0 pM TF_{243})。以相對TF_{243}活性之百分比表示，當與依諾伐相比較時，含TF_{219}之多鏈嵌合多肽之TF依賴性凝結活性具有100,000至1,000,000倍降低。此展示，含TF_{219}之多鏈嵌合多肽具有極低或無TF依賴性凝結活性，甚至在該等分子結合至完整細胞膜表面，諸如32Dβ或PBMC時亦如此。

【0878】

實例68：7t15-21s137L(較長形式)之表徵

7t15構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:107)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
C

(人類IL7)

GATTGCGACATCGAGGGCAAGGACGGCAAGCAGTACGAGAGCGTGCTGATG
GTGTCCATCGACCAGCTGCTGGACAGCATGAAGGAGATCGGCTCCAACTGCC
TCAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGCGACGCCAACAAGGA
GGGCATGTTCCTGTTCAGGGCCGCCAGGAAACTGCGGCAGTTCCTGAAGATG
AACTCCACCGGCGACTTCGACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCCGAGGGCACCA
CCATCCTGCTGAACTGCACCGGACAGGTGAAGGGCCGGAAACCTGCTGCTCT
GGGAGAGGCCCAACCCACCAAGAGCCTGGAGGAGAACAAGTCCCTGAAGGA
GCAGAAGAAGCTGAACGACCTGTGCTTCCTGAAGAGGCTGCTGCAGGAGATC
AAGACCTGCTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAGGAGCAT

(人類組織因子219)

AGCGGCACAACCAACACAGTCGCTGCCTATAACCTCACTTGGAAGAGCACCA
ACTTCAAAACCATCCTCGAATGGGAACCCAAACCCGTTAACCAAGTTTACAC
CGTGCAGATCAGCACCAAGTCCGGCGACTGGAAGTCCAAATGTTTCTATACC
ACCGACACCGAGTGCGATCTCACCGATGAGATCGTGAAAGATGTGAAACAGA
CCTACCTCGCCCGGGTGTTTAGCTACCCCGCCGGCAATGTGGAGAGCACTGG
TTCCGCTGGCGAGCCTTTATACGAGAACAGCCCCGAATTTACCCCTTACCTCG
AGACCAATTTAGGACAGCCCACCATCCAAAGCTTTGAGCAAGTTGGCACAAA
GGTGAATGTGACAGTGGAGGACGAGCGGACTTTAGTGCGGCGGAACAACAC
CTTTCTCAGCCTCCGGGATGTGTTCGGCAAAGATTTAATCTACACACTGTATT
ACTGGAAGTCCTCTTCCTCCGGCAAGAAGACAGCTAAAACCAACACAAACGA
GTTTTTAATCGACGTGGATAAAGGCGAAAACTACTGTTTCAGCGTGCAAGCT
GTGATCCCCTCCCGGACCGTGAATAGGAAAAGCACCGATAGCCCCGTTGAGT
GCATGGGCCAAGAAAAGGGCGAGTTCCGGGAG

(人類IL-15)

AACTGGGTGAACGTCATCAGCGATTTAAAGAAGATCGAAGATTTAATTCAGT
CCATGCATATCGACGCCACTTTATACACAGAATCCGACGTGCACCCCTCTTGT
AAGGTGACCGCCATGAAATGTTTTTTACTGGAGCTGCAAGTTATCTCTTTAGA
GAGCGGAGACGCTAGCATCCACGACACCGTGGAGAATTTAATCATTTTAGCC
AATAACTCTTTATCCAGCAACGGCAACGTGACAGAGTCCGGCTGCAAGGAGT
GCGAAGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTGCAATCCTTTGTGCA
CATTGTCCAGATGTTCATCAATACCTCC

【0879】 7t15融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO: 106)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL7)

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM
FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ
PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

(人類組織因子219)

SGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTD
TECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLG
QPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSSSG
KKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFR
E

(人類IL-15)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG
DASIH
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【0880】 21s137L構築體(包括信號肽序列)之核酸序列如下(SEQ ID NO:225)：

(信號肽)

ATGAAGTGGGTGACCTTCATCAGCCTGCTGTTCCTGTTCTCCAGCGCCTACTC
C

(人類IL-21)

CAGGGCCAGGACAGGCACATGATCCGGATGAGGCAGCTCATCGACATCGTCG
ACCAGCTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTTCTGCCTGCCCC
CGAGGACGTGGAGACCAACTGCGAGTGGTCCGCCTTCTCCTGCTTTCAGAAG
GCCCAGCTGAAGTCCGCCAACACCGGCAACAACGAGCGGATCATCAACGTG
AGCATCAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACAAACGCCGGCAGGAGG
CAGAAGCACAGGCTGACCTGCCCCAGCTGTGACTCCTACGAGAAGAAGCCCC
CCAAGGAGTTCCTGGAGAGGTTCAAGTCCCTGCTGCAGAAGATGATCCATCA
GCACCTGTCCTCCAGGACCCACGGCTCCGAGGACTCC

(人類IL-15Rα壽司結構域)

ATTACATGCCCCCCTCCCATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGA
GCTATAGCCTCTACAGCCGGGAGAGGTATATCTGTAACAGCGGCTTCAAGAG
GAAGGCCGGCACCAGCAGCCTCACCGAGTGCGTGCTGAATAAGGCTACCAAC
GTGGCTCACTGGACAACACCCTCTTTAAAGTGCATCCGG

((G4S)3連接子)

GGCGGTGGAGGATCCGGAGGAGGTGGCTCCGGCGGCGGAGGATCT

(人類CD137L)

CGCGAGGGTCCCGAGCTTTCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGC
GGCAGGGCATGTTTGCGCAGCTGGTGGCCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGG
GCCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCTGGCAGGCGTGTCCCTGACGGGG
GGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGGTGGTGGCCAAGGCTGGA
GTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGTGGCCGGCGAGGG
CTCAGGCTCCGTTTCACTTGCGCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCTGCTGCTG
GGGCCGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCTCCTCCGAGGCT
CGGAACTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGCTGCACCTGAGTGCCGGCC
AGCGCCTGGGCGTCCATCTTCACACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCA
GCTTACCCAGGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTTCCGGGTGACCCCCGAAATC
CCAGCCGGACTCCCTTCACCGAGGTCGGAA

【0881】 21s137L融合蛋白(包括前導序列)之胺基酸序列如下(SEQ ID NO: 226)：

(信號肽)

MKWVTFISLLFLFSSAYS

(人類IL-21)
QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQ
LKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER
FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS

(人類IL-15R α壽司結構域)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAH
WTTPS
LKCIR

((G4S)3連接子)

GGGGSGGGGSGGGGS

(人類CD137L)
REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGL
SYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAA
ALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQ
GATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE

【0882】 進行以下實驗以評估7t15-21s137L中之CD137L部分是否

完整以結合至CD137(4.1BB)。在第1天，用100 μL含(2.5 μg/mL)GAH IgG Fc(G-102-C，R&D Systems)之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤過夜。在第2天，洗滌各盤三次並在37℃下，用300 μL含1% BSA之PBS阻斷2小時。在室溫下，添加100微升/孔10 ng/mL之4.1BB/Fc(838-4B，R&D Systems)，保持2小時。洗滌三次之後，添加以10 nM開始1/3稀釋之7t15-21s137L(較長形式)或7t15-21s137Ls(較短形式)，或以180 ng/mL開始1/3稀釋之重組人類4.1BBL，隨後在4℃下培育過夜。在第3天，洗滌各盤三次，並施加每孔100 μL之500 ng/mL生物素化山羊抗人類4.1BBL(BAF2295，R&D Systems)，隨後在室溫下培育2小時。洗滌各盤三次，並與每孔100 μL 0.25 μg/mL之HRP-SA (Jackson ImmuneResearch)一起培育30分鐘。接著，洗滌各盤三次，並在室溫下與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取結果。如圖142中所示，相較於重組人類4.1BB配體(rhCD137L，淺灰色星形)，7t15-21s137L(較長形式)及7t15-21s137L(較短形式)均可與4.1BB/Fc(深色菱形及灰色正方形)相互作用。相較於7t15-21s137L(較短形式)(灰色正方形)，7t15-21s137L(較長形式)(深色菱形)更佳地與4.1BB/Fc相互作用。

【0883】進行以下實驗以評估7t15-21s137L(較長形式)中之組分IL7、IL21、IL15及4.1BBL是否為完整的以使用ELISA，藉由個別抗體偵測。用100 μL含(4 μg/mL)抗TF(人類IgG1)之R5(塗佈緩衝液)塗佈96孔盤並在室溫下培育2小時。洗滌各盤三次並用100 μL含1% BSA之PBS阻斷。添加以10 nM起始且1/3稀釋的純化之7t15-21s137L(較長形式)，隨後在室溫下培育60分鐘。洗滌各盤三次，並每孔添加500 ng/mL生物素化抗IL7(506602，R&D Systems)、500 ng/mL生物素化抗IL21(13-7218-81，

R&D Systems)、50 ng/mL生物素化抗IL15(BAM247，R&D Systems)或500 ng/mL生物素化山羊抗人類4.1BBL(BAF2295，R&D Systems)並在室溫下培育60分鐘。洗滌各盤三次並在室溫下，與每孔100 μL 0.25 μg/mL之HRP-SA(Jackson ImmunoResearch)一起培育30分鐘。洗滌各盤四次，並在室溫下與100 μL ABTS一起培育2分鐘。在405 nm下讀取吸光度結果。如圖143A-143D中所示，藉由個別抗體偵測7t15-21s137L(較長形式)中包括IL7、IL21、IL15及4.1BBL在內之組分。

【0884】進行以下實驗以評估7t15-21s137L(較長形式)及7t15-21s137L(較短形式)中IL15之活性。將7t15-21s137L(較長形式)及7t15-21s137L(較短形式)促進表現IL2Rαβγ之CTLL2細胞增殖的能力與重組IL15相比較。用IMDM-10% FBS洗滌IL15依賴性CTLL2細胞五次並將其以2×10^4個細胞/孔接種於孔中。將連續稀釋之7t15-21s137L(較長形式)、7t15-21s137L(較短形式)或IL15添加至細胞中。在CO_2恆溫箱中，在37℃下培育細胞3天。藉由在第3天，將20微升PrestoBlue(A13261，ThermoFisher)添加至各孔中並在CO_2恆溫箱中在37℃下再培育4小時來偵測細胞增殖。在微量滴定盤讀取器中讀取在570-610 nm下之原始吸光度。如圖144中所示，7t15-21s137L(較長形式)、7t15-21s137L(較短形式)及IL15均促進CTLL2細胞增殖。7t15-21s137L(較長形式)、7t15-21s137L(較短形式)及IL15之EC_{50}分別係51.19 pM、55.75 pM及4.947 pM。

【0885】

其他實施例

應瞭解，雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明

而非限制本發明之範圍，本發明之範圍係由隨附申請專利範圍之範圍界定。其他態樣、優勢及修改在以下申請專利範圍之範圍內。

【0886】

例示性實施例

【0887】 實施例A1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。

【0888】 實施例A2. 如實施例A1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【0889】 實施例A3. 如實施例A1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【0890】 實施例A4. 如實施例A1至A3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【0891】 實施例A5. 如實施例A1至A3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【0892】 實施例A6. 如實施例A1至A5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【0893】 實施例A7. 如實施例A1至A5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【0894】 實施例A8. 如實施例A1至A7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原。

【0895】 實施例A9. 如實施例A8之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。

【0896】 實施例A10. 如實施例A9之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。

【0897】 實施例A11. 如實施例A1至A7任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【0898】 實施例A12. 如實施例A1至A11中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係抗原結合性結構域。

【0899】 實施例A13. 如實施例A12之多鏈嵌合多肽，其中該第一標

靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。

【0900】 實施例A14. 如實施例A12或A13之多鏈嵌合多肽，其中抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。

【0901】 實施例A15. 如實施例A1至A14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKP30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD28之受體。

【0902】 實施例A16. 如實施例A1至A14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或

兩個係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【0903】 實施例A17. 如實施例A16之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。

【0904】 實施例A18. 如實施例A1至A14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性介白素或細胞介素受體。

【0905】 實施例A19. 如實施例A18之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155或可溶性CD28。

【0906】 實施例A20. 如實施例A1至A19中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【0907】 實施例A21. 如實施例A20之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【0908】 實施例A22. 如實施例A1至A19中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處

包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0909】 實施例A23. 如實施例A22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。

【0910】 實施例A24. 如實施例A22之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【0911】 實施例A25. 如實施例A22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【0912】 實施例A26. 如實施例A22之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【0913】 實施例A27. 如實施例A22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【0914】 實施例A28. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【0915】 實施例A29. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌

合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【0916】 實施例A30. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中安置於該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中之第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【0917】 實施例A31. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【0918】 實施例A32. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【0919】 實施例A33. 如實施例A27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【0920】 實施例A34. 如實施例A1至A33中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【0921】 實施例A35. 如實施例A34之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【0922】 實施例A36. 如實施例A34之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【0923】 實施例A37. 如實施例A34之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中之第二標靶結合性結構域。

【0924】 實施例A38. 如實施例A34之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【0925】 實施例A39. 如實施例A20至A38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。

【0926】 實施例A40. 如實施例A39之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。

【0927】 實施例A41. 如實施例A40之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性

結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【0928】 實施例A42. 如實施例A39之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原。

【0929】 實施例A43. 如實施例A42之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原決定基。

【0930】 實施例A44. 如實施例A43之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自包含相同胺基酸序列。

【0931】 實施例A45. 如實施例A20至A38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【0932】 實施例A46. 如實施例A20至A45中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個標靶結合性結構域中之一或多個係抗原結合性結構域。

【0933】 實施例A47. 如實施例A46之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。

【0934】 實施例A48. 如實施例A47之多鏈嵌合多肽，其中抗原結合性結構域包含scFv。

【0935】 實施例A49. 如實施例A20至A48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多

個標靶結合性結構域中之一或多個特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKP30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD3之受體，以及CD28之受體。

【0936】 實施例A50. 如實施例A20至A48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【0937】 實施例A51. 如實施例A50之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-

DD、SCF及FLT3L。

【0938】實施例A52. 如實施例A20至A48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素或細胞介素受體。

【0939】實施例A53. 如實施例A52之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155、可溶性CD122、可溶性CD3或可溶性CD28。

【0940】實施例A54. 如實施例A1至A53中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【0941】實施例A55. 如實施例A1至A53中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【0942】實施例A56. 如實施例A1至A55中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【0943】實施例A57. 如實施例A56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【0944】實施例A58. 如實施例A57之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【0945】實施例A59. 如實施例A58之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【0946】 實施例A60. 如實施例A56至A59中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【0947】 實施例A61. 如實施例A60之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸

位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【0948】 實施例A62. 如實施例A1至A61中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【0949】 實施例A63. 如實施例A1至A62中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【0950】 實施例A64. 如實施例A1至A63中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【0951】 實施例A65. 如實施例A1至A64中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【0952】 實施例A66. 如實施例A65之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【0953】 實施例A67. 如實施例A65或A66之多鏈嵌合多肽，其中該人類IL15Rα係成熟全長IL15Rα。

【0954】 實施例A68. 如實施例A1至A64中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【0955】 實施例A69. 如實施例A1至A68中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【0956】 實施例A70. 一種組合物，其包含如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【0957】 實施例A71. 如實施例A70之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【0958】 實施例A72. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例A70或A71之組合物。

【0959】 實施例A73. 一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例A70或A71之組合物接觸。

【0960】 實施例A74. 如實施例A73之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【0961】 實施例A75. 如實施例A74之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【0962】 實施例A76. 如實施例A75之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0963】 實施例A77. 如實施例A73之方法，其中該免疫細胞係在活

體內接觸。

【0964】 實施例A78. 如實施例A73至A77中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【0965】 實施例A79. 如實施例A73至A78中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【0966】 實施例A80. 如實施例A73至A78中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【0967】 實施例A81. 如實施例A73至A80中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【0968】 實施例A82. 如實施例A81之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【0969】 實施例A83. 如實施例A82之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌

細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0970】 實施例A84. 如實施例A81之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【0971】 實施例A85. 如實施例A84之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【0972】 實施例A86. 如實施例A81之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【0973】 實施例A87. 如實施例A86之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0974】 實施例A88. 一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例A70或A71之組合物接觸。

【0975】 實施例A89. 如實施例A88之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【0976】 實施例A90. 如實施例A89之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【0977】 實施例A91. 如實施例A90之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0978】 實施例A92. 如實施例A88之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【0979】 實施例A93. 如實施例A88至A92中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【0980】 實施例A94. 如實施例A88至A93中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【0981】 實施例A95. 如實施例A88至A93中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【0982】 實施例A96. 如實施例A88至A95中任一項之方法，其中該

方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【0983】 實施例A97. 如實施例A96之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【0984】 實施例A98. 如實施例A97之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【0985】 實施例A99. 如實施例A96之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【0986】 實施例A100. 如實施例A99之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌

及肝細胞癌。

【0987】 實施例A101. 如實施例A96之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【0988】 實施例A102. 如實施例A96之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【0989】 實施例A103. 一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例A70或A71之組合物接觸。

【0990】 實施例A104. 如實施例A103之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【0991】 實施例A105. 如實施例A104之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【0992】 實施例A106. 如實施例A105之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【0993】 實施例A107. 如實施例A103之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【0994】 實施例A108. 如實施例A103至A107中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ

T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【0995】 實施例A109. 如實施例A103至A108中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【0996】 實施例A110. 如實施例A103至A108中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【0997】 實施例A111. 如實施例A103至A110中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【0998】 實施例A112. 如實施例A111之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【0999】 實施例A113. 如實施例A112之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1000】 實施例A114. 如實施例A111之方法，其中該個體已經鑑別

或診斷為患有癌症。

【1001】 實施例A115. 如實施例A114之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1002】 實施例A116. 如實施例A111之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1003】 實施例A117. 如實施例A116之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1004】 實施例A118. 一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例A70或A71之組合物。

【1005】 實施例A119. 如實施例A118之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1006】 實施例A120. 如實施例A119之方法，其中該癌症係選自由

以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1007】 實施例A121. 如實施例A118之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1008】 實施例A122. 如實施例A121之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1009】 實施例A123. 一種治療有需要之個體的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例A1至A69之多鏈嵌合多肽中之任一種

或如實施例A70或A71之組合物。

【1010】 實施例A124. 如實施例A123之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1011】 實施例A125. 如實施例A124之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1012】 實施例A126. 如實施例A123之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1013】 實施例A127. 如實施例A126之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎

縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1014】 實施例A128. 如實施例A123之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1015】 實施例A129. 如實施例A128之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1016】 實施例A130. 一種編碼如實施例A1至A69中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1017】 實施例A131. 一種載體，其包含如實施例A130之核酸。

【1018】 實施例A132. 如實施例A131之載體，其中該載體係表現載體。

【1019】 實施例A133. 一種細胞，其包含如實施例A130之核酸或如實施例A131或A132之載體。

【1020】 實施例A134. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養如實施例A133之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1021】 實施例A135. 一種由如實施例A134之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【1022】 實施例A136. 如實施例A56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶

性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。

【1023】 實施例A137. 如實施例A136之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。

【1024】 實施例A138. 如實施例A137之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。

【1025】 實施例A139. 如實施例A138之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3達100%一致之序列。

【1026】 實施例A140. 如實施例A56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。

【1027】 實施例A141. 如實施例A140之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。

【1028】 實施例A142. 如實施例A141之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。

【1029】 實施例A143. 如實施例A142之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4達100%一致之序列。

【1030】 實施例A144. 如實施例56之多鏈嵌合多肽，其中該人類可溶性組織因子結構域不會起始凝血。

【1031】 實施例A145. 如請求項1至59中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域包含來自野生型可溶性人類組織因子之序列或由該序列組成。

【1032】

B. 例示性實施例

【1033】 實施例B1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中：

該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合；

該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-18之受體或IL-12之受體。

【1034】 實施例B2. 如實施例B1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1035】 實施例B3. 如實施例B1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【1036】 實施例B4. 如實施例B1至B3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1037】 實施例B5. 如實施例B1至B3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與

該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1038】 實施例B6. 如實施例B1至B5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1039】 實施例B7. 如實施例B1至B5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1040】 實施例B8. 如實施例B1至B7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【1041】 實施例B9. 如實施例B8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【1042】 實施例B10. 如實施例B9之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【1043】 實施例B11. 如實施例B10之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【1044】 實施例B12. 如實施例B8至B11中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1045】 實施例B13. 如實施例B12之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸

位置處的苯丙胺酸。

【1046】 實施例B14. 如實施例B1至B13中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【1047】 實施例B15. 如實施例B1至B14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【1048】 實施例B16. 如實施例B1至B15中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【1049】 實施例B17. 如實施例B1至B16中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1050】 實施例B18. 如實施例B1至B17中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1051】 實施例B19. 如實施例B1至18中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【1052】 實施例B20. 如實施例B19之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列包含SEQ ID NO: 31。

【1053】 實施例B21. 如實施例B20之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列係SEQ ID NO: 31。

【1054】 實施例B22. 如實施例B1至B21中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【1055】 實施例B23. 如實施例B22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【1056】 實施例B24. 如實施例B22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達80%一致之序列。

【1057】 實施例B25. 如實施例B24之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達90%一致之序列。

【1058】 實施例B26. 如實施例B25之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達95%一致之序列。

【1059】 實施例B27. 如實施例B26之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含SEQ ID NO: 14。

【1060】 實施例B28. 如實施例B22至B27中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該IL15Rα之壽司結構域包含來自人類IL15Rα之壽司結構域。

【1061】 實施例B29. 如實施例B28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達80%一致之序列。

【1062】 實施例B30. 如實施例B29之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達90%一致之序列。

【1063】 實施例B31. 如實施例B30之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達95%一致之序列。

【1064】 實施例B32. 如實施例B31之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含SEQ ID NO: 28。

【1065】 實施例B33. 如實施例B28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域係成熟全長IL15Rα。

【1066】 實施例B34. 如實施例B1至B21中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【1067】 實施例B35. 如實施例B1至B34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係促效性抗原結合性結構域。

【1068】 實施例B36. 如實施例B35之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。

【1069】 實施例B37. 如實施例B35或B36之多鏈嵌合多肽，其中抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。

【1070】 實施例B38. 如實施例B1至B34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性IL-15或可溶性IL-18。

【1071】 實施例B39. 如實施例B38之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-15或可溶性IL-18。

【1072】 實施例B40. 如實施例B1至B39中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-18之受體或IL-12之受體。

【1073】 實施例B41. 如實施例B40之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定

基。

【1074】 實施例B42. 如實施例B41之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。

【1075】 實施例B43. 如實施例B1至B39中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體。

【1076】 實施例B44. 如實施例B1至B39中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-18之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-12之受體。

【1077】 實施例B45. 如實施例B44之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域包含可溶性IL-18。

【1078】 實施例B46. 如實施例B45多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-18係可溶性人類IL-18。

【1079】 實施例B47. 如實施例B46之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-18包含與SEQ ID NO: 16至少80%一致之序列。

【1080】 實施例B48. 如實施例B47之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-18包含與SEQ ID NO: 16至少90%一致之序列。

【1081】 實施例B49. 如實施例B48之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-18包含與SEQ ID NO: 16至少95%一致之序列。

【1082】 實施例B50. 如實施例B49之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-18包含SEQ ID NO: 16之序列。

【1083】 實施例B51. 如實施例B44至B50中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性IL-12。

【1084】 實施例B52. 如實施例B51多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-18係可溶性人類IL-12。

【1085】 實施例B53. 如實施例B52之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-15包含可溶性人類IL-12β(p40)之序列及可溶性人類IL-12α(p35)之序列。

【1086】 實施例B54. 如實施例B53之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-15進一步在該可溶性IL-12β(p40)之序列與該可溶性人類IL-12α(p35)之序列之間包含連接子序列。

【1087】 實施例B55. 如實施例B54之多鏈嵌合多肽，其中該連接子序列包含SEQ ID NO: 7。

【1088】 實施例B56. 如實施例B53至B55中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含與SEQ ID NO: 66至少80%一致之序列。

【1089】 實施例B57. 如實施例B56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含與SEQ ID NO: 66至少90%一致之序列。

【1090】 實施例B58. 如實施例B57之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含與SEQ ID NO: 66至少95%一致之序列。

【1091】 實施例B59. 如實施例B58之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12β(p40)之序列包含SEQ ID NO: 66。

【1092】 實施例B60. 如實施例B53至B59中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12α(p35)之序列包含與SEQ ID NO: 68至少80%一致之序列。

【1093】 實施例B61. 如實施例B60之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性

人類IL-12α(p35)之序列包含與SEQ ID NO: 68至少90%一致之序列。

【1094】 實施例B62. 如實施例B61之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12α(p35)之序列包含與SEQ ID NO: 68至少95%一致之序列。

【1095】 實施例B63. 如實施例B62之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-12α(p35)之序列包含SEQ ID NO: 68。

【1096】 實施例B64. 如實施例B1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 70至少80%一致之序列。

【1097】 實施例B65. 如實施例B64之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 70至少90%一致之序列。

【1098】 實施例B66. 如實施例B65之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 70至少95%一致之序列。

【1099】 實施例B67. 如實施例B66之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 70。

【1100】 實施例B68. 如實施例B67之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 72。

【1101】 實施例B69. 如實施例B1及B64至B68中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 74至少80%一致之序列。

【1102】 實施例B70. 如實施例B69之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 74至少90%一致之序列。

【1103】 實施例B71. 如實施例B70之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 74至少95%一致之序列。

【1104】 實施例B72. 如實施例B71之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 74。

【1105】 實施例B73. 如實施例B72之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 74。

【1106】 實施例B74. 如實施例B1至B63中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1107】 實施例B75. 如實施例B74之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1108】 實施例B76. 如實施例B1至B63中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1109】 實施例B77. 如實施例B76之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。

【1110】 實施例B78. 如實施例B76之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1111】 實施例B79. 如實施例B76之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【1112】 實施例B80. 如實施例B76之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1113】 實施例B81. 如實施例B76之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1114】 實施例B82. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1115】 實施例B83. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1116】 實施例B84. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中安置於該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1117】 實施例B85. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間

的連接子序列。

【1118】 實施例B86. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1119】 實施例B87. 如實施例B81之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1120】 實施例B88. 如實施例B1至B63及B74至B87中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1121】 實施例B89. 如實施例B88之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【1122】 實施例B90. 如實施例B88之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【1123】 實施例B91. 如實施例B88之多鏈嵌合多肽，其中該一或多

個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域。

【1124】 實施例B92. 如實施例B88之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1125】 實施例B93. 如實施例B74至B92中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。

【1126】 實施例B94. 如實施例B93之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。

【1127】 實施例B95. 如實施例B94之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【1128】 實施例B96. 如實施例B74至B92中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【1129】 實施例B97. 如實施例B74至B96中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外抗原結合性結構域特異性結合至選自由以下組成之群的標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、

Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKP30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體及CD28之受體。

【1130】 實施例B98. 如實施例B74至B96中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【1131】 實施例B99. 如實施例B98之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。

【1132】 實施例B100. 如實施例B74至B96中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素受體。

【1133】 實施例B101. 如實施例B100之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性

NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155、可溶性CD122或可溶性CD28。

【1134】實施例B102. 一種組合物，其包含如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【1135】實施例B103. 如實施例B102之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【1136】實施例B104. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例B102或B103之組合物。

【1137】實施例B105. 一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例B102或B103之組合物接觸。

【1138】實施例B106. 如實施例B105之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1139】實施例B107. 如實施例B106之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1140】實施例B108. 如實施例B107之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1141】實施例B109. 如實施例B105之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1142】實施例B110. 如實施例B105至B109中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細

胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1143】 實施例B111. 如實施例B105至B110中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1144】 實施例B112. 如實施例B105至B110中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1145】 實施例B113. 如實施例B105至B112中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1146】 實施例B114. 如實施例B113之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1147】 實施例B115. 如實施例B114之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1148】 實施例B116. 如實施例B113之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1149】 實施例B117. 如實施例B116之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1150】 實施例B118. 如實施例B113之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1151】 實施例B119. 如實施例B118之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1152】 實施例B120. 一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例B102或B103之組合物接觸。

【1153】 實施例B121. 如實施例B120之方法，其中該免疫細胞係在

活體外接觸。

【1154】 實施例B122. 如實施例B121之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1155】 實施例B123. 如實施例B122之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1156】 實施例B124. 如實施例B120之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1157】 實施例B125. 如實施例B120至B124中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1158】 實施例B126. 如實施例B120至B125中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1159】 實施例B127. 如實施例B120至B125中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1160】 實施例B128. 如實施例B120至B127中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1161】 實施例B129. 如實施例B128之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1162】 實施例B130. 如實施例B129之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1163】 實施例B131. 如實施例B128之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1164】 實施例B132. 如實施例B131之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1165】 實施例B133. 如實施例B128之方法，其中該個體已經診斷

或鑑別為患有感染性疾病。

【1166】 實施例B134. 如實施例B128之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1167】 實施例B135. 一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例B102或B103之組合物接觸。

【1168】 實施例B136. 如實施例B135之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1169】 實施例B137. 如實施例B136之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1170】 實施例B138. 如實施例B137之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1171】 實施例B139. 如實施例B135之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1172】 實施例B140. 如實施例B135至B139中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自

然殺手細胞。

【1173】 實施例B141. 如實施例B135至B140中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1174】 實施例B142. 如實施例B135至B140中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1175】 實施例B143. 如實施例B135至B142中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1176】 實施例B144. 如實施例B143之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1177】 實施例B145. 如實施例B144之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1178】 實施例B146. 如實施例B143之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1179】 實施例B147. 如實施例B146之方法，其中該癌症係選自由

以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1180】 實施例B148. 如實施例B143之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1181】 實施例B149. 如實施例B148之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1182】 實施例B150. 一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例B102或B103之組合物。

【1183】 實施例B151. 如實施例B150之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1184】 實施例B152. 如實施例B151之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫

瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1185】 實施例B153. 如實施例B150之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1186】 實施例B154. 如實施例B153之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1187】 實施例B155. 一種治療有需要之個體的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例B1至B101之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例B102或B103之組合物。

【1188】 實施例B156. 如實施例B155之方法，其中該個體已經鑑別

或診斷為患有癌症或感染性疾病。

【1189】 實施例B157. 如實施例B156之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1190】 實施例B158. 如實施例B155之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1191】 實施例B159. 如實施例B158之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1192】 實施例B160. 如實施例B155之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1193】 實施例B161. 如實施例B160之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1194】 實施例B162. 一種編碼如實施例B1至B101中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1195】 實施例B163. 一種載體，其包含如實施例B162之核酸。

【1196】 實施例B164. 如實施例B163之載體，其中該載體係表現載體。

【1197】 實施例B165. 一種細胞，其包含如實施例B162之核酸或如實施例B163或B164之載體。

【1198】 實施例B166. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養如實施例B165之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1199】 實施例B167. 一種由如實施例B166之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【1200】 實施例B168. 如實施例B8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。

【1201】 實施例B169. 如實施例B168之多鏈嵌合多肽，其中該可溶

性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。

【1202】 實施例B170. 如實施例B169之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。

【1203】 實施例B171. 如實施例B170之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3達100%一致之序列。

【1204】 實施例B172. 如實施例B8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。

【1205】 實施例B173. 如實施例B172之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。

【1206】 實施例B174. 如實施例B173之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。

【1207】 實施例B175. 如實施例B174之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4達100%一致之序列。

【1208】

C. 例示性實施例

【1209】 實施例C1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中：

該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合；且

該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-21之受體或腫瘤生長因子受體βII(TGFβRII)之配體。

【1210】 實施例C2. 如實施例C1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1211】 實施例C3. 如實施例C1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【1212】 實施例C4. 如實施例C1至C3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1213】 實施例C5. 如實施例C1至C3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1214】 實施例C6. 如實施例C1至C5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1215】 實施例C7. 如實施例C1至C5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1216】 實施例C8. 如實施例C1至C7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【1217】 實施例C9. 如實施例C8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【1218】 實施例C10. 如實施例C9之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【1219】 實施例C11. 如實施例C10之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【1220】 實施例C12. 如實施例C8至C11中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸

位置處的苯丙胺酸。

【1221】 實施例C13. 如實施例C12之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1222】 實施例C14. 如實施例C1至C13中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【1223】 實施例C15. 如實施例C1至C14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【1224】 實施例C16. 如實施例C1至C15中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【1225】 實施例C17. 如實施例C1至C16中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1226】 實施例C18. 如實施例C1至C17中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1227】 實施例C19. 如實施例C1至C18中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【1228】 實施例C20. 如實施例C19之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列包含SEQ ID NO: 31。

【1229】 實施例C21. 如實施例C20之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列係SEQ ID NO: 31。

【1230】 實施例C22. 如實施例C1至C21中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【1231】 實施例C23. 如實施例C22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【1232】 實施例C24. 如實施例C22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達80%一致之序列。

【1233】 實施例C25. 如實施例C24之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達90%一致之序列。

【1234】 實施例C26. 如實施例C25之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性

IL-15包含與SEQ ID NO: 14達95%一致之序列。

【1235】 實施例C27. 如實施例C26之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含SEQ ID NO: 14。

【1236】 實施例C28. 如實施例C22至C27中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該IL15Rα之壽司結構域包含來自人類IL15Rα之壽司結構域。

【1237】 實施例C29. 如實施例C28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達80%一致之序列。

【1238】 實施例C30. 如實施例C29之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達90%一致之序列。

【1239】 實施例C31. 如實施例C30之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達95%一致之序列。

【1240】 實施例C32. 如實施例C31之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含SEQ ID NO: 28。

【1241】 實施例C33. 如實施例C28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域係成熟全長IL15Rα。

【1242】 實施例C34. 如實施例C1至C21中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【1243】 實施例C35. 如實施例C1至C34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係抗原結合性結構域。

【1244】 實施例C36. 如實施例C35之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域係抗原結合性結構域。

【1245】 實施例C37. 如實施例C35或C36之多鏈嵌合多肽，其中抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。

【1246】 實施例C38. 如實施例C1至C34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性IL-21或可溶性TGFβRII。

【1247】 實施例C39. 如實施例C1至C38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-21之受體或TGFβRII之配體。

【1248】 實施例C40. 如實施例C39之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。

【1249】 實施例C41. 如實施例C40之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。

【1250】 實施例C42. 如實施例C1至C38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGFβRII之配體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1251】 實施例C43. 如實施例C1至C38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGFβRII之配體。

【1252】 實施例C44. 如實施例C43之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1253】 實施例C45. 如實施例C44多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。

【1254】 實施例C46. 如實施例C45之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少80%一致之序列。

【1255】 實施例C47. 如實施例C46之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少90%一致之序列。

【1256】 實施例C48. 如實施例C47之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少95%一致之序列。

【1257】 實施例C49. 如實施例C48之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含SEQ ID NO: 78之序列。

【1258】 實施例C50. 如實施例C43至C49中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性TGFβRII。

【1259】 實施例C51. 如實施例C50多鏈嵌合多肽，其中該可溶性TGFβRII係可溶性人類TGFβRII。

【1260】 實施例C52. 如實施例C51之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII包含可溶性人類TGFβRII之第一序列及可溶性人類TGFβRII之第二序列。

【1261】 實施例C53. 如實施例C52之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII進一步在該可溶性人類TGFβRII之第一序列與該可溶性人類TGFβRII之第二序列之間包含連接子序列。

【1262】 實施例C54. 如實施例C53之多鏈嵌合多肽，其中該連接子序列包含SEQ ID NO: 7。

【1263】 實施例C55. 如實施例C52至C54中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第一序列包含與SEQ ID NO: 80至少80%一致之序列。

【1264】實施例C56. 如實施例C55之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第一序列包含與SEQ ID NO: 80至少90%一致之序列。

【1265】實施例C57. 如實施例C56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第一序列包含與SEQ ID NO: 80至少95%一致之序列。

【1266】實施例C58. 如實施例C57之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第一序列包含SEQ ID NO: 80。

【1267】實施例C59. 如實施例C52至C58中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第二序列包含與SEQ ID NO: 81至少80%一致之序列。

【1268】實施例C60. 如實施例C59之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第二序列包含與SEQ ID NO: 81至少90%一致之序列。

【1269】實施例C61. 如實施例C60之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第二序列包含與SEQ ID NO: 81至少95%一致之序列。

【1270】實施例C62. 如實施例C61之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類TGFβRII之第二序列包含SEQ ID NO: 81。

【1271】實施例C63. 如實施例C1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 86至少80%一致之序列。

【1272】實施例C64. 如實施例C63之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 86至少90%一致之序列。

【1273】實施例C65. 如實施例C64之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 86至少95%一致之序列。

【1274】 實施例C66. 如實施例C65之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 86。

【1275】 實施例C67. 如實施例C66之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 88。

【1276】 實施例C68. 如實施例C1及C63至C67中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 90至少80%一致之序列。

【1277】 實施例C69. 如實施例C68之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 90至少90%一致之序列。

【1278】 實施例C70. 如實施例C69之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 90至少95%一致之序列。

【1279】 實施例C71. 如實施例C70之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 90。

【1280】 實施例C72. 如實施例C71之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 92。

【1281】 實施例C73. 如實施例C1至C62中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1282】 實施例C74. 如實施例C73之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1283】 實施例C75. 如實施例C1至C62中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1284】 實施例C76. 如實施例C75之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。

【1285】 實施例C77. 如實施例C75之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1286】 實施例C78. 如實施例C75之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【1287】 實施例C79. 如實施例C75之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1288】 實施例C80. 如實施例C75之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1289】 實施例C81. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親

和力結構域之第一結構域。

【1290】 實施例C82. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1291】 實施例C83. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中安置於該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1292】 實施例C84. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1293】 實施例C85. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1294】 實施例C86. 如實施例C80之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額

外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1295】 實施例C87. 如實施例C1至C62及C73至C86中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1296】 實施例C88. 如實施例C87之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【1297】 實施例C89. 如實施例C87之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【1298】 實施例C90. 如實施例C87之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域。

【1299】 實施例C91. 如實施例C87之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1300】 實施例C92. 如實施例C73至C91中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。

【1301】 實施例C93. 如實施例C92之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。

【1302】 實施例C94. 如實施例C93之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【1303】 實施例C95. 如實施例C73至C91中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【1304】 實施例C96. 如實施例C73至C95中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外抗原結合性結構域特異性結合至選自由以下組成之群之標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-D、TGF-β受體II(TGF-RII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體及CD28之受體。

【1305】 實施例C97. 如實施例C73至C95中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【1306】 實施例C98. 如實施例C97之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。

【1307】 實施例C99. 如實施例C73至C95中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素受體。

【1308】 實施例C100. 如實施例C99之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155或可溶性CD28。

【1309】 實施例C101. 一種組合物，其包含如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【1310】 實施例C102. 如實施例C101之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【1311】 實施例C103. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例C101或C102之組合物。

【1312】 實施例C104. 一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例C101或C102之組合物接觸。

【1313】 實施例C105. 如實施例C104之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1314】 實施例C106. 如實施例C105之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1315】 實施例C107. 如實施例C106之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1316】 實施例C108. 如實施例C104之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1317】 實施例C109. 如實施例C104至C108中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1318】 實施例C110. 如實施例C104至C109中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1319】 實施例C111. 如實施例C104至C109中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1320】 實施例C112. 如實施例C104至C111中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1321】 實施例C113. 如實施例C112之方法，其中該個體已經鑑別

或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1322】 實施例C114. 如實施例C113之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1323】 實施例C115. 如實施例C112之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1324】 實施例C116. 如實施例C115之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1325】 實施例C117. 如實施例C112之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1326】 實施例C118. 如實施例C117之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1327】 實施例C119. 一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例C101或C102之組合物接觸。

【1328】 實施例C120. 如實施例C119之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1329】 實施例C121. 如實施例C120之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1330】 實施例C122. 如實施例C121之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自個體獲得該免疫細胞。

【1331】 實施例C123. 如實施例C119之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1332】 實施例C124. 如實施例C119至C123中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自

然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1333】實施例C125. 如實施例C119至C124中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1334】實施例C126. 如實施例C119至C124中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1335】實施例C127. 如實施例C119至C126中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1336】實施例C128. 如實施例C127之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1337】實施例C129. 如實施例C128之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1338】實施例C130. 如實施例C127之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1339】 實施例C131. 如實施例C130之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1340】 實施例C132. 如實施例C127之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1341】 實施例C133. 如實施例C127之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1342】 實施例C134. 一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例C101或C102之組合物接觸。

【1343】 實施例C135. 如實施例C134之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1344】 實施例C136. 如實施例C135之方法，其中該免疫細胞係預

先自個體獲得。

【1345】 實施例C137. 如實施例C136之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1346】 實施例C138. 如實施例C134之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1347】 實施例C139. 如實施例C134至C138中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1348】 實施例C140. 如實施例C134至C139中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1349】 實施例C141. 如實施例C134至C139中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1350】 實施例C142. 如實施例C134至C141中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1351】 實施例C143. 如實施例C142之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1352】 實施例C144. 如實施例C143之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、

胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1353】 實施例C145. 如實施例C142之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1354】 實施例C146. 如實施例C145之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1355】 實施例C147. 如實施例C142之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1356】 實施例C148. 如實施例C147之方法，其中該感染性疾病係

人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1357】 實施例C149. 一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例C101或C102之組合物。

【1358】 實施例C150. 如實施例C149之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1359】 實施例C151. 如實施例C150之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1360】 實施例C152. 如實施例C149之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1361】 實施例C153. 如實施例C152之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間

盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1362】 實施例C154. 一種治療有需要之個體的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例C1至C100之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例C101或C102之組合物。

【1363】 實施例C155. 如實施例C154之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症或感染性疾病。

【1364】 實施例C156. 如實施例C157之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1365】 實施例C157. 如實施例C154之方法，其中該個體已經鑑別

或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1366】 實施例C158. 如實施例C157之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1367】 實施例C159. 如實施例C154之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1368】 實施例C160. 如實施例C159之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1369】 實施例C161. 一種編碼如實施例C1至C100中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1370】 實施例C162. 一種載體，其包含如實施例C161之核酸。

【1371】 實施例C163. 如實施例C162之載體，其中該載體係表現載體。

【1372】 實施例C164. 一種細胞，其包含如實施例C161之核酸或如

實施例C162或C163之載體。

【1373】 實施例C165. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造的條件下，在培養基中培養如實施例C164之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1374】 實施例C166. 一種由如實施例C165之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【1375】 實施例C167. 如實施例C12之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。

【1376】 實施例C168. 如實施例C167之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。

【1377】 實施例C169. 如實施例C168之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。

【1378】 實施例C170. 如實施例C169之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3達100%一致之序列。

【1379】 實施例C171. 如實施例C12之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。

【1380】 實施例C172. 如實施例C171之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。

【1381】 實施例C173. 如實施例C172之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。

【1382】 實施例C174. 如實施例C173之多鏈嵌合多肽，其中該可溶

性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4達100%一致之序列。

【1383】

D. 例示性實施例

【1384】 實施例D1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中：

該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合；

該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-21之受體或IL-7之受體。

【1385】 實施例D2. 如實施例D1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1386】 實施例D3. 如實施例D1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【1387】 實施例D4. 如實施例D1至D3中任一項之多鏈嵌合多肽，

其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1388】 實施例D5. 如實施例D1至D3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1389】 實施例D6. 如實施例D1至D5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1390】 實施例D7. 如實施例D1至D5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1391】 實施例D8. 如實施例D1至D7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【1392】 實施例D9. 如實施例D8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【1393】 實施例D10. 如實施例D9之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【1394】 實施例D11. 如實施例D10之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【1395】 實施例D12. 如實施例D11之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含SEQ ID NO: 1。

【1396】 實施例D13. 如實施例D8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。

【1397】 實施例D14. 如實施例D13之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。

【1398】 實施例D15. 如實施例D14之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。

【1399】 實施例D16. 如實施例D15之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含SEQ ID NO: 3。

【1400】 實施例D17. 如實施例D8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。

【1401】 實施例D18. 如實施例D17之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。

【1402】 實施例D19. 如實施例D18之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。

【1403】 實施例D20. 如實施例D19之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含SEQ ID NO: 4。

【1404】 實施例D21. 如實施例D8至D11、D13至D15及D17至D19中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1405】 實施例D22. 如實施例D21之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸

位置處的苯丙胺酸。

【1406】實施例D23. 如實施例D1至D22中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【1407】實施例D24. 如實施例D1至D23中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【1408】實施例D25. 如實施例D1至D24中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【1409】實施例D26. 如實施例D1至D25中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1410】實施例D27. 如實施例D1至D26中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1411】實施例D28. 如實施例D1至D27中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【1412】實施例D29. 如實施例D28之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列包含SEQ ID NO: 31。

【1413】實施例D30. 如實施例D28之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列係SEQ ID NO: 223。

【1414】實施例D31. 如實施例D1至D30中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【1415】 實施例D32. 如實施例D31之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【1416】 實施例D33. 如實施例D31之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14至少80%一致之序列。

【1417】 實施例D34. 如實施例D33之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14至少90%一致之序列。

【1418】 實施例D35. 如實施例D34之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14至少95%一致之序列。

【1419】 實施例D36. 如實施例D35之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含SEQ ID NO: 14。

【1420】 實施例D37. 如實施例D31至D36中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該IL15Rα之壽司結構域包含來自人類IL15Rα之壽司結構域。

【1421】 實施例D38. 如實施例D37之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28至少80%一致之序列。

【1422】 實施例D39. 如實施例D38之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28至少90%一致之序列。

【1423】 實施例D40. 如實施例D39之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28至少95%一致之序列。

【1424】 實施例D41. 如實施例D40之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含SEQ ID NO: 28。

【1425】 實施例D42. 如實施例D37之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域係成熟全長IL15Rα。

【1426】 實施例D43. 如實施例D1至D30中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【1427】實施例D44. 如實施例D1至D43中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係促效性抗原結合性結構域。

【1428】實施例D45. 如實施例D44之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係促效性抗原結合性結構域。

【1429】實施例D46. 如實施例D44或D45之多鏈嵌合多肽，其中抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。

【1430】實施例D47. 如實施例D1至D43中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性IL-21或可溶性IL-7。

【1431】實施例D48. 如實施例D47之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地係可溶性IL-21或可溶性IL-7。

【1432】實施例D49. 如實施例D1至D48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域皆特異性結合至IL-21之受體或IL-7之受體。

【1433】實施例D50. 如實施例D49之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定

基。

【1434】 實施例D51. 如實施例D50之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。

【1435】 實施例D52. 如實施例D1至D48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體。

【1436】 實施例D53. 如實施例D1至D48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體，且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1437】 實施例D54. 如實施例D53之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1438】 實施例D55. 如實施例D54多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。

【1439】 實施例D56. 如實施例D55之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少80%一致之序列。

【1440】 實施例D57. 如實施例D56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少90%一致之序列。

【1441】 實施例D58. 如實施例D57之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含與SEQ ID NO: 78至少95%一致之序列。

【1442】 實施例D59. 如實施例D58之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-21包含SEQ ID NO: 78之序列。

【1443】 實施例D60. 如實施例D53至D59中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性IL-7。

【1444】 實施例D61. 如實施例D60多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-7係可溶性人類IL-7。

【1445】 實施例D62. 如實施例D61之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-7包含與SEQ ID NO: 11至少80%一致之序列。

【1446】 實施例D63. 如實施例D62之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-7包含與SEQ ID NO: 11至少90%一致之序列。

【1447】 實施例D64. 如實施例D63之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-7包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之序列。

【1448】 實施例D65. 如實施例D64之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類IL-7包含SEQ ID NO: 11之序列。

【1449】 實施例D66. 如實施例D1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少80%一致之序列。

【1450】 實施例D67. 如實施例D66之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少90%一致之序列。

【1451】 實施例D68. 如實施例D67之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少95%一致之序列。

【1452】 實施例D69. 如實施例D68之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 104。

【1453】 實施例D70. 如實施例D69之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 106。

【1454】 實施例D71. 如實施例D1及D66至D70中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 108至少80%一致之序列。

【1455】 實施例D72. 如實施例D71之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 108至少90%一致之序列。

【1456】 實施例D73. 如實施例D72之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 108至少95%一致之序列。

【1457】 實施例D74. 如實施例D73之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 108。

【1458】 實施例D75. 如實施例D74之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 110。

【1459】 實施例D76. 如實施例D1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 96至少80%一致之序列。

【1460】 實施例D77. 如實施例D76之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 96至少90%一致之序列。

【1461】 實施例D78. 如實施例D77之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 96至少95%一致之序列。

【1462】 實施例D79. 如實施例D68之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 96。

【1463】 實施例D80. 如實施例D69之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 98。

【1464】 實施例D81. 如實施例D1及D76至D80中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 100至少80%一致之序列。

【1465】 實施例D82. 如實施例D81之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 100至少90%一致之序列。

【1466】 實施例D83. 如實施例D82之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 100至少95%一致之序列。

【1467】 實施例D84. 如實施例D83之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 100。

【1468】 實施例D85. 如實施例D84之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 106。

【1469】 實施例D86. 如實施例D1至D65中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1470】 實施例D87. 如實施例D86之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1471】 實施例D88. 如實施例D1至D65中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1472】 實施例D89. 如實施例D88之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。

【1473】 實施例D90. 如實施例D88之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對

親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1474】 實施例D91. 如實施例D88之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【1475】 實施例D92. 如實施例D88之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1476】 實施例D93. 如實施例D88之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1477】 實施例D94. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1478】 實施例D95. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1479】 實施例D96. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中安置於該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親

和力結構域之第一結構域。

【1480】 實施例D97. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1481】 實施例D98. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1482】 實施例D99. 如實施例D93之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1483】 實施例D100. 如實施例D1至D65及D86至D99中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1484】 實施例D101. 如實施例D100之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【1485】 實施例D102. 如實施例D100之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【1486】 實施例D103. 如實施例D100之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域。

【1487】 實施例D104. 如實施例D100之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1488】 實施例D105. 如實施例D86至D104中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。

【1489】 實施例D106. 如實施例D105之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。

【1490】 實施例D107. 如實施例D106之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【1491】 實施例D108. 如實施例D86至D104中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【1492】 實施例D109. 如實施例D86至D108中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外抗原結合性結構域特異性結合至選自由以下組成

之群之標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體及CD28之受體。

【1493】 實施例D110. 如實施例D86至D108中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【1494】 實施例D111. 如實施例D110之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。

【1495】 實施例D112. 如實施例D86至D108中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域係可溶性介白素或細胞介素受體。

【1496】 實施例D113. 如實施例D112之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155、可溶性CD122或可溶性CD28。

【1497】 實施例D114. 一種組合物，其包含如實施例D1至D113之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【1498】 實施例D115. 如實施例D114之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【1499】 實施例D116. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例D114或D115之組合物。

【1500】 實施例D117. 一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例D1至D113之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例D114或D115之組合物接觸。

【1501】 實施例D118. 如實施例D117之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1502】 實施例D119. 如實施例D118之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1503】 實施例D120. 如實施例D119之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1504】 實施例D121. 如實施例D117之方法，其中該免疫細胞係在

活體內接觸。

【1505】 實施例D122. 如實施例D117至D121中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1506】 實施例D123. 如實施例D117至D122中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1507】 實施例D124. 如實施例D117至D122中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1508】 實施例D125. 如實施例D117至D124中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1509】 實施例D126. 如實施例D125之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1510】 實施例D127. 如實施例D126之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、

心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1511】 實施例D128. 如實施例D125之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1512】 實施例D129. 如實施例D128之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1513】 實施例D130. 如實施例D125之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1514】 實施例D131. 如實施例D130之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【1515】 實施例D132. 一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該

方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例D1至D113之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例D114或D115之組合物接觸。

【1516】 實施例D133. 如實施例D132之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1517】 實施例D134. 如實施例D133之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1518】 實施例D135. 如實施例D134之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1519】 實施例D136. 如實施例D132之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1520】 實施例D137. 如實施例D132至D136中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1521】 實施例D138. 如實施例D132至D137中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1522】 實施例D139. 如實施例D132至D137中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1523】 實施例D140. 如實施例D132至D139中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1524】 實施例D141. 如實施例D140之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1525】 實施例D142. 如實施例D141之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1526】 實施例D143. 如實施例D140之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1527】 實施例D144. 如實施例D143之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺

癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1528】 實施例D145. 如實施例D140之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1529】 實施例D146. 如實施例D140之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【1530】 實施例D147. 一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例D1至D113之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例D114或D115之組合物接觸。

【1531】 實施例D148. 如實施例D147之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1532】 實施例D149. 如實施例D148之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1533】 實施例D150. 如實施例D149之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1534】 實施例D151. 如實施例D147之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1535】 實施例D152. 如實施例D147至D151中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細

胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1536】 實施例D153. 如實施例D147至D152中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1537】 實施例D154. 如實施例D147至D152中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1538】 實施例D155：如實施例D147至D153中任一項之方法，其中使該免疫細胞與抗TF IgG抗體接觸以產生記憶或記憶樣免疫細胞。

【1539】 實施例D156. 如實施例D147至D155中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1540】 實施例D157. 如實施例D156之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1541】 實施例D158. 如實施例D156之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃

斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1542】 實施例D159. 如實施例D156之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1543】 實施例D160. 如實施例D159之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1544】 實施例D161. 如實施例D156之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1545】 實施例D162. 如實施例D161之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【1546】 實施例D163. 一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例

D1至D113之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例D114或D115之組合物。

【1547】 實施例D164. 如實施例D163之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1548】 實施例D165. 如實施例D164之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1549】 實施例D166. 如實施例D163之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1550】 實施例D167. 如實施例D166之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃

斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1551】 實施例D168. 一種治療有需要之個體之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例D1至D113之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例D114或D115之組合物。

【1552】 實施例D169. 如實施例D168之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症或感染性疾病。

【1553】 實施例D170. 如實施例D169之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1554】 實施例D171. 如實施例D168之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1555】 實施例D172. 如實施例D171之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間

盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1556】 實施例D173. 如實施例D168之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1557】 實施例D174. 如實施例D173之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

【1558】 實施例D175. 一種編碼如實施例D1至D113中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1559】 實施例D176. 一種載體，其包含如實施例D174之核酸。

【1560】 實施例D177. 如實施例D176之載體，其中該載體係表現載體。

【1561】 實施例D178. 一種細胞，其包含如實施例D175之核酸或如實施例D175或D176之載體。

【1562】 實施例D179. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養如實施

例D177之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1563】 實施例D180. 一種由如實施例D179之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【1564】

E. 例示性實施例

【1565】 實施例E1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 可溶性組織因子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中：

該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合；且

該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至：IL-7之受體、CD16、IL-21之受體、TGF-β或CD137L之受體。

【1566】 實施例E2. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1567】 實施例E3. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【1568】 實施例E4. 如實施例E1至E3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1569】 實施例E5. 如實施例E1至E3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1570】 實施例E6. 如實施例E1至E5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1571】 實施例E7. 如實施例E1至E5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1572】 實施例E8. 如實施例E1至E7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【1573】 實施例E9. 如實施例E8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【1574】 實施例E10. 如實施例E9之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【1575】 實施例E11. 如實施例E10之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【1576】 實施例E12. 如實施例E8至E11中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1577】 實施例E13. 如實施例E12之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸

位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1578】 實施例E14. 如實施例E1至E13中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【1579】 實施例E15. 如實施例E1至E14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【1580】 實施例E16. 如實施例E1至E15中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【1581】 實施例E17. 如實施例E1至E16中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1582】 實施例E18. 如實施例E1至E17中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1583】 實施例E19. 如實施例E1至E18中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序

列。

【1584】 實施例E20. 如實施例E19之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列包含SEQ ID NO: 31。

【1585】 實施例E21. 如實施例E20之多鏈嵌合多肽，其中該信號序列係SEQ ID NO: 31。

【1586】 實施例E22. 如實施例E1至E21中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【1587】 實施例E23. 如實施例E22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【1588】 實施例E24. 如實施例E22之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達80%一致之序列。

【1589】 實施例E25. 如實施例E24之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達90%一致之序列。

【1590】 實施例E26. 如實施例E25之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含與SEQ ID NO: 14達95%一致之序列。

【1591】 實施例E27. 如實施例E26之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-15包含SEQ ID NO: 14。

【1592】 實施例E28. 如實施例E22至E27中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該IL15Rα之壽司結構域包含來自人類IL15Rα之壽司結構域。

【1593】 實施例E29. 如實施例E28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達80%一致之序列。

【1594】 實施例E30. 如實施例E29之多鏈嵌合多肽，其中該來自人

類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達90%一致之序列。

【1595】 實施例E31. 如實施例E30之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含與SEQ ID NO: 28達95%一致之序列。

【1596】 實施例E32. 如實施例E31之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域包含SEQ ID NO: 28。

【1597】 實施例E33. 如實施例E28之多鏈嵌合多肽，其中該來自人類IL15Rα之壽司結構域係成熟全長IL15Rα。

【1598】 實施例E34. 如實施例E1至E21中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【1599】 實施例E35. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體、CD16或IL-21之受體。

【1600】 實施例E36. 如實施例E35之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。

【1601】 實施例E37. 如實施例E36之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域包含可溶性IL-7蛋白質。

【1602】 實施例E38. 如實施例E37之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-7蛋白質係可溶性人類IL-7。

【1603】 實施例E39. 如實施例E36至E38中任一項之多鏈嵌合多

肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之抗原結合性結構域。

【1604】 實施例E40. 如實施例E39之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之scFv。

【1605】 實施例E41. 如實施例E36至E38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1606】 實施例E42. 如實施例E41之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1607】 實施例E43. 如實施例E42多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。

【1608】 實施例E44. 如實施例E36至E40中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至IL-21之受體的額外標靶結合性結構域。

【1609】 實施例E45. 如實施例E44之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1610】 實施例E46. 如實施例E45多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-12。

【1611】 實施例E47. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β、CD16或IL-21之受體。

【1612】 實施例E48. 如實施例E47之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16或IL-21之受體。

【1613】 實施例E49. 如實施例E48之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1614】 實施例E50. 如實施例E49之多特異性嵌合多肽，其中可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1615】 實施例E51. 如實施例E48至E50中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD16。

【1616】 實施例E52. 如實施例E51之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之抗原結合性結構域。

【1617】 實施例E53. 如實施例E52之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之scFv。

【1618】 實施例E54. 如實施例E48至E50中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1619】 實施例E55. 如實施例E54之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1620】 實施例E56. 如實施例E55之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性人類IL-21。

【1621】 實施例E57. 如實施例E48至E53中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至IL-21之受體的額外標靶結合性結構域。

【1622】 實施例E58. 如實施例E57之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1623】 實施例E59. 如實施例E58多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。

【1624】 實施例E60. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體。

【1625】 實施例E61. 如實施例E60之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域包括可溶性IL-7。

【1626】 實施例E62. 如實施例E61多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-7係可溶性人類IL-7。

【1627】 實施例E63. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β。

【1628】 實施例E64. 如實施例E63之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及第二標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1629】 實施例E65. 如實施例E64之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1630】 實施例E66. 如實施例E1至E34中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體、IL-21之受體或CD137L之受體。

【1631】 實施例E67. 如實施例E66之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體或CD137L之受體。

【1632】 實施例E68. 如實施例E67之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性IL-7。

【1633】 實施例E69. 如實施例E68多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-

7係可溶性人類IL-7。

【1634】實施例E70. 如實施例E67至E69中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1635】實施例E71. 如實施例E70之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1636】實施例E72. 如實施例E71多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-21係可溶性人類IL-21。

【1637】實施例E73. 如實施例E67至E69中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域特異性結合至CD137L之受體。

【1638】實施例E74. 如實施例E73之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域係可溶性CD137L。

【1639】實施例E75. 如實施例E74之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性CD137L係可溶性人類CD137L。

【1640】實施例E76. 如實施例E67至E72中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至CD137L之受體的額外標靶結合性結構域。

【1641】實施例E77. 如實施例E76之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域包含可溶性CD137L。

【1642】實施例E78. 如實施例E77之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性CD137L係可溶性人類CD137L。

【1643】實施例E79. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至IL-7之受體或TGF-β。

【1644】 實施例E80. 如實施例E79之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至IL-7之受體且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β。

【1645】 實施例E81. 如實施例E80之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域包含可溶性IL-7蛋白質。

【1646】 實施例E82. 如實施例E81之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL-7蛋白質係可溶性人類IL-7。

【1647】 實施例E83. 如實施例E80至E82中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至TGF-β之抗原結合性結構域。

【1648】 實施例E84. 如實施例E83之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1649】 實施例E85. 如實施例E84之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1650】 實施例E86. 如實施例E1至E34中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β、IL-21之受體或CD137L之受體。

【1651】 實施例E87. 如實施例E86之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體或CD137L之受體。

【1652】 實施例E88. 如實施例E87之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1653】 實施例E89. 如實施例E88之多特異性嵌合多肽，其中該可

溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1654】 實施例E90. 如實施例E87至E89中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1655】 實施例E91. 如實施例E90之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1656】 實施例E92. 如實施例E91之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性人類IL-21。

【1657】 實施例E93. 如實施例E87至E89中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域特異性結合至CD137L之受體。

【1658】 實施例E94. 如實施例E93之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性CD137L。

【1659】 實施例E95. 如實施例E94之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性人類CD137L。

【1660】 實施例E96. 如實施例E87至E92中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至CD137L之受體的額外標靶結合性結構域。

【1661】 實施例E97. 如實施例E96之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域包含可溶性CD137L。

【1662】 實施例E98. 如實施例E97之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性CD137L係可溶性人類CD137L。

【1663】 實施例E99. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或IL-21之受體。

【1664】 實施例E100. 如實施例E99之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β或IL-21之受體。

【1665】 實施例E101. 如實施例E100之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1666】 實施例E102. 如實施例E101之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1667】 實施例E103. 如實施例E100至E102中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-21之受體。

【1668】 實施例E104. 如實施例E103之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性IL-21。

【1669】 實施例E105. 如實施例E104之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性人類IL-21。

【1670】 實施例E106. 如實施例E100至E102中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β。

【1671】 實施例E107. 如實施例E106之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1672】 實施例E108. 如實施例E107之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1673】 實施例E109. 如實施例E100至E105中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二多肽進一步包含特異性結合至TGF-β之額外標靶結合性結構域。

【1674】 實施例E110. 如實施例E109之多特異性嵌合多肽，其中該

第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1675】 實施例E111. 如實施例E110之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1676】 實施例E112. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或IL-16。

【1677】 實施例E113. 如實施例E112之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β或IL-16。

【1678】 實施例E114. 如實施例E113之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1679】 實施例E115. 如實施例E114之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1680】 實施例E116. 如實施例E113至E115中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至IL-16。

【1681】 實施例E117. 如實施例E116之多特異性嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之抗原結合性結構域。

【1682】 實施例E118. 如實施例E117之多鏈嵌合多肽，其中該第二抗原結合性結構域包含特異性結合至CD16之scFv。

【1683】 實施例E119. 如實施例E113至E115中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β。

【1684】 實施例E120. 如實施例E119之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1685】 實施例E121. 如實施例E120之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1686】 實施例E122. 如實施例E113至E118中任一項之多特異性嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至TGF-β之額外標靶結合性結構域。

【1687】 實施例E123. 如實施例E122之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1688】 實施例E124. 如實施例E123之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1689】 實施例E125. 如實施例E1至E34中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自獨立地特異性結合至TGF-β或CD137L之受體。

【1690】 實施例E126. 如實施例E125之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域特異性結合至TGF-β且該第二標靶結合性結構域特異性結合至CD137L之受體。

【1691】 實施例E127. 如實施例E126之多特異性嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1692】 實施例E128. 如實施例E127之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1693】 實施例E129. 如實施例E128之多鏈嵌合多肽，其中該第二標靶結合性結構域包含可溶性CD137L蛋白質。

【1694】 實施例E130. 如實施例E129之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性CD137L蛋白質係可溶性人類CD137L。

【1695】 實施例E131. 如實施例E126至E130中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步包含特異性結合至TGF-β之額外標靶結合性結構域。

【1696】 實施例E132. 如實施例E131之多特異性嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域係可溶性TGF-β受體。

【1697】 實施例E133. 如實施例E132之多特異性嵌合多肽，其中該可溶性TGF-β受體係可溶性TGFβRII受體。

【1698】 實施例E134. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少80%一致之序列。

【1699】 實施例E135. 如實施例E134之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少90%一致之序列。

【1700】 實施例E136. 如實施例E135之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 104至少95%一致之序列。

【1701】 實施例E137. 如實施例E136之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 104。

【1702】 實施例E138. 如實施例E137之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 106。

【1703】 實施例E139. 如實施例E1及E134至E138中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 129至少80%一致之序列。

【1704】 實施例E140. 如實施例E139之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 129至少90%一致之序列。

【1705】 實施例E141. 如實施例E140之多鏈嵌合多肽，其中該第二

嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 129至少95%一致之序列。

【1706】 實施例E142. 如實施例E141之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 129。

【1707】 實施例E143. 如實施例E142之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 131。

【1708】 實施例E144. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少80%一致之序列。

【1709】 實施例E145. 如實施例E144之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少90%一致之序列。

【1710】 實施例E146. 如實施例E145之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少95%一致之序列。

【1711】 實施例E147. 如實施例E146之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 133。

【1712】 實施例E148. 如實施例E147之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 135。

【1713】 實施例E149. 如實施例E1及E144至E148中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 137至少80%一致之序列。

【1714】 實施例E150. 如實施例E149之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 137至少90%一致之序列。

【1715】 實施例E151. 如實施例E150之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 137至少95%一致之序列。

【1716】 實施例E152. 如實施例E151之多鏈嵌合多肽，其中該第二

嵌合多肽包含SEQ ID NO: 137。

【1717】實施例E153. 如實施例E152之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 139。

【1718】實施例E154. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 141至少80%一致之序列。

【1719】實施例E155. 如實施例E154之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 141至少90%一致之序列。

【1720】實施例E156. 如實施例E155之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 141至少95%一致之序列。

【1721】實施例E157. 如實施例E156之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 141。

【1722】實施例E158. 如實施例E157之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 143。

【1723】實施例E159. 如實施例E1及E154至E158中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 145至少80%一致之序列。

【1724】實施例E160. 如實施例E159之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 145至少90%一致之序列。

【1725】實施例E161. 如實施例E160之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 145至少95%一致之序列。

【1726】實施例E162. 如實施例E161之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 145。

【1727】實施例E163. 如實施例E162之多鏈嵌合多肽，其中該第二

嵌合多肽包含SEQ ID NO: 147。

【1728】 實施例E164. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 149至少80%一致之序列。

【1729】 實施例E165. 如實施例E164之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 149至少90%一致之序列。

【1730】 實施例E166. 如實施例E165之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 149至少95%一致之序列。

【1731】 實施例E167. 如實施例E166之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 149。

【1732】 實施例E168. 如實施例E167之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 151。

【1733】 實施例E169. 如實施例E1及E164至E168中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 153至少80%一致之序列。

【1734】 實施例E170. 如實施例E169之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 153至少90%一致之序列。

【1735】 實施例E171. 如實施例E170之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 153至少95%一致之序列。

【1736】 實施例E172. 如實施例E171之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 153。

【1737】 實施例E173. 如實施例E172之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 155。

【1738】 實施例E174. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌

合多肽包含與SEQ ID NO: 161至少80%一致之序列。

【1739】 實施例E175. 如實施例E174之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 161至少90%一致之序列。

【1740】 實施例E176. 如實施例E175之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 161至少95%一致之序列。

【1741】 實施例E177. 如實施例E176之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 161。

【1742】 實施例E178. 如實施例E177之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 163。

【1743】 實施例E179. 如實施例E1及E174至E178中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 165至少80%一致之序列。

【1744】 實施例E180. 如實施例E179之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 165至少90%一致之序列。

【1745】 實施例E181. 如實施例E180之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 165至少95%一致之序列。

【1746】 實施例E182. 如實施例E181之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 165。

【1747】 實施例E183. 如實施例E182之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 167。

【1748】 實施例E184. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少80%一致之序列。

【1749】 實施例E185. 如實施例E184之多鏈嵌合多肽，其中該第一

嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少90%一致之序列。

【1750】 實施例E186. 如實施例E185之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少95%一致之序列。

【1751】 實施例E187. 如實施例E186之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 173。

【1752】 實施例E188. 如實施例E187之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 175。

【1753】 實施例E189. 如實施例E1及E184至E188中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 189至少80%一致之序列。

【1754】 實施例E190. 如實施例E189之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 189至少90%一致之序列。

【1755】 實施例E191. 如實施例E190之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 189至少95%一致之序列。

【1756】 實施例E192. 如實施例E191之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 189。

【1757】 實施例E193. 如實施例E192之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 191。

【1758】 實施例E194. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少80%一致之序列。

【1759】 實施例E195. 如實施例E194之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少90%一致之序列。

【1760】 實施例E196. 如實施例E195之多鏈嵌合多肽，其中該第一

嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 173至少95%一致之序列。

【1761】 實施例E197. 如實施例E196之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 173。

【1762】 實施例E198. 如實施例E197之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 175。

【1763】 實施例E199. 如實施例E1及E194至E198中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少80%一致之序列。

【1764】 實施例E200. 如實施例E199之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少90%一致之序列。

【1765】 實施例E201. 如實施例E200之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少95%一致之序列。

【1766】 實施例E202. 如實施例E201之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 177。

【1767】 實施例E203. 如實施例E202之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 179。

【1768】 實施例E204. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 181至少80%一致之序列。

【1769】 實施例E205. 如實施例E204之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 181至少90%一致之序列。

【1770】 實施例E206. 如實施例E205之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 181至少95%一致之序列。

【1771】 實施例E207. 如實施例E206之多鏈嵌合多肽，其中該第一

嵌合多肽包含SEQ ID NO: 181。

【1772】 實施例E208. 如實施例E207之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 183。

【1773】 實施例E209. 如實施例E1及E204至E208中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 185至少80%一致之序列。

【1774】 實施例E210. 如實施例E209之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 185至少90%一致之序列。

【1775】 實施例E211. 如實施例E210之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 185至少95%一致之序列。

【1776】 實施例E212. 如實施例E211之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 185。

【1777】 實施例E213. 如實施例E212之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 187。

【1778】 實施例E214. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 193至少80%一致之序列。

【1779】 實施例E215. 如實施例E214之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 193至少90%一致之序列。

【1780】 實施例E216. 如實施例E215之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 193至少95%一致之序列。

【1781】 實施例E217. 如實施例E216之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 193。

【1782】 實施例E218. 如實施例E217之多鏈嵌合多肽，其中該第一

嵌合多肽包含SEQ ID NO: 195。

【1783】實施例E219. 如實施例E1及E214至E218中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 197至少80%一致之序列。

【1784】實施例E220. 如實施例E219之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 197至少90%一致之序列。

【1785】實施例E221. 如實施例E220之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 197至少95%一致之序列。

【1786】實施例E222. 如實施例E221之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 197。

【1787】實施例E223. 如實施例E222之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 199。

【1788】實施例E224. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 201至少80%一致之序列。

【1789】實施例E225. 如實施例E224之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 201至少90%一致之序列。

【1790】實施例E226. 如實施例E225之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 201至少95%一致之序列。

【1791】實施例E227. 如實施例E226之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 201。

【1792】實施例E228. 如實施例E227之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 203。

【1793】實施例E229. 如實施例E1及E224至E228中任一項之多鏈

嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 205至少80%一致之序列。

【1794】 實施例E230. 如實施例E229之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 205至少90%一致之序列。

【1795】 實施例E231. 如實施例E230之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 205至少95%一致之序列。

【1796】 實施例E232. 如實施例E231之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 205。

【1797】 實施例E233. 如實施例E232之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 207。

【1798】 實施例E234. 如實施例E1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 209至少80%一致之序列。

【1799】 實施例E235. 如實施例E234之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 209至少90%一致之序列。

【1800】 實施例E236. 如實施例E235之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 209至少95%一致之序列。

【1801】 實施例E237. 如實施例E236之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 209。

【1802】 實施例E238. 如實施例E237之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 211。

【1803】 實施例E239. 如實施例E1及E234至E238中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 213至少80%一致之序列。

【1804】 實施例E240. 如實施例E239之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 213至少90%一致之序列。

【1805】 實施例E241. 如實施例E240之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 213至少95%一致之序列。

【1806】 實施例E242. 如實施例E241之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 213。

【1807】 實施例E243. 如實施例E242之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 215。

【1808】 實施例E244. 如實施例E1至E133中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1809】 實施例E245. 如實施例E244之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個額外抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1810】 實施例E246. 如實施例E1至E133中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1811】 實施例E247. 如實施例E246之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對親和力結構域之第一結構域。

【1812】 實施例E248. 如實施例E246之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1813】 實施例E249. 如實施例E246之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【1814】 實施例E250. 如實施例E246之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1815】 實施例E251. 如實施例E246之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1816】 實施例E252. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1817】 實施例E253. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1818】 實施例E254. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中安置於

該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1819】 實施例E255. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1820】 實施例E256. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該可溶性組織因子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1821】 實施例E257. 如實施例E251之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該可溶性組織因子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1822】 實施例E258. 如實施例E44至E46、E57至E59、E76至E78、E96至E98、E109至E111、E122至E124及E131至E133中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1823】 實施例E259. 如實施例E258之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【1824】 實施例E260. 如實施例E258之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該額外標靶結合性結構域與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【1825】 實施例E261. 如實施例E258之多鏈嵌合多肽，其中該額外標靶結合性結構域直接鄰接該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域。

【1826】 實施例E262. 如實施例E258之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該額外標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1827】 實施例E263. 一種組合物，其包含如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【1828】 實施例E264. 如實施例E263之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【1829】 實施例E265. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例E263或E264之組合物。

【1830】 實施例E266. 一種刺激免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例E263或E264之組合物接觸。

【1831】 實施例E267. 如實施例E266之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1832】 實施例E268. 如實施例E267之方法，其中該免疫細胞係預

先自個體獲得。

【1833】 實施例E269. 如實施例E268之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1834】 實施例E270. 如實施例E266之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1835】 實施例E271. 如實施例E266至E270中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1836】 實施例E272. 如實施例E266至E271中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1837】 實施例E273. 如實施例E266至E271中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1838】 實施例E274. 如實施例E266至E273中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1839】 實施例E275. 如實施例E274之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1840】 實施例E276. 如實施例E275之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、

胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1841】 實施例E277. 如實施例E274之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1842】 實施例E278. 如實施例E277之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1843】 實施例E279. 如實施例E274之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1844】 實施例E280. 如實施例E279之方法，其中該感染性疾病係

人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1845】 實施例E281. 一種誘導或增加免疫細胞之增殖的方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例E263或E264之組合物接觸。

【1846】 實施例E282. 如實施例E281之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1847】 實施例E283. 如實施例E282之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1848】 實施例E284. 如實施例E283之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1849】 實施例E285. 如實施例E281之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1850】 實施例E286. 如實施例E281至E285中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、記憶T細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1851】 實施例E287. 如實施例E281至E286中任一項之方法，其中

該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1852】 實施例E288. 如實施例E281至E286中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1853】 實施例E289. 如實施例E281至E288中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1854】 實施例E290. 如實施例E289之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1855】 實施例E291. 如實施例E290之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1856】 實施例E292. 如實施例E289之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1857】 實施例E293. 如實施例E292之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫

瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1858】 實施例E294. 如實施例E289之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1859】 實施例E295. 如實施例E289之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1860】 實施例E296. 一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例E263或E264之組合物接觸。

【1861】 實施例E297. 如實施例E296之方法，其中該免疫細胞係在活體外接觸。

【1862】 實施例E298. 如實施例E297之方法，其中該免疫細胞係預先自個體獲得。

【1863】 實施例E299. 如實施例E298之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之前，自該個體獲得該免疫細胞。

【1864】 實施例E300. 如實施例E296之方法，其中該免疫細胞係在活體內接觸。

【1865】 實施例E301. 如實施例E296至E300中任一項之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：不成熟胸腺細胞、末梢血液淋巴細胞、原生T細胞、多能Th細胞前驅體、淋巴祖細胞、Treg細胞、Th17細胞、Th22細胞、Th9細胞、Th2細胞、Th1細胞、Th3細胞、γδ T細胞、αβ T細胞、腫瘤浸潤T細胞、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、自然殺手T細胞、肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球及自然殺手細胞。

【1866】 實施例E302. 如實施例E296至E301中任一項之方法，其中該免疫細胞已預先經基因修飾成表現嵌合抗原受體或重組T細胞受體。

【1867】 實施例E303. 如實施例E296至E301中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該接觸步驟之後，將編碼嵌合抗原受體或重組T細胞受體之核酸引入該免疫細胞中。

【1868】 實施例E304. 如實施例E296至E303中任一項之方法，其中該方法進一步包含向有需要之個體投與該免疫細胞。

【1869】 實施例E305. 如實施例E304之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1870】 實施例E306. 如實施例E305之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失

敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1871】 實施例E307. 如實施例E304之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1872】 實施例E308. 如實施例E307之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1873】 實施例E309. 如實施例E304之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1874】 實施例E310. 如實施例E309之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1875】 實施例E311. 一種殺滅有需要個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例E263或E264之組合物。

【1876】 實施例E312. 如實施例E311之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症。

【1877】 實施例E313. 如實施例E312之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1878】 實施例E314. 如實施例E311之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有老化相關疾病或病況。

【1879】 實施例E315. 如實施例E314之方法，其中該老化相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、

心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1880】 實施例E316. 一種治療有需要之個體的之，該方法包含向該個體投與治療有效量的如實施例E1至E262之多鏈嵌合多肽中之任一種或如實施例E263或E264之組合物。

【1881】 實施例E317. 如實施例E316之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有癌症或感染性疾病。

【1882】 實施例E318. 如實施例E317之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【1883】 實施例E319. 如實施例E316之方法，其中該個體已經鑑別或診斷為患有年齡相關疾病或病況。

【1884】 實施例E320. 如實施例E319之方法，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、動脈瘤、囊腫性纖維化、

胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、特發性肺纖維化、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、骨關節炎、帕金森氏病、年齡相關之肺組織彈性喪失、黃斑變性、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【1885】 實施例E321. 如實施例E316之方法，其中該個體已經診斷或鑑別為患有感染性疾病。

【1886】 實施例E322. 如實施例E321之方法，其中該感染性疾病係人類免疫缺陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒及C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒及流感病毒感染。

【1887】 實施例E323. 一種編碼如實施例E1至E262中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1888】 實施例E324. 一種載體，其包含如實施例E323之核酸。

【1889】 實施例E325. 如實施例E324之載體，其中該載體係表現載體。

【1890】 實施例E326. 一種細胞，其包含如實施例E323之核酸或如實施例E324或E325之載體。

【1891】 實施例E327. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養如實施例E326之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1892】 實施例E328. 一種由如實施例E327之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【1893】 實施例E329. 如實施例E8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少80%一致之序列。

【1894】 實施例E330. 如實施例E329之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少90%一致之序列。

【1895】 實施例E331. 如實施例E330之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3至少95%一致之序列。

【1896】 實施例E332. 如實施例E331之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 3達100%一致之序列。

【1897】 實施例E333. 如實施例E8之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之序列。

【1898】 實施例E334. 如實施例E333之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之序列。

【1899】 實施例E335. 如實施例E334之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之序列。

【1900】 實施例E336. 如實施例E335之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 4達100%一致之序列。

【1901】

F. 例示性實施例

【1902】 實施例F1. 一種多鏈嵌合多肽，其包含：

(a) 第一嵌合多肽，其包含：

(i) 第一標靶結合性結構域；

(ii) 連接子結構域；及

(iii) 一對親和力結構域之第一結構域；

(b) 第二嵌合多肽，其包含：

(i) 一對親和力結構域之第二結構域；及

(ii) 第二標靶結合性結構域，

其中該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之第一結構域與第二結構域之結合而締合。

【1903】 實施例F2. 如實施例F1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該連接子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1904】 實施例F3. 如實施例F1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域與該連接子結構域之間包含連接子序列。

【1905】 實施例F4. 如實施例F1至F3中任一項之多鏈嵌合多肽,其中該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1906】 實施例F5. 如實施例F1至F3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1907】 實施例F6. 如實施例F1至F5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二

嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【1908】 實施例F7. 如實施例F1至F5中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1909】 實施例F8. 如實施例F1至F7中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原。

【1910】 實施例F9. 如實施例F8之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至同一抗原決定基。

【1911】 實施例F10. 如實施例F9之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含相同胺基酸序列。

【1912】 實施例F11. 如實施例F1至F7任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【1913】 實施例F12. 如實施例F1至F11中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係抗原結合性結構域。

【1914】 實施例F13. 如實施例F12之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。

【1915】 實施例F14. 如實施例F12或F13之多鏈嵌合多肽，其中該抗原結合性結構域包含scFv或單結構域抗體。

【1916】 實施例F15. 如實施例F1至F14中任一項之多鏈嵌合多肽,其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個特

異性結合至選自由以下組成之群之標靶：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、CD80、CD86、PD-L2、B7-H4、HVEM、ILT3、ILT4、TIGIT、MHCII、LAG3、CD272、VISTA、CD137、CD40、CD47、CD70、OX40、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD28之受體。

【1917】 實施例F16. 如實施例F1至F14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【1918】 實施例F17. 如實施例F16之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性介白素、細胞介素或配體蛋白質選自由以下組成之群：IL-1、IL-2、IL-

3、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、PDGF-DD、SCF及FLT3L。

【1919】 實施例F18. 如實施例F1至F14中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域及該第二標靶結合性結構域中之一個或兩個係可溶性介白素或細胞介素受體。

【1920】 實施例F19. 如實施例F18之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155或可溶性CD28。

【1921】 實施例F20. 如實施例F1至F19中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含一或多個額外標靶結合性結構域，其中該一或多個標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1922】 實施例F21. 如實施例F20之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該連接子結構域與該一或多個標靶抗原結合性結構域中之至少一個之間包含連接子序列，及/或在該一或多個標靶抗原結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1923】 實施例F22. 如實施例F1至F19中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1924】 實施例F23. 如實施例F22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該成對

親和力結構域之第一結構域。

【1925】 實施例F24. 如實施例F22之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第一結構域之間包含連接子序列。

【1926】 實施例F25. 如實施例F22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域。

【1927】 實施例F26. 如實施例F22之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第一標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1928】 實施例F27. 如實施例F22之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係安置於該第一嵌合多肽之N末端及/或C末端處，且該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該第一嵌合多肽中該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1929】 實施例F28. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中安置於該N末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1930】 實施例F29. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1931】 實施例F30. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中安置於該C末端處的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個額外標靶結合性結構域直接鄰接該第一嵌合多肽中該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1932】 實施例F31. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含安置於該第一嵌合多肽中該至少一個額外標靶結合性結構域與該第一標靶結合性結構域或該成對親和力結構域之第一結構域之間的連接子序列。

【1933】 實施例F32. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中定位於該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間的該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該連接子結構域及/或該成對親和力結構域之第一結構域。

【1934】 實施例F33. 如實施例F27之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步包含連接子序列，其安置於(i)該連接子結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間；及/或(ii)該成對親和力結構域之第一結構域與該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個之間，該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個係定位於該連接子結構域與該成對親和力結構域之第一結構域之間。

【1935】 實施例F34. 如實施例F1至F33中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端及/或C末端處包含一或多個額外標靶結合性結構域。

【1936】 實施例F35. 如實施例F34之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之第二結構域。

【1937】 實施例F36. 如實施例F34之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該成對親和力結構域之第二結構域之間包含連接子序列。

【1938】 實施例F37. 如實施例F34之多鏈嵌合多肽，其中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個直接鄰接該第二嵌合多肽中該第二標靶結合性結構域。

【1939】 實施例F38. 如實施例F34之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該一或多個額外標靶結合性結構域中之至少一個與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【1940】 實施例F39. 如實施例F20至F38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原。

【1941】 實施例F40. 如實施例F39之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上特異性結合至同一抗原決定基。

【1942】 實施例F41. 如實施例F40之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之兩個或兩個以上包含相同胺基酸序列。

【1943】 實施例F42. 如實施例F39之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性

結構域各自特異性結合至同一抗原。

【1944】 實施例F43. 如實施例F42之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自特異性結合至同一抗原決定基。

【1945】 實施例F44. 如實施例F43之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自包含相同胺基酸序列。

【1946】 實施例F45. 如實施例F20至F38中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域特異性結合至不同抗原。

【1947】 實施例F46. 如實施例F20至F45中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個標靶結合性結構域中之一或多個係抗原結合性結構域。

【1948】 實施例F47. 如實施例F46之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域各自係抗原結合性結構域。

【1949】 實施例F48. 如實施例F46或F47之多鏈嵌合多肽，其中該抗原結合性結構域包含scFv。

【1950】 實施例F49. 如實施例F20至F48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個標靶結合性結構域中之一或多個特異性結合至選自由以下組成之群之標靶 ：CD16a、CD28、CD3、CD33、CD20、CD19、CD22、CD123、IL-1R、IL-1、VEGF、IL-6R、IL-4、IL-10、PDL-1、TIGIT、PD-1、

TIM3、CTLA4、MICA、MICB、IL-6、IL-8、TNFα、CD26a、CD36、ULBP2、CD30、CD200、CD80、CD86、PD-L2、B7-H4、HVEM、ILT3、ILT4、TIGIT、MHCII、LAG3、CD272、VISTA、CD137、CD40、CD47、CD70、OX40、IGF-1R、MUC4AC、MUC5AC、Trop-2、CMET、EGFR、HER1、HER2、HER3、PSMA、CEA、B7H3、EPCAM、BCMA、P-鈣黏蛋白、CEACAM5、UL16結合蛋白、HLA-DR、DLL4、TYRO3、AXL、MER、CD122、CD155、PDGF-DD、TGF-β受體II(TGF-βRII)之配體、TGF-βRIII之配體、DNAM-1之配體、NKp46之配體、NKp44之配體、NKG2D之配體、NKp30之配體、scMHCI之配體、scMHCII之配體、scTCR之配體、IL-1之受體、IL-2之受體、IL-3之受體、IL-7之受體、IL-8之受體、IL-10之受體、IL-12之受體、IL-15之受體、IL-17之受體、IL-18之受體、IL-21之受體、PDGF-DD之受體、幹細胞因子(SCF)之受體、幹細胞樣酪胺酸激酶3配體(FLT3L)之受體、MICA之受體、MICB之受體、ULP16結合蛋白之受體、CD155之受體、CD122之受體及CD3之受體、以及CD28之受體。

【1951】實施例F50. 如實施例F20至F48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素或細胞介素蛋白質。

【1952】實施例F52. 如實施例F20至F48中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域、該第二標靶結合性結構域及該一或多個額外標靶結合性結構域中之一或多個係可溶性介白素或細胞介素受體。

【1953】實施例F53. 如實施例F52之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性

受體係可溶性TGF-β受體II(TGF-βRII)、可溶性TGF-βRIII、可溶性NKG2D、可溶性NKp30、可溶性NKp44、可溶性NKp46、可溶性DNAM-1、scMHCI、scMHCII、scTCR、可溶性CD155、可溶性CD122、可溶性CD3或可溶性CD28。

【1954】實施例F54. 如實施例F1至F53中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1955】實施例F55. 如實施例F1至F53中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽之N末端或C末端處包含肽標籤。

【1956】實施例F56. 如實施例F1至F55中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該連接子結構域係可溶性組織因子結構域。

【1957】實施例F57. 如實施例F56之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【1958】實施例F58. 如實施例F57之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列。

【1959】實施例F59. 如實施例F58之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列。

【1960】實施例F60. 如實施例F59之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列。

【1961】實施例F61. 如實施例F57至F60中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下一或多個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸

位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1962】 實施例F62. 如實施例F61之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性人類組織因子結構域不包含以下任一個：

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置20之胺基酸位置處的離胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置22之胺基酸位置處的異白胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置45之胺基酸位置處的色胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置58之胺基酸位置處的天冬胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置94之胺基酸位置處的酪胺酸；

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置135之胺基酸位置處的精胺酸；及

在對應於成熟野生型人類組織因子蛋白質之胺基酸位置140之胺基酸位置處的苯丙胺酸。

【1963】 實施例F63. 如實施例F56至F62中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能結合至因子VIIa。

【1964】 實施例F64. 如實施例F56至F63中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域不能將無活性因子X轉化成因子Xa。

【1965】 實施例F65. 如實施例F56至F64中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該多鏈嵌合多肽不會刺激哺乳動物之凝血。

【1966】 實施例F66. 如實施例F1至F55一項之多鏈嵌合多肽，其中該連接子結構域選自由以下組成之群：κ鏈及λ鏈。

【1967】 實施例F67. 如實施例F1至F66中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域及可溶性IL-15。

【1968】 實施例F68. 如實施例F67之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性IL15具有D8N或D8A胺基酸取代。

【1969】 實施例F69. 如實施例F67或F68之多鏈嵌合多肽，其中該人類IL15Rα係成熟全長IL15Rα。

【1970】 實施例F70. 如實施例F1至F66中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域係選自由以下組成之群：芽孢桿菌RNA酶與芽

孢桿菌RNA酶抑制蛋白、PKA與AKAP、基於突變之RNA酶I片段的接頭/對接標籤模組、以及基於蛋白質突觸蛋白、突觸結合蛋白、突觸泡蛋白與SNAP25之相互作用的SNARE模組。

【1971】 實施例F71. 如實施例F1至F70中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽進一步在其N末端包含信號序列。

【1972】 實施例F72. 如實施例F1至F70中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽及/或該第二嵌合多肽在其N末端缺乏信號序列。

【1973】 實施例F73. 一種組合物，其包含如實施例F1至F72之多鏈嵌合多肽中的任一種。

【1974】 實施例F74. 如實施例F73之組合物，其中該組合物係醫藥組合物。

【1975】 實施例F75. 一種套組，其包含至少一次劑量的如實施例F73或F74之組合物。

【1976】 實施例F76. 一種編碼如實施例F1至F72中任一項之多鏈嵌合多肽中之任一種的核酸。

【1977】 實施例F77. 一種載體，其包含如實施例F76之核酸。

【1978】 實施例F78. 如實施例F77之載體，其中該載體係表現載體。

【1979】 實施例F79. 一種細胞，其包含如實施例F76之核酸或如實施例F77或F78之載體。

【1980】 實施例F80. 一種製造多鏈嵌合多肽之方法，該方法包含：

在足以引起該多鏈嵌合多肽製造之條件下，在培養基中培養如實施

例F79之細胞；及

自該細胞及/或該培養基回收該多鏈嵌合多肽。

【1981】 實施例F81. 一種由如實施例F80之方法製造的多鏈嵌合多肽。

【序列表】

<110> 美商HCW生物公司(HCW BIOLOGICS, INC.)

<120> 多鏈嵌合多肽及其用途

<130> 47039-0005TW1

<140>
<141>

<150> 62/881,088
<151> 2019-07-31

<150> 62/817,241
<151> 2019-03-12

<150> 62/817,230
<151> 2019-03-12

<150> 62/816,683
<151> 2019-03-11

<150> 62/749,506
<151> 2018-10-23

<150> 62/749,007
<151> 2018-10-22

<150> 62/746,832
<151> 2018-10-17

<150> 62/725,043
<151> 2018-08-30

<150> 62/725,010
<151> 2018-08-30

<150> 62/724,969
<151> 2018-08-30

<160> 226

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「組織因子」

<400> 1
Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser
1 5 10 15

Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln
20 25 30

Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys
35 40 45

Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val
50 55 60

Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala
65 70 75 80

Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn
85 90 95

Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr
100 105 110

Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu
115 120 125

Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg
130 135 140

Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser
145 150 155 160

Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu
165 170 175

Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val
180 185 190

Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu
195 200 205

Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu
210 215

<210> 2
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「組織因子」

<400> 2
agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa 60

accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc 120

aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc 180

gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc 240

ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc gagcctttat acgagaacag ccccgaattt 300

acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc 360

acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag cggactttag tgcggcggaa caacaccttt 420

ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc 480

tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat 540

aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg 600

aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg ggccaagaaa agggcgagtt ccgggag 657

<210> 3
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「組織因子」

<400> 3
Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser
1 5 10 15

Thr Asn Phe Ala Thr Ala Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln
20 25 30

Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys
35 40 45

Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Ala Leu Thr Asp Glu Ile Val
50 55 60

Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala
65 70 75 80

Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn
85 90 95

Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr
100 105 110

Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu
115 120 125

Asp Glu Arg Thr Leu Val Ala Arg Asn Asn Thr Ala Leu Ser Leu Arg
130 135 140

Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser
145 150 155 160

Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu
165 170 175

Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val

180 185 190

Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu
195 200 205

Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu
210 215

<210> 4
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「組織因子」

<400> 4
Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser
1 5 10 15

Thr Asn Phe Ala Thr Ala Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln
20 25 30

Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Ala Lys Ser Lys
35 40 45

Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Ala Leu Thr Asp Glu Ile Val
50 55 60

Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala
65 70 75 80

Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Ala Glu Asn
85 90 95

Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr
100 105 110

Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu

115 120 125

Asp Glu Arg Thr Leu Val Ala Arg Asn Asn Thr Ala Leu Ser Leu Arg
130 135 140

Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser
145 150 155 160

Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu
165 170 175

Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val
180 185 190

Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu
195 200 205

Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu
210 215

<210> 5
<211> 223
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> source
<223> /註釋=「組織因子」

<400> 5
Ala Gly Ile Pro Glu Lys Ala Phe Asn Leu Thr Trp Ile Ser Thr Asp
1 5 10 15

Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Gln Pro Lys Pro Thr Asn Tyr Thr Tyr
20 25 30

Thr Val Gln Ile Ser Asp Arg Ser Arg Asn Trp Lys Asn Lys Cys Phe
35 40 45

Ser Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp

50 55 60

Val Thr Trp Ala Tyr Glu Ala Lys Val Leu Ser Val Pro Arg Arg Asn
65 70 75 80

Ser Val His Gly Asp Gly Asp Gln Leu Val Ile His Gly Glu Glu Pro
85 90 95

Pro Phe Thr Asn Ala Pro Lys Phe Leu Pro Tyr Arg Asp Thr Asn Leu
100 105 110

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

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

Leu Thr Leu Arg Gln Val Phe Gly Lys Asp Leu Gly Tyr Ile Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Arg Lys Gly Ser Ser Thr Gly Lys Lys Thr Asn Ile Thr Asn Thr
165 170 175

Asn Glu Phe Ser Ile Asp Val Glu Glu Gly Val Ser Tyr Cys Phe Phe
180 185 190

Val Gln Ala Met Ile Phe Ser Arg Lys Thr Asn Gln Asn Ser Pro Gly
195 200 205

Ser Ser Thr Val Cys Thr Glu Gln Trp Lys Ser Phe Leu Gly Glu
210 215 220

<210> 6
<211> 224
<212> PRT
<213> 房頂鼠

<220>
<221> source

<223> /註釋=「組織因子」

<400> 6

```
Ala Gly Thr Pro Pro Gly Lys Ala Phe Asn Leu Thr Trp Ile Ser Thr
1               5                  10                  15

Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Gln Pro Lys Pro Thr Asn Tyr Thr
            20                  25                  30

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Asp Arg Ser Arg Asn Trp Lys Tyr Lys Cys
        35                  40                  45

Thr Gly Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
    50                  55                  60

Asp Val Asn Trp Thr Tyr Glu Ala Arg Val Leu Ser Val Pro Trp Arg
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr His Gly Lys Glu Thr Leu Phe Gly Thr His Gly Glu Glu
                85                  90                  95

Pro Pro Phe Thr Asn Ala Arg Lys Phe Leu Pro Tyr Arg Asp Thr Lys
            100                 105                 110

Ile Gly Gln Pro Val Ile Gln Lys Tyr Glu Gln Gly Gly Thr Lys Leu
        115                 120                 125

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

Phe Leu Thr Leu Arg Gln Val Phe Gly Asn Asp Leu Gly Tyr Ile Leu
145                 150                 155                 160

Thr Tyr Arg Lys Asp Ser Ser Thr Gly Arg Lys Thr Asn Thr Thr His
                165                 170                 175

Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Glu Lys Gly Val Ser Tyr Cys Phe
            180                 185                 190
```

Phe Ala Gln Ala Val Ile Phe Ser Arg Lys Thr Asn His Lys Ser Pro
195 200 205

Glu Ser Ile Thr Lys Cys Thr Glu Gln Trp Lys Ser Val Leu Gly Glu
210 215 220

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成連接子序列」

<400> 7
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 8
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成連接子序列」

<400> 8
ggcggtggag gatccggagg aggtggctcc ggcggcggag gatct 45

<210> 9
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-2」

<400> 9
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 10
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-3」

<400> 10
Ala Pro Met Thr Gln Thr Thr Pro Leu Lys Thr Ser Trp Val Asn Cys
1 5 10 15

Ser Asn Met Ile Asp Glu Ile Ile Thr His Leu Lys Gln Pro Pro Leu
20 25 30

Pro Leu Leu Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gly Glu Asp Gln Asp Ile Leu
35 40 45

Met Glu Asn Asn Leu Arg Arg Pro Asn Leu Glu Ala Phe Asn Arg Ala
50 55 60

Val Lys Ser Leu Gln Asn Ala Ser Ala Ile Glu Ser Ile Leu Lys Asn
65 70 75 80

Leu Leu Pro Cys Leu Pro Leu Ala Thr Ala Ala Pro Thr Arg His Pro
85 90 95

Ile His Ile Lys Asp Gly Asp Trp Asn Glu Phe Arg Arg Lys Leu Thr
100 105 110

Phe Tyr Leu Lys Thr Leu Glu Asn Ala Gln Ala Gln Gln Thr Thr Leu
115 120 125

Ser Leu Ala Ile Phe
130

<210> 11
<211> 152
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-7」

<400> 11
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His
145 150

<210> 12
<211> 79
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-8」

<400> 12
Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys
1 5 10 15

Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu
20 25 30

Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val
35 40 45

Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp
50 55 60

Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65 70 75

<210> 13
<211> 160
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-10」

<400> 13
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe
115 120 125

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp
130 135 140

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
145 150 155 160

<210> 14
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-15」

<400> 14
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

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

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 15
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-17」

<400> 15
Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
1 5 10 15

Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
20 25 30

Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
35 40 45

Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp
65 70 75 80

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
85 90 95

Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
100 105 110

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

His His Val Ala
130

<210> 16
<211> 157
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-18」

<400> 16
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 17
<211> 352
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「PDGF-DD」

<400> 17

```
Arg Asp Thr Ser Ala Thr Pro Gln Ser Ala Ser Ile Lys Ala Leu Arg
1               5                  10                  15

Asn Ala Asn Leu Arg Arg Asp Glu Ser Asn His Leu Thr Asp Leu Tyr
            20                  25                  30

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

Pro Arg Phe Pro Asn Ser Tyr Pro Arg Asn Leu Leu Leu Thr Trp Arg
    50                  55                  60

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

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

Glu Val Glu Asp Ile Ser Glu Thr Ser Thr Ile Ile Arg Gly Arg Trp
            100                 105                 110

Cys Gly His Lys Glu Val Pro Pro Arg Ile Lys Ser Arg Thr Asn Gln
        115                 120                 125

Ile Lys Ile Thr Phe Lys Ser Asp Asp Tyr Phe Val Ala Lys Pro Gly
    130                 135                 140

Phe Lys Ile Tyr Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala Ala Ala
145                 150                 155                 160

Ser Glu Thr Asn Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly Val Ser
                165                 170                 175
```

```
Tyr Asn Ser Pro Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp Ala Leu
            180                 185                 190

Asp Lys Lys Ile Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu Lys Tyr
        195                 200                 205

Phe Asn Pro Glu Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr Leu Asp
    210                 215                 220

Thr Pro Arg Tyr Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser Lys Val
225                 230                 235                 240

Asp Leu Asp Arg Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys Thr Pro
                245                 250                 255

Arg Asn Tyr Ser Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala Asn Val
            260                 265                 270

Val Phe Phe Pro Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly Asn Cys
        275                 280                 285

Gly Cys Gly Thr Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser Gly Lys
    290                 295                 300

Thr Val Lys Lys Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly His Ile
305                 310                 315                 320

Lys Arg Arg Gly Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile Gln Leu
                325                 330                 335

Asp His His Glu Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro Pro Arg
            340                 345                 350
```

<210> 18
<211> 248
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> source
<223> /註釋=「SCF」

<400> 18

```
Glu Gly Ile Cys Arg Asn Arg Val Thr Asn Asn Val Lys Asp Val Thr
1               5                  10                  15

Lys Leu Val Ala Asn Leu Pro Lys Asp Tyr Met Ile Thr Leu Lys Tyr
            20                  25                  30

Val Pro Gly Met Asp Val Leu Pro Ser His Cys Trp Ile Ser Glu Met
        35                  40                  45

Val Val Gln Leu Ser Asp Ser Leu Thr Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser
    50                  55                  60

Asn Ile Ser Glu Gly Leu Ser Asn Tyr Ser Ile Ile Asp Lys Leu Val
65                  70                  75                  80

Asn Ile Val Asp Asp Leu Val Glu Cys Val Lys Glu Asn Ser Ser Lys
                85                  90                  95

Asp Leu Lys Lys Ser Phe Lys Ser Pro Glu Pro Arg Leu Phe Thr Pro
            100                 105                 110

Glu Glu Phe Phe Arg Ile Phe Asn Arg Ser Ile Asp Ala Phe Lys Asp
        115                 120                 125

Phe Val Val Ala Ser Glu Thr Ser Asp Cys Val Val Ser Ser Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Pro Glu Lys Asp Ser Arg Val Ser Val Thr Lys Pro Phe Met Leu
145                 150                 155                 160

Pro Pro Val Ala Ala Ser Ser Leu Arg Asn Asp Ser Ser Ser Ser Asn
                165                 170                 175

Arg Lys Ala Lys Asn Pro Pro Gly Asp Ser Ser Leu His Trp Ala Ala
            180                 185                 190
```

Met Ala Leu Pro Ala Leu Phe Ser Leu Ile Ile Gly Phe Ala Phe Gly
195 200 205

Ala Leu Tyr Trp Lys Lys Arg Gln Pro Ser Leu Thr Arg Ala Val Glu
210 215 220

Asn Ile Gln Ile Asn Glu Glu Asp Asn Glu Ile Ser Met Leu Gln Glu
225 230 235 240

Lys Glu Arg Glu Phe Gln Glu Val
245

<210> 19
<211> 209
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「FLT3L」

<400> 19
Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro Leu
145 150 155 160

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Val Gly Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
165 170 175

Trp Cys Leu His Trp Gln Arg Thr Arg Arg Arg Thr Pro Arg Pro Gly
180 185 190

Glu Gln Val Pro Pro Val Pro Ser Pro Gln Asp Leu Leu Leu Val Glu
195 200 205

His

<210> 20
<211> 360
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「MICA」

<400> 20
Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

```
Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
        35                  40                  45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
    50                  55                  60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

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

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gln Thr Phe His
275 280 285

Val Ser Ala Val Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile Ile Ile Phe Tyr
290 295 300

Val Arg Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser Ala Ala Glu Gly Pro Glu Leu
305 310 315 320

Val Ser Leu Gln Val Leu Asp Gln His Pro Val Gly Thr Ser Asp His
325 330 335

Arg Asp Ala Thr Gln Leu Gly Phe Gln Pro Leu Met Ser Asp Leu Gly
340 345 350

Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala
355 360

<210> 21
<211> 361
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「MICB」

<400> 21
Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

```
Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
            20                  25                  30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
        35                  40                  45

Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
    50                  55                  60

Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65                  70                  75                  80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
                85                  90                  95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
            100                 105                 110

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

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr
    130                 135                 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145                 150                 155                 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
            180                 185                 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
        195                 200                 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
    210                 215                 220
```

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225 230 235 240

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
245 250 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
260 265 270

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp Phe
275 280 285

Pro Tyr Val Ser Ala Ala Met Pro Cys Phe Val Ile Ile Ile Ile Leu
290 295 300

Cys Val Pro Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser Ala Ala Glu Gly Pro Glu
305 310 315 320

Leu Val Ser Leu Gln Val Leu Asp Gln His Pro Val Gly Thr Gly Asp
325 330 335

His Arg Asp Ala Ala Gln Leu Gly Phe Gln Pro Leu Met Ser Ala Thr
340 345 350

Gly Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala
355 360

<210> 22
<211> 190
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「ULBP1」

<400> 22
Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro Lys
1 5 10 15

Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp Glu
20 25 30

Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala Phe
35 40 45

Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu Gln
50 55 60

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

Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly Ser
100 105 110

Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser Asn
115 120 125

Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr Glu
130 135 140

Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile Ser
145 150 155 160

Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp Glu
165 170 175

Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Gly
180 185 190

<210> 23
<211> 191
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「ULBP2」

<400> 23

```
Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1               5                  10                  15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
            20                  25                  30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
        35                  40                  45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
    50                  55                  60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65                  70                  75                  80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
        115                 120                 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
                165                 170                 175
```

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser
180 185 190

<210> 24
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「ULBP3」

<400> 24
Asp Ala His Ser Leu Trp Tyr Asn Phe Thr Ile Ile His Leu Pro Arg
1 5 10 15

His Gly Gln Gln Trp Cys Glu Val Gln Ser Gln Val Asp Gln Lys Asn
20 25 30

Phe Leu Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Asp Lys Val Leu Ser Met Gly His
35 40 45

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

Met Leu Arg Glu Val Gly Gln Arg Leu Arg Leu Glu Leu Ala Asp Thr
65 70 75 80

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

Met Ser Cys Glu Cys Glu Ala Asp Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Trp Gln
100 105 110

Phe Ser Phe Asp Gly Arg Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser Asn Asn Arg
115 120 125

Lys Trp Thr Val Val His Ala Gly Ala Arg Arg Met Lys Glu Lys Trp
130 135 140

Glu Lys Asp Ser Gly Leu Thr Thr Phe Phe Lys Met Val Ser Met Arg
145 150 155 160

Asp Cys Lys Ser Trp Leu Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Pro Thr Ala Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly
180 185

<210> 25
<211> 233
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「ULBP4」

<400> 25
His Ser Leu Cys Phe Asn Phe Thr Ile Lys Ser Leu Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Trp Cys Glu Ala Gln Val Phe Leu Asn Lys Asn Leu Phe Leu
20 25 30

Gln Tyr Asn Ser Asp Asn Asn Met Val Lys Pro Leu Gly Leu Leu Gly
35 40 45

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

Gly Glu Val Gly Arg Asp Leu Arg Met Leu Leu Cys Asp Ile Lys Pro
65 70 75 80

Gln Ile Lys Thr Ser Asp Pro Ser Thr Leu Gln Val Glu Met Phe Cys
85 90 95

Gln Arg Glu Ala Glu Arg Cys Thr Gly Ala Ser Trp Gln Phe Ala Thr
100 105 110

Asn Gly Glu Lys Ser Leu Leu Phe Asp Ala Met Asn Met Thr Trp Thr
115 120 125

Val Ile Asn His Glu Ala Ser Lys Ile Lys Glu Thr Trp Lys Lys Asp
130 135 140

Arg Gly Leu Glu Lys Tyr Phe Arg Lys Leu Ser Lys Gly Asp Cys Asp
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Glu Phe Leu Gly His Trp Glu Ala Met Pro Glu Pro
165 170 175

Thr Val Ser Pro Val Asn Ala Ser Asp Ile His Trp Ser Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Pro Asp Arg Trp Ile Ile Leu Gly Ala Phe Ile Leu Leu Val Leu
195 200 205

Met Gly Ile Val Leu Ile Cys Val Trp Trp Gln Asn Gly Glu Trp Gln
210 215 220

Ala Gly Leu Trp Pro Leu Arg Thr Ser
225 230

<210> 26
<211> 193
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「ULBP5」

<400> 26
Gly Leu Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Ser Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Ile Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Leu Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Asn Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Asp Met Thr Met Ser Phe His Tyr Ile
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Thr Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Pro Thr Met Ser Ser
180 185 190

Gly

<210> 27
<211> 193
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> source
<223> /註釋=「ULBP6」

<400> 27

```
Arg Arg Asp Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1               5                  10                  15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
            20                  25                  30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
        35                  40                  45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Met Ala Trp Lys Ala
    50                  55                  60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Trp Gln Phe Ser Ile Asp Gly Gln Thr Phe Leu Leu Phe Asp Ser
        115                 120                 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Asp Val Ala Met Ser Phe His Tyr Ile
145                 150                 155                 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
                165                 170                 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser
            180                 185                 190
```

Gly

<210> 28
<211> 65
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL15Rα」

<400> 28
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

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

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 29
<211> 195
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL15Rα」

<400> 29
attacatgcc cccctcccat gagcgtggag cacgccgaca tctgggtgaa gagctatagc 60

ctctacagcc gggagaggta tatctgtaac agcggcttca agaggaaggc cggcaccagc 120

agcctcaccg agtgcgtgct gaataaggct accaacgtgg ctcactggac aacaccctct 180

ttaaagtgca tccgg 195

<210> 30
<211> 342
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-15」

<400> 30
aactgggtga acgtcatcag cgatttaaag aagatcgaag atttaattca gtccatgcat 60

atcgacgcca ctttatacac agaatccgac gtgcaccccc cttgtaaggt gaccgccatg 120

aaatgttttt tactggagct gcaagttatc tctttagaga gcggagacgc tagcatccac 180

gacaccgtgg agaatttaat cattttagcc aataactctt tatccagcaa cggcaacgtg 240

acagagtccg gctgcaagga gtgcgaagag ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg 300

caatcctttg tgcacattgt ccagatgttc atcaatacct cc 342

<210> 31
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 31
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 32
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成寡核苷酸」

<400> 32
atgaaatggg tgacctttat ttctttactg ttcctcttta gcagcgccta ctcc 54

<210> 33
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成寡核苷酸」

<400> 33
atgaagtggg tcacatttat ctctttactg ttcctcttct ccagcgccta cagc 54

<210> 34
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成寡核苷酸」

<400> 34
atgaaatggg tgacctttat ttctttactg ttcctcttta gcagcgccta ctcc 54

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 35
Met Lys Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Phe Leu Gly Val Asn Cys
1 5 10 15

<210> 36

<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 36
Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15

Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30

Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Ser
35 40 45

Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly
50 55

<210> 37
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 37
Met Pro Asn His Gln Ser Gly Ser Pro Thr Gly Ser Ser Asp Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ser Gly Lys Lys Gln Arg Pro His Leu Ala Leu Arg Arg Lys Arg
20 25 30

Arg Arg Glu Met Arg Lys Ile Asn Arg Lys Val Arg Arg Met Asn Leu
35 40 45

Ala Pro Ile Lys Glu Lys Thr Ala Trp Gln His Leu Gln Ala Leu Ile
50 55 60

Ser Glu Ala Glu Glu Val Leu Lys Thr Ser Gln Thr Pro Gln Asn Ser
65 70 75 80

Leu Thr Leu Phe Leu Ala Leu Leu Ser Val Leu Gly Pro Pro Val Thr
85 90 95

Gly

<210> 38
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 38
Met Asp Ser Lys Gly Ser Ser Gln Lys Gly Ser Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Gly Val Val Ser
20 25 30

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成AviTag序列」

<400> 39
Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 40
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 40
Lys Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg
1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser Ser Ser Gly Ala Leu
20 25

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 41
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr
1 5

<210> 42
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 42
Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg
1 5 10

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 43
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 44
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 45
His His His His His
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 46
His His His His His His
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 47
His His His His His His His
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 48
His His His His His His His His
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 49
His His His His His His His His His
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 50
His His His His His His His His His His

1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 51
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 52
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 52
Thr Lys Glu Asn Pro Arg Ser Asn Gln Glu Glu Ser Tyr Asp Asp Asn
1 5 10 15

Glu Ser

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 53
Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser
1 5 10 15

<210> 54

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 54
Met Asp Glu Lys Thr Thr Gly Trp Arg Gly Gly His Val Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Ala Gly Glu Leu Glu Gln Leu Arg Ala Arg Leu Glu His His Pro
20 25 30

Gln Gly Gln Arg Glu Pro
35

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 55
Ser Leu Ala Glu Leu Leu Asn Ala Gly Leu Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 56
Thr Gln Asp Pro Ser Arg Val Gly
1 5

<210> 57

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 57
Pro Asp Arg Val Arg Ala Val Ser His Trp Ser Ser
1 5 10

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 58
Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
1 5

<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 59
Cys Cys Pro Gly Cys Cys
1 5

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 60
Glu Val His Thr Asn Gln Asp Pro Leu Asp
1 5 10

<210> 61
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 61
Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 62
Tyr Thr Asp Ile Glu Met Asn Arg Leu Gly Lys
1 5 10

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 63
Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 64
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成標籤序列」

<400> 64
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 65
<211> 471
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-18」

<400> 65
tacttcggca aactggaatc caagctgagc gtgatccgga atttaaacga ccaagttctg 60

tttatcgatc aaggtaaccg gcctctgttc gaggacatga ccgactccga ttgccgggac 120

aatgcccccc ggaccatctt cattatctcc atgtacaagg acagccagcc ccggggcatg 180

gctgtgacaa ttagcgtgaa gtgtgagaaa atcagcactt tatcttgtga gaacaagatc 240

atctccttta aggaaatgaa ccccccccgat aacatcaagg acaccaagtc cgatatcatc 300

ttcttccagc ggtccgtgcc cggtcacgat aacaagatgc agttcgaatc ctcctcctac 360

gagggctact ttttagcttg tgaaaaggag agggatttat tcaagctgat cctcaagaag 420

gaggacgagc tgggcgatcg ttccatcatg ttcaccgtcc aaaacgagga t 471

<210> 66
<211> 306
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-12β」

<400> 66
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

```
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
            20                  25                  30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
    50                  55                  60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65                  70                  75                  80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
                85                  90                  95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
            100                 105                 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145                 150                 155                 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
                165                 170                 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
            180                 185                 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205
```

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser
305

<210> 67
<211> 918
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-12β」

<400> 67
atttgggaac tgaagaagga cgtctacgtg gtcgaactgg actggtatcc cgatgctccc 60

ggcgaaatgg tggtgctcac ttgtgacacc cccgaagaag acggcatcac ttggaccctc 120

gatcagagca gcgaggtgct gggctccgga aagaccctca caatccaagt taaggagttc 180

ggagacgctg gccaatacac atgccacaag ggaggcgagg tgctcagcca ttccttatta 240

ttattacaca agaaggaaga cggaatctgg tccaccgaca ttttaaaaga tcagaaggag 300

cccaagaata agacctttt aaggtgtgag gccaaaaact acagcggtcg tttcacttgt 360

tggtggctga ccaccatttc caccgattta accttctccg tgaaaagcag ccggggaagc 420

tccgaccctc aaggtgtgac atgtggagcc gctaccctca gcgctgagag ggttcgtggc 480

gataacaagg aatacgagta cagcgtggag tgccaagaag atagcgcttg tcccgctgcc 540

gaagaatctt tacccattga ggtgatggtg gacgccgtgc acaaactcaa gtacgagaac 600

tacacctcct ccttctttat ccgggacatc attaagcccg atcctcctaa gaatttacag 660

ctgaagcctc tcaaaaatag ccggcaagtt gaggtctctt gggaatatcc cgacacttgg 720

agcacacccc acagctactt ctctttaacc ttttgtgtgc aagttcaagg taaaagcaag 780

cgggagaaga aagaccgggt gtttaccgac aaaaccagcg ccaccgtcat ctgtcggaag 840

aacgcctcca tcagcgtgag ggctcaagat cgttattact ccagcagctg gtccgagtgg 900

gccagcgtgc cttgttcc 918

<210> 68
<211> 197
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-12α」

<400> 68

Arg	Asn	Leu	Pro	Val	Ala	Thr	Pro	Asp	Pro	Gly	Met	Phe	Pro	Cys	Leu
1				5				10					15		

His	His	Ser	Gln	Asn	Leu	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Gln	Lys
		20					25					30			

Ala	Arg	Gln	Thr	Leu	Glu	Phe	Tyr	Pro	Cys	Thr	Ser	Glu	Glu	Ile	Asp
		35					40					45			

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

Pro	Leu	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Glu	Ser	Cys	Leu	Asn	Ser	Arg	Glu	Thr
65					70					75					80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

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

Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210> 69
<211> 591
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-12α」

<400> 69
cgtaacctcc ccgtggctac ccccgatccc ggaatgttcc cttgtttaca ccacagccag 60

aatttactga gggccgtgag caacatgctg cagaaagcta ggcagacttt agaatttac 120

ccttgcacca gcgaggagat cgaccatgaa gatatcacca aggacaagac atccaccgtg 180

gaggcttgtt tacctctgga gctgacaaag aacgagtctt gtctcaactc tcgtgaaacc 240

agcttcatca caaatggctc ttgtttagct tcccggaaga cctcctttat gatggcttta 300

tgcctcagct ccatctacga ggatttaaag atgtaccaag tggagttcaa gaccatgaac 360

gccaagctgc tcatggaccc taaacggcag atctttttag accagaacat gctggctgtg 420

attgatgagc tgatgcaagc tttaaacttc aactccgaga ccgtccctca gaagtcctcc 480

ctcgaggagc ccgattttta caagacaaag atcaaactgt gcattttact ccacgccttt 540

aggatccggg ccgtgaccat tgaccgggtc atgagctatt taaacgccag c 591

<210> 70
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 70
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp Ser Gly Thr
145 150 155 160

Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe
165 170 175

Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr
180 185 190

Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr
195 200 205

Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val
210 215 220

Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val
225 230 235 240

Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu
245 250 255

Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser
260 265 270

Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg
275 280 285

Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe
290 295 300

Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser
305 310 315 320

Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val
325 330 335

Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser
340 345 350

Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly
355 360 365

Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp
370 375 380

Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr
385 390 395 400

Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met
405 410 415

Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp
420 425 430

Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn
435 440 445

Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys
450 455 460

Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val
465 470 475 480

His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
485 490

<210> 71
<211> 1470

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 71
tacttcggca aactggaatc caagctgagc gtgatccgga atttaaacga ccaagttctg 60

tttatcgatc aaggtaaccg gcctctgttc gaggacatga ccgactccga ttgccgggac 120

aatgcccccc ggaccatctt cattatctcc atgtacaagg acagccagcc ccggggcatg 180

gctgtgacaa ttagcgtgaa gtgtgagaaa atcagcactt tatcttgtga gaacaagatc 240

atctccttta aggaaatgaa cccccccgat aacatcaagg acaccaagtc cgatatcatc 300

ttcttccagc ggtccgtgcc cggtcacgat aacaagatgc agttcgaatc ctcctcctac 360

gagggctact ttttagcttg tgaaaaggag agggatttat tcaagctgat cctcaagaag 420

gaggacgagc tgggcgatcg ttccatcatg ttcaccgtcc aaaacgagga tagcggcaca 480

accaacacag tcgctgccta taacctcact tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc 540

gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc 600

gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc 660

gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg 720

gagagcactg gttccgctgg cgagccttta tacgagaaca gccccgaatt taccccttac 780

ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg 840

aatgtgacag tggaggacga gcggacttta gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc 900

cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc 960

ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa 1020

aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc 1080

gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac 1140

gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact 1200

ttatacacag aatccgacgt gcacccctct tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta 1260

ctggagctgc aagttatctc tttagagagc ggagacgcta gcatccacga caccgtggag 1320

aatttaatca ttttagccaa taactcttta tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc 1380

tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg 1440

cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1470

<210> 72
<211> 508
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 72
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn
20 25 30

Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe
35 40 45

Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile
50 55 60

Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val
65 70 75 80

Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn
85 90 95

Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp
100 105 110

Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp
115 120 125

```
Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala
    130                 135                 140

Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp
145                 150                 155                 160

Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
        195                 200                 205

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
    210                 215                 220

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

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
                245                 250                 255

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
            260                 265                 270

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
        275                 280                 285

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
    290                 295                 300

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
305                 310                 315                 320

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
```

325 330 335

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
340 345 350

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
355 360 365

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
370 375 380

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
385 390 395 400

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
405 410 415

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
420 425 430

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
435 440 445

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
450 455 460

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
465 470 475 480

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
485 490 495

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500 505

<210> 73
<211> 1524
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 73
atgaagtggg tcacatttat ctctttactg ttcctcttct ccagcgccta cagctacttc 60

ggcaaactgg aatccaagct gagcgtgatc cggaatttaa acgaccaagt tctgtttatc 120

gatcaaggta accggcctct gttcgaggac atgaccgact ccgattgccg ggacaatgcc 180

ccccggacca tcttcattat ctccatgtac aaggacagcc agccccgggg catggctgtg 240

acaattagcg tgaagtgtga gaaaatcagc actttatctt gtgagaacaa gatcatctcc 300

tttaaggaaa tgaaccccccc cgataacatc aaggacacca agtccgatat catcttcttc 360

cagcggtccg tgcccggtca cgataacaag atgcagttcg aatcctcctc ctacgagggc 420

tacttttag cttgtgaaaa ggagagggat ttattcaagc tgatcctcaa gaaggaggac 480

gagctgggcg atcgttccat catgttcacc gtccaaaacg aggatagcgg cacaaccaac 540

acagtcgctg cctataacct cacttggaag agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg 600

gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg 660

aagtccaaat gtttctatac caccgacacc gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa 720

gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc 780

actggttccg ctggcgagcc tttatacgag aacagccccg aatttacccc ttacctcgag 840

accaatttag gacagcccac catccaaagc tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg 900

acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg cggaacaaca cctttctcag cctccgggat 960

gtgttcggca aagatttaat ctacacactg tattactgga agtcctcttc ctccggcaag 1020

aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac 1080

tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc 1140

cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc 1200

agcgatttaa agaagatcga agatttaatt cagtccatgc atatcgacgc cactttatac 1260

acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag 1320

ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta 1380

atcattttag ccaataactc tttatccagc aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag 1440

gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt 1500

gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1524

<210> 74
<211> 583
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 74

```
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1               5                  10                  15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
            20                  25                  30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
    50                  55                  60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65                  70                  75                  80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
                85                  90                  95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
            100                 105                 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
        115                 120                 125
```

```
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
    130                 135                 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145                 150                 155                 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
                165                 170                 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
            180                 185                 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
    210                 215                 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225                 230                 235                 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
        275                 280                 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320
```

Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys
325 330 335

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln
340 345 350

Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile
355 360 365

Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys
370 375 380

Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu
385 390 395 400

Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser
405 410 415

Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met
420 425 430

Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro
435 440 445

Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu
450 455 460

Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser
465 470 475 480

Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile
485 490 495

Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met
500 505 510

Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu
515 520 525

His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg
530 535 540

Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu
545 550 555 560

Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr
565 570 575

Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
580

<210> 75
<211> 1749
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 75
atttgggaac tgaagaagga cgtctacgtg gtcgaactgg actggtatcc cgatgctccc 60

ggcgaaatgg tggtgctcac ttgtgacacc cccgaagaag acggcatcac ttggaccctc 120

gatcagagca gcgaggtgct gggctccgga aagaccctca caatccaagt taaggagttc 180

ggagacgctg gccaatacac atgccacaag ggaggcgagg tgctcagcca ttccttatta 240

ttattacaca agaaggaaga cggaatctgg tccaccgaca ttttaaaaga tcagaaggag 300

cccaagaata agacctttt aaggtgtgag gccaaaaact acagcggtcg tttcacttgt 360

tggtggctga ccaccatttc caccgattta accttctccg tgaaaagcag ccggggaagc 420

tccgaccctc aaggtgtgac atgtggagcc gctaccctca gcgctgagag ggttcgtggc 480

gataacaagg aatacgagta cagcgtggag tgccaagaag atagcgcttg tcccgctgcc 540

gaagaatctt tacccattga ggtgatggtg gacgccgtgc acaaactcaa gtacgagaac 600

tacacctcct ccttctttat ccgggacatc attaagcccg atcctcctaa gaatttacag 660

ctgaagcctc tcaaaaatag ccggcaagtt gaggtctctt gggaatatcc cgacacttgg 720

agcacacccc acagctactt ctctttaacc ttttgtgtgc aagttcaagg taaaagcaag 780

cgggagaaga aagaccgggt gtttaccgac aaaaccagcg ccaccgtcat ctgtcggaag 840

aacgcctcca tcagcgtgag ggctcaagat cgttattact ccagcagctg gtccgagtgg 900

gccagcgtgc cttgttccgg cggtggagga tccggaggag gtggctccgg cggcggagga 960

tctcgtaacc tccccgtggc taccccccgat cccggaatgt tcccttgttt acaccacagc 1020

cagaatttac tgagggccgt gagcaacatg ctgcagaaag ctaggcagac tttagaattt 1080

taccccttgca ccagcgagga gatcgaccat gaagatatca ccaaggacaa gacatccacc 1140

gtggaggctt gtttacctct ggagctgaca aagaacgagt cttgtctcaa ctctcgtgaa 1200

accagcttca tcacaaatgg ctcttgttta gcttcccgga agacctcctt tatgatggct 1260

ttatgcctca gctccatcta cgaggattta aagatgtacc aagtggagtt caagaccatg 1320

aacgccaagc tgctcatgga ccctaaacgg cagatctttt tagaccagaa catgctggct 1380

gtgattgatg agctgatgca agctttaaac ttcaactccg agaccgtccc tcagaagtcc 1440

tccctcgagg agcccgattt ttacaagaca aagatcaaac tgtgcatttt actccacgcc 1500

tttaggatcc gggccgtgac cattgaccgg gtcatgagct atttaaacgc cagcattaca 1560

tgcccccctc ccatgagcgt ggagcacgcc gacatctggg tgaagagcta tagcctctac 1620

agccgggaga ggtatatctg taacagcggc ttcaagagga aggccggcac cagcagcctc 1680

accgagtgcg tgctgaataa ggctaccaac gtggctcact ggacaacacc ctctttaaag 1740

tgcatccgg 1749

<210> 76
<211> 601
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 76
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp
20 25 30

Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr
35 40 45

Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val
50 55 60

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

Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser
85 90 95

Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile
100 105 110

Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu
115 120 125

Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
130 135 140

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

Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val
165 170 175

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp
180 185 190

Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val
195 200 205

```
Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe
    210                 215                 220

Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys
225                 230                 235                 240

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

Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln
            260                 265                 270

Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp
        275                 280                 285

Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val
    290                 295                 300

Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser
305                 310                 315                 320

Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                325                 330                 335

Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe
            340                 345                 350

Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met
        355                 360                 365

Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu
    370                 375                 380

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu
385                 390                 395                 400

Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser
```

405 410 415

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys
420 425 430

Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
435 440 445

Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met
450 455 460

Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile
465 470 475 480

Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln
485 490 495

Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu
500 505 510

Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg
515 520 525

Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser
530 535 540

Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg
545 550 555 560

Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser
565 570 575

Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp
580 585 590

Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
595 600

<210> 77
<211> 1803
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s序列」

<400> 77
atgaaatggg tgacctttat ttctttactg ttcctcttta gcagcgccta ctccatttgg 60

gaactgaaga aggacgtcta cgtggtcgaa ctggactggt atcccgatgc tcccggcgaa 120

atggtggtgc tcacttgtga cacccccgaa gaagacggca tcacttggac cctcgatcag 180

agcagcgagg tgctgggctc cggaaagacc ctcacaatcc aagttaagga gttcggagac 240

gctggccaat acacatgcca caagggaggc gaggtgctca gccattcctt attattatta 300

cacaagaagg aagacggaat ctggtccacc gacattttaa aagatcagaa ggagcccaag 360

aataagacct ttttaaggtg tgaggccaaa aactacagcg gtcgtttcac ttgttggtgg 420

ctgaccacca tttccaccga tttaaccttc tccgtgaaaa gcagccgggg aagctccgac 480

cctcaaggtg tgacatgtgg agccgctacc ctcagcgctg agagggttcg tggcgataac 540

aaggaatacg agtacagcgt ggagtgccaa gaagatagcg cttgtcccgc tgccgaagaa 600

tctttaccca ttgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaaac tcaagtacga gaactacacc 660

tcctccttct ttatccggga catcattaag cccgatcctc ctaagaattt acagctgaag 720

cctctcaaaa atagccggca agttgaggtc tcttgggaat atcccgacac ttggagcaca 780

ccccacagct acttctcttt aacctttttgt gtgcaagttc aaggtaaaag caagcgggag 840

aagaaagacc gggtgtttac cgacaaaacc agcgccaccg tcatctgtcg gaagaacgcc 900

tccatcagcg tgagggctca agatcgttat tactccagca gctggtccga gtgggccagc 960

gtgccttgtt ccggcggtgg aggatccgga ggaggtggct ccggcggcgg aggatctcgt 1020

aacctccccg tggctacccc cgatcccgga atgttccctt gtttacacca cagccagaat 1080

ttactgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaagctaggc agactttaga attttaccct 1140

tgcaccagcg aggagatcga ccatgaagat atcaccaagg acaagacatc caccgtggag 1200

gcttgtttac ctctggagct gacaaagaac gagtcttgtc tcaactctcg tgaaaccagc 1260

ttcatcacaa atggctcttg tttagcttcc cggaagacct cctttatgat ggctttatgc 1320

ctcagctcca tctacgagga tttaaagatg taccaagtgg agttcaagac catgaacgcc 1380

aagctgctca tggaccctaa acggcagatc tttttagacc agaacatgct ggctgtgatt 1440

gatgagctga tgcaagcttt aaacttcaac tccgagaccg tccctcagaa gtcctccctc 1500

gaggagcccg atttttacaa gacaaagatc aaactgtgca ttttactcca cgcctttagg 1560

atccgggccg tgaccattga ccgggtcatg agctatttaa acgccagcat tacatgcccc 1620

cctcccatga gcgtggagca cgccgacatc tgggtgaaga gctatagcct ctacagccgg 1680

gagaggtata tctgtaacag cggcttcaag aggaaggccg gcaccagcag cctcaccgag 1740

tgcgtgctga ataaggctac caacgtggct cactggacaa caccctcttt aaagtgcatc 1800

cgg 1803

<210> 78
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-21」

<400> 78
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 79
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL7RA MCP插入序列」

<400> 79
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcc 399

<210> 80
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 80
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
130 135

<210> 81
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 81
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
130 135

<210> 82
<211> 408
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 82
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcacgatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgat 408

<210> 83
<211> 408
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 83
attcctcccc acgtgcagaa gagcgtgaat aatgacatga tcgtgaccga taacaatggc 60

gccgtgaaat ttccccagct gtgcaaattc tgcgatgtga ggttttccac ctgcgacaac 120

cagaagtcct gtatgagcaa ctgcacaatc acctccatct gtgagaagcc tcaggaggtg 180

tgcgtggctg tctggcggaa gaatgacgag aatatcaccc tggaaaccgt ctgccacgat 240

cccaagctgc cctaccacga tttcatcctg gaagacgccg ccagccctaa gtgcatcatg 300

aaagagaaaa agaagcctgg cgagaccttt ttcatgtgct cctgcagcag cgacgaatgc 360

aacgacaata tcatctttag cgaggaatac aataccagca accccgac 408

<210> 84
<211> 960
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 84
aactgggtga atgtgatcag cgacctgaag aagatcgagg atctgatcca gagcatgcac 60

attgatgcca ccctgtacac agaatctgat gtgcacccta tcccccccca tgtgcaaaag 120

agcgtgaaca acgatatgat cgtgaccgac aacaacggcg ccgtgaagtt tccccagctc 180

tgcaagttct gcgatgtcag gttcagcacc tgcgataatc agaagtcctg catgtccaac 240

tgcacgatca cctccatctg cgagaagccc caagaagtgt gcgtggccgt gtggcggaaa 300

aatgacgaga acatcaccct ggagaccgtg tgtcacgacc ccaagctccc ttatcacgac 360

ttcattctgg aggacgctgc ctcccccaaa tgcatcatga aggagaagaa gaagcccgga 420

gagaccttct ttatgtgttc ctgtagcagc gacgagtgta acgacaacat catcttcagc 480

gaagagtaca acaccagcaa ccctgatgga ggtggcggat ccggaggtgg aggttctggt 540

ggaggtggga gtattcctcc ccacgtgcag aagagcgtga ataatgacat gatcgtgacc 600

gataacaatg gcgccgtgaa atttccccag ctgtgcaaat tctgcgatgt gaggttttcc 660

acctgcgaca accagaagtc ctgtatgagc aactgcacaa tcacctccat ctgtgagaag 720

cctcaggagg tgtgcgtggc tgtctggcgg aagaatgacg agaatatcac cctggaaacc 780

gtctgccacg atcccaagct gccctaccac gatttcatcc tggaagacgc cgccagccct 840

aagtgcatca tgaaagagaa aaagaagcct ggcgagacct ttttcatgtg ctcctgcagc 900

agcgacgaat gcaacgacaa tatcatcttt agcgaggaat acaataccag caaccccgac 960

<210> 85
<211> 287
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「TGFRβRII」

<400> 85

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45
```

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145 150 155 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
165 170 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
275 280 285

<210> 86
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 86
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

```
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn
    130                 135                 140

Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro
145                 150                 155                 160

Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu
            180                 185                 190

Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val
        195                 200                 205

Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu
    210                 215                 220

Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val
                245                 250                 255

Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr
            260                 265                 270

Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu
        275                 280                 285

Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn
    290                 295                 300

Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe
305                 310                 315                 320
```

Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr
325 330 335

Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu
340 345 350

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
355 360 365

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
370 375 380

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
385 390 395 400

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
405 410 415

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
420 425 430

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
435 440 445

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
450 455 460

Thr Ser
465

<210> 87
<211> 1398
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 87

cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcct ccggcaccac caataccgtg 420

gccgcttata acctcacatg gaagagcacc aacttcaaga caattctgga atgggaaccc 480

aagcccgtca atcaagttta caccgtgcag atctccacca aatccggaga ctggaagagc 540

aagtgcttct acacaacaga caccgagtgt gatttaaccg acgaaatcgt caaggacgtc 600

aagcaaacct atctggctcg ggtcttttcc taccccgctg gcaatgtcga gtccaccggc 660

tccgctggcg agcctctcta cgagaattcc cccgaattca ccccttattt agagaccaat 720

ttaggccagc ctaccatcca gagcttcgag caagttggca ccaaggtgaa cgtcaccgtc 780

gaggatgaaa ggactttagt gcggcggaat aacacatttt tatccctccg ggatgtgttc 840

ggcaaagacc tcatctacac actgtactat tggaagtcca gctcctccgg caaaaagacc 900

gctaagacca acaccaacga gtttttaatt gacgtggaca aaggcgagaa ctactgcttc 960

agcgtgcaag ccgtgatccc ttctcgtacc gtcaaccgga agagcacaga ttcccccgtt 1020

gagtgcatgg gccaagaaaa gggcgagttc cgggagaact gggtgaacgt catcagcgat 1080

ttaaagaaga tcgaagattt aattcagtcc atgcatatcg acgccacttt atacacagaa 1140

tccgacgtgc acccctcttg taaggtgacc gccatgaaat gttttttact ggagctgcaa 1200

gttatctctt tagagagcgg agacgctagc atccacgaca ccgtggagaa tttaatcatt 1260

ttagccaata actctttatc cagcaacggc aacgtgacag agtccggctg caaggagtgc 1320

gaagagctgg aggagaagaa catcaaggag tttctgcaat cctttgtgca cattgtccag 1380

atgttcatca atacctcc 1398

<210> 88
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 88
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
20 25 30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
35 40 45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
50 55 60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65 70 75 80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
85 90 95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
100 105 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
115 120 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
130 135 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

```
Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp
                165                 170                 175

Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys
            180                 185                 190

Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys
        195                 200                 205

Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala
    210                 215                 220

Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala
225                 230                 235                 240

Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu
                245                 250                 255

Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr
            260                 265                 270

Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn
        275                 280                 285

Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys
305                 310                 315                 320

Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr
                325                 330                 335

Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys
            340                 345                 350

Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe
```

355 360 365

Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp
370 375 380

Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp
385 390 395 400

Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu
405 410 415

Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr
420 425 430

Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly
435 440 445

Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys
450 455 460

Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe
465 470 475 480

Ile Asn Thr Ser

<210> 89
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 89
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tcctccggca ccaccaatac cgtggccgct 480

tataacctca catggaagag caccaacttc aagacaattc tggaatggga acccaagccc 540

gtcaatcaag tttacaccgt gcagatctcc accaaatccg gagactggaa gagcaagtgc 600

ttctacacaa cagacaccga gtgtgattta accgacgaaa tcgtcaagga cgtcaagcaa 660

acctatctgg ctcgggtctt ttcctacccc gctggcaatg tcgagtccac cggctccgct 720

ggcgagcctc tctacgagaa ttcccccgaa ttcacccctt atttagagac caatttaggc 780

cagcctacca tccagagctt cgagcaagtt ggcaccaagg tgaacgtcac cgtcgaggat 840

gaaaggactt tagtgcggcg gaataacaca tttttatccc tccgggatgt gttcggcaaa 900

gacctcatct acacactgta ctattggaag tccagctcct ccggcaaaaa gaccgctaag 960

accaacacca acgagttttt aattgacgtg gacaaaggcg agaactactg cttcagcgtg 1020

caagccgtga tcccttctcg taccgtcaac cggaagagca cagattcccc cgttgagtgc 1080

atgggccaag aaaagggcga gttccgggag aactgggtga acgtcatcag cgatttaaag 1140

aagatcgaag atttaattca gtccatgcat atcgacgcca ctttatacac agaatccgac 1200

gtgcaccccc cttgtaaggt gaccgccatg aaatgttttt tactggagct gcaagttatc 1260

tctttagaga gcggagacgc tagcatccac gacaccgtgg agaatttaat cattttagcc 1320

aataactctt tatccagcaa cggcaacgtg acagagtccg gctgcaagga gtgcgaagag 1380

ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg caatcctttg tgcacattgt ccagatgttc 1440

atcaatacct cc 1452

<210> 90
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 90

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175
```

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
275 280 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
290 295 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305 310 315 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

<210> 91
<211> 1056
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 91
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcacgatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgcaca 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga catcacgtgt cctcctccta tgtccgtgga acacgcagac 900

atctgggtca agagctacag cttgtactcc agggagcggt acatttgtaa ctctggtttc 960

aagcgtaaag ccggcacgtc cagcctgacg gagtgcgtgt tgaacaaggc cacgaatgtc 1020

gcccactgga caacccccag tctcaaatgt attaga 1056

<210> 92
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 92

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
```

195 200 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
210 215 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225 230 235 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
245 250 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
260 265 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
275 280 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305 310 315 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
325 330 335

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
340 345 350

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
355 360 365

Ile Arg
370

<210> 93
<211> 1110
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-TGFR序列」

<400> 93
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcac gatcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg cacaatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacatcac gtgtcctcct cctatgtccg tggaacacgc agacatctgg 960

gtcaagagct acagcttgta ctccagggag cggtacattt gtaactctgg tttcaagcgt 1020

aaagccggca cgtccagcct gacggagtgc gtgttgaaca aggccacgaa tgtcgcccac 1080

tggacaaccc ccagtctcaa atgtattaga 1110

<210> 94
<211> 399
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「IL-21」

<400> 94
caaggtcaag atcgccacat gattagaatg cgtcaactta tagatattgt tgatcagctg 60

aaaaattatg tgaatgactt ggtccctgaa tttctgccag ctccagaaga tgtagagaca 120

aactgtgagt ggtcagcttt ttcctgtttt cagaaggccc aactaaagtc agcaaataca 180

ggaaacaatg aaaggataat caatgtatca attaaaaagc tgaagaggaa accaccttcc 240

acaaatgcag ggagaagaca gaaacacaga ctaacatgcc cttcatgtga ttcttatgag 300

aaaaaaccac ccaaagaatt cctagaaaga ttcaaatcac ttctccaaaa gatgattcat 360

cagcatctgt cctctagaac acacggaagt gaagattcc 399

<210> 95
<211> 456
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-7序列」

<400> 95
gattgtgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaat ggtcagcatc 60

gatcaattat tggacagcat gaaagaaatt ggtagcaatt gcctgaataa tgaatttaac 120

ttttttaaaa gacatatctg tgatgctaat aaggaaggta tgtttttatt ccgtgctgct 180

cgcaagttga ggcaatttct taaaatgaat agcactggtg attttgatct ccacttatta 240

aaagtttcag aaggcacaac aatactgttg aactgcactg gccaggttaa aggaagaaaa 300

ccagctgccc tgggtgaagc ccaaccaaca aagagtttgg aagaaaataa atctttaaag 360

gaacagaaaa aactgaatga cttgtgtttc ctaaagagac tattacaaga gataaaaact 420

tgttggaata aaattttgat gggcactaaa gaacac 456

<210> 96
<211> 466

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 96

```
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1               5                  10                  15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
            20                  25                  30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
        35                  40                  45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
    50                  55                  60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65                  70                  75                  80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
                85                  90                  95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
            100                 105                 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn
    130                 135                 140

Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro
145                 150                 155                 160

Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly
                165                 170                 175
```

```
Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu
            180                 185                 190

Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val
        195                 200                 205

Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu
    210                 215                 220

Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val
                245                 250                 255

Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr
            260                 265                 270

Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu
        275                 280                 285

Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn
    290                 295                 300

Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe
305                 310                 315                 320

Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr
                325                 330                 335

Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu
            340                 345                 350

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
        355                 360                 365
```

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
370 375 380

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
385 390 395 400

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
405 410 415

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
420 425 430

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
435 440 445

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
450 455 460

Thr Ser
465

<210> 97
<211> 1398
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 97
caaggtcaag atcgccacat gattagaatg cgtcaactta tagatattgt tgatcagctg 60

aaaaattatg tgaatgactt ggtccctgaa tttctgccag ctccagaaga tgtagagaca 120

aactgtgagt ggtcagcttt ttcctgtttt cagaaggccc aactaaagtc agcaaataca 180

ggaaacaatg aaaggataat caatgtatca attaaaaagc tgaagaggaa accaccttcc 240

acaaatgcag ggagaagaca gaaacacaga ctaacatgcc cttcatgtga ttcttatgag 300

aaaaaaccac ccaaagaatt cctagaaaga ttcaaatcac ttctccaaaa gatgattcat 360

cagcatctgt cctctagaac acacggaagt gaagattcct caggcactac aaatactgtg 420

gcagcatata atttaacttg gaaatcaact aatttcaaga caattttgga gtgggaaccc 480

aaacccgtca atcaagtcta cactgttcaa ataagcacta agtcaggaga ttggaaaagc 540

aaatgctttt acacaacaga cacagagtgt gacctcaccg acgagattgt gaaggatgtg 600

aagcagacgt acttggcacg ggtcttctcc tacccggcag ggaatgtgga gagcaccggt 660

tctgctgggg agcctctgta tgagaactcc ccagagttca caccttacct ggagacaaac 720

ctcggacagc caacaattca gagttttgaa caggtgggaa caaaagtgaa tgtgaccgta 780

gaagatgaac ggactttagt cagaaggaac aacactttcc taagcctccg ggatgttttt 840

ggcaaggact taatttatac actttattat tggaaatctt caagttcagg aaagaaaaca 900

gccaaaacaa acactaatga gtttttgatt gatgtggata aaggagaaaa ctactgtttc 960

agtgttcaag cagtgattcc ctcccgaaca gttaaccgga agagtacaga cagcccggta 1020

gagtgtatgg gccaggagaa aggggaattc agagaaaact gggtgaacgt catcagcgat 1080

ttaaagaaga tcgaagattt aattcagtcc atgcatatcg acgccacttt atacacagaa 1140

tccgacgtgc acccctcttg taaggtgacc gccatgaaat gttttttact ggagctgcaa 1200

gttatctctt tagagagcgg agacgctagc atccacgaca ccgtggagaa tttaatcatt 1260

ttagccaata actctttatc cagcaacggc aacgtgacag agtccggctg caaggagtgc 1320

gaagagctgg aggagaagaa catcaaggag tttctgcaat cctttgtgca cattgtccag 1380

atgttcatca atacctcc 1398

<210> 98
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 98
Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

```
Ala Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
            20                  25                  30

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
        35                  40                  45

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
    50                  55                  60

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
65                  70                  75                  80

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro
                85                  90                  95

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
            100                 105                 110

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
    130                 135                 140

His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr
145                 150                 155                 160

Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp
        195                 200                 205

Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg
```

210 215 220

Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly
225 230 235 240

Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr
245 250 255

Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys
260 265 270

Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn
275 280 285

Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr
290 295 300

Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr
305 310 315 320

Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys
325 330 335

Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser
340 345 350

Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg
355 360 365

Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
370 375 380

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
385 390 395 400

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
405 410 415

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
420 425 430

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
435 440 445

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
450 455 460

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
465 470 475 480

Asn Thr Ser

<210> 99
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 99
atgggagtga aagttctttt tgcccttatt tgtattgctg tggccgaggc ccaaggtcaa 60

gatcgccaca tgattagaat gcgtcaactt atagatattg ttgatcagct gaaaaattat 120

gtgaatgact tggtccctga atttctgcca gctccagaag atgtagagac aaactgtgag 180

tggtcagctt tttcctgttt tcagaaggcc caactaaagt cagcaaatac aggaaacaat 240

gaaaggataa tcaatgtatc aattaaaaag ctgaagagga aaccaccttc cacaaatgca 300

gggagaagac agaaacacag actaacatgc ccttcatgtg attcttatga gaaaaaacca 360

cccaaagaat tcctagaaag attcaaatca cttctccaaa agatgattca tcagcatctg 420

tcctctagaa cacacggaag tgaagattcc tcaggcacta caaatactgt ggcagcatat 480

aatttaactt ggaaatcaac taatttcaag acaattttgg agtgggaacc caaacccgtc 540

aatcaagtct acactgttca ataaagcact aagtcaggag attggaaaag caaatgcttt 600

tacacaacag acacagagtg tgacctcacc gacgagattg tgaaggatgt gaagcagacg 660

tacttggcac gggtcttctc ctacccggca gggaatgtgg agagcaccgg ttctgctggg 720

gagcctctgt atgagaactc cccagagttc acaccttacc tggagacaaa cctcggacag 780

ccaacaattc agagttttga acaggtggga acaaaagtga atgtgaccgt agaagatgaa 840

cggactttag tcagaaggaa caacactttc ctaagcctcc gggatgtttt tggcaaggac 900

ttaatttata cactttatta ttggaaatct tcaagttcag gaaagaaaac agccaaaaca 960

aacactaatg agtttttgat tgatgtggat aaaggagaaa actactgttt cagtgttcaa 1020

gcagtgattc cctcccgaac agttaaccgg aagagtacag acagcccggt agagtgtatg 1080

ggccaggaga aaggggaatt cagagaaaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1140

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1200

caccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgttttttac tggagctgca agttatctct 1260

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1320

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1380

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1440

aatacctcc 1449

<210> 100
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 100

Asp	Cys	Asp	Ile	Glu	Gly	Lys	Asp	Gly	Lys	Gln	Tyr	Glu	Ser	Val	Leu
1				5				10				15			

Met	Val	Ser	Ile	Asp	Gln	Leu	Leu	Asp	Ser	Met	Lys	Glu	Ile	Gly	Ser
			20				25				30				

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser
145 150 155 160

Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg
165 170 175

Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser
180 185 190

Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp
195 200 205

Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
210 215

<210> 101
<211> 651

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 101
gattgtgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaat ggtcagcatc 60

gatcaattat tggacagcat gaaagaaatt ggtagcaatt gcctgaataa tgaatttaac 120

ttttttaaaa gacatatctg tgatgctaat aaggaaggta tgtttttatt ccgtgctgct 180

cgcaagttga ggcaatttct taaaatgaat agcactggtg attttgatct ccacttatta 240

aaagtttcag aaggcacaac aatactgttg aactgcactg gccaggttaa aggaagaaaa 300

ccagctgccc tgggtgaagc ccaaccaaca aagagtttgg aagaaaataa atctttaaag 360

gaacagaaaa aactgaatga cttgtgtttc ctaaagagac tattacaaga gataaaaact 420

tgttggaata aaattttgat gggcactaaa gaacacatca cgtgccctcc ccccatgtcc 480

gtggaacacg cagacatctg ggtcaagagc tacagcttgt actccaggga gcggtacatt 540

tgtaactctg gtttcaagcg taaagccggc acgtccagcc tgacggagtg cgtgttgaac 600

aaggccacga atgtcgccca ctggacaacc cccagtctca aatgcattag a 651

<210> 102
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 102
Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

Ala Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val
20 25 30

Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly

35 40 45

Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys
50 55 60

Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu
65 70 75 80

Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu
85 90 95

Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln
100 105 110

Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys
115 120 125

Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp
130 135 140

Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn
145 150 155 160

Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met
165 170 175

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

Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr
195 200 205

Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
210 215 220

Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
225 230

<210> 103
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21t15-7s序列」

<400> 103
atgggagtga aagttctttt tgcccttatt tgtattgctg tggccgaggc cgattgtgat 60

attgaaggta aagatggcaa acaatatgag agtgttctaa tggtcagcat cgatcaatta 120

ttggacagca tgaaagaaat tggtagcaat tgcctgaata atgaatttaa ctttttaaa 180

agacatatct gtgatgctaa taaggaaggt atgtttttat tccgtgctgc tcgcaagttg 240

aggcaatttc ttaaaatgaa tagcactggt gattttgatc tccacttatt aaaagtttca 300

gaaggcacaa caatactgtt gaactgcact ggccaggtta aaggaagaaa accagctgcc 360

ctgggtgaag cccaaccaac aaagagtttg gaagaaaata aatctttaaa ggaacagaaa 420

aaactgaatg acttgtgttt cctaaagaga ctattacaag agataaaaac ttgttggaat 480

aaaattttga tgggcactaa agaacacatc acgtgccctc cccccatgtc cgtggaacac 540

gcagacatct gggtcaagag ctacagcttg tactccaggg agcggtacat ttgtaactct 600

ggtttcaagc gtaaagccgg cacgtccagc ctgacggagt gcgtgttgaa caaggccacg 660

aatgtcgccc actggacaac ccccagtctc aaatgcatta ga 702

<210> 104
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 104
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

```
Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
            20                  25                  30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
        35                  40                  45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
    50                  55                  60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65                  70                  75                  80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
                85                  90                  95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
            100                 105                 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
        115                 120                 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
    130                 135                 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
            180                 185                 190

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
        195                 200                 205

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
    210                 215                 220
```

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
225 230 235 240

Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
245 250 255

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
260 265 270

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
275 280 285

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
290 295 300

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
305 310 315 320

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
325 330 335

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
340 345 350

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
355 360 365

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
370 375 380

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
385 390 395 400

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
405 410 415

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
420 425 430

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
435 440 445

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
450 455 460

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
465 470 475 480

Phe Ile Asn Thr Ser
485

<210> 105
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 105
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcatagcg gcacaaccaa cacagtcgct 480

gcctataacc tcacttggaa gagcaccaac ttcaaaacca tcctcgaatg ggaacccaaa 540

cccgttaacc aagtttacac cgtgcagatc agcaccaagt ccggcgactg gaagtccaaa 600

tgtttctata ccaccgacac cgagtgcgat ctcaccgatg agatcgtgaa agatgtgaaa 660

cagacctacc tcgcccgggt gtttagctac cccgccggca atgtggagag cactggttcc 720

gctggcgagc ctttatacga gaacagcccc gaatttaccc cttacctcga gaccaattta 780

ggacagccca ccatccaaag ctttgagcaa gttggcacaa aggtgaatgt gacagtggag 840

gacgagcgga ctttagtgcg gcggaacaac acctttctca gcctccggga tgtgttcggc 900

aaagatttaa tctacacact gtattactgg aagtcctctt cctccggcaa gaagacagct 960

aaaaccaaca caaacgagtt tttaatcgac gtggataaag gcgaaaacta ctgtttcagc 1020

gtgcaagctg tgatcccctc ccggaccgtg aataggaaaa gcaccgatag ccccgttgag 1080

tgcatgggcc aagaaaaggg cgagttccgg gagaactggg tgaacgtcat cagcgattta 1140

aagaagatcg aagatttaat tcagtccatg catatcgacg ccactttata cacagaatcc 1200

gacgtgcacc cctcttgtaa ggtgaccgcc atgaaatgtt ttttactgga gctgcaagtt 1260

atctctttag agagcggaga cgctagcatc cacgacaccg tggagaattt aatcatttta 1320

gccaataact ctttatccag caacggcaac gtgacagagt ccggctgcaa ggagtgcgaa 1380

gagctggagg agaagaacat caaggagttt ctgcaatcct ttgtgcacat tgtccagatg 1440

ttcatcaata cctcc 1455

<210> 106
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 106
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
20 25 30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile

35 40 45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
50 55 60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65 70 75 80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
85 90 95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
100 105 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
115 120 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
130 135 140

Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145 150 155 160

Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr
165 170 175

Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile
180 185 190

Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile
195 200 205

Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp
210 215 220

Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr
225 230 235 240

Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr
245 250 255

Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro
260 265 270

Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln
275 280 285

Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val
290 295 300

Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp
305 310 315 320

Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys
325 330 335

Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly
340 345 350

Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val
355 360 365

Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys
370 375 380

Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
385 390 395 400

Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
405 410 415

Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
420 425 430

Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile

435 440 445

His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
450 455 460

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
465 470 475 480

Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
485 490 495

Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500

<210> 107
<211> 1508
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 107
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat 540

aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt 600

aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc 660

tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc 720

tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc 780

gagcctttat acgagaacag ccccgaattt acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag 840

cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag 900

cggactttag tgcggcggaa caacaccttt ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat 960

ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc 1020

aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa 1080

gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg 1140

ggccaagaaa agggcgagtt ccgggagaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1200

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1260

cacccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgtttttttac tggagctgca agttatctct 1320

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1380

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1440

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1500

aatacctc 1508

<210> 108
<211> 198
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 108
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
130 135 140

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
145 150 155 160

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
165 170 175

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Cys Ile Arg
195

<210> 109
<211> 594
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 109
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcca ttacatgccc ccctcccatg 420

agcgtggagc acgccgacat ctgggtgaag agctatagcc tctacagccg ggagaggtat 480

atctgtaaca gcggcttcaa gaggaaggcc ggcaccagca gcctcaccga gtgcgtgctg 540

aataaggcta ccaacgtggc tcactggaca acaccctctt taaagtgcat ccgg 594

<210> 110
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 110
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
20 25 30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
35 40 45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
50 55 60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65 70 75 80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
85 90 95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
100 105 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
115 120 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
130 135 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145 150 155 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
165 170 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
180 185 190

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
195 200 205

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
210 215

<210> 111
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s序列」

<400> 111
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgg 648

<210> 112
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成CD16 LC序列」

<400> 112
Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
1 5 10 15

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

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

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
50 55 60

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His
100 105

<210> 113
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成CD16 LC序列」

<400> 113
tccgagctga cccaggaccc tgctgtgtcc gtggctctgg gccagaccgt gaggatcacc 60

tgccagggcg actccctgag gtcctactac gcctcctggt accagcagaa gcccggccag 120

gctcctgtgc tggtgatcta cggcaagaac aacaggccct ccggcatccc tgacaggttc 180

tccggatcct cctccggcaa caccgcctcc ctgaccatca caggcgctca ggccgaggac 240

gaggctgact actactgcaa ctccagggac tcctccggca accatgtggt gttcggcggc 300

ggcaccaagc tgaccgtggg ccat 324

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成CD16 HC序列」

<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Arg
115

<210> 115
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成CD16 HC序列」

<400> 115
gaggtgcagc tggtggagtc cggaggagga gtggtgaggc ctggaggctc cctgaggctg 60

agctgtgctg cctccggctt caccttcgac gactacggca tgtcctgggt gaggcaggct 120

cctggaaagg gcctggagtg ggtgtccggc atcaactgga acggcggatc caccggctac 180

gccgattccg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggcagg 300

tccctgctgt tcgactactg gggacagggc accctggtga ccgtgtccag g 351

<210> 116
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 116

```
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1               5                  10                  15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
            20                  25                  30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
        35                  40                  45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
    50                  55                  60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
                85                  90                  95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
            100                 105                 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
        115                 120                 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
    130                 135                 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp Ser Gly Thr
145                 150                 155                 160
```

```
Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe
                165                 170                 175

Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr
            180                 185                 190

Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr
        195                 200                 205

Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val
    210                 215                 220

Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val
225                 230                 235                 240

Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu
                245                 250                 255

Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser
            260                 265                 270

Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg
        275                 280                 285

Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe
    290                 295                 300

Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser
305                 310                 315                 320

Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val
                325                 330                 335

Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly
        355                 360                 365
```

Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp
370 375 380

Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr
385 390 395 400

Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met
405 410 415

Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp
420 425 430

Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn
435 440 445

Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys
450 455 460

Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val
465 470 475 480

His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
485 490

<210> 117
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 117
tacttcggca aactggaatc caagctgagc gtgatccgga atttaaacga ccaagttctg 60

tttatcgatc aaggtaaccg gcctctgttc gaggacatga ccgactccga ttgccgggac 120

aatgcccccc ggaccatctt cattatctcc atgtacaagg acagccagcc ccggggcatg 180

gctgtgacaa ttagcgtgaa gtgtgagaaa atcagcactt tatcttgtga gaacaagatc 240

atctccttta aggaaatgaa ccccccccgat aacatcaagg acaccaagtc cgatatcatc 300

ttcttccagc ggtccgtgcc cggtcacgat aacaagatgc agttcgaatc ctcctcctac 360

gagggctact ttttagcttg tgaaaaggag agggatttat tcaagctgat cctcaagaag 420

gaggacgagc tgggcgatcg ttccatcatg ttcaccgtcc aaaacgagga tagcggcaca 480

accaacacag tcgctgccta taacctcact tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc 540

gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc 600

gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc 660

gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg 720

gagagcactg gttccgctgg cgagccttta tacgagaaca gccccgaatt taccccttac 780

ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg 840

aatgtgacag tggaggacga gcggacttta gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc 900

cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc 960

ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa 1020

aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc 1080

gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac 1140

gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact 1200

ttatacacag aatccgacgt gcacccctct tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta 1260

ctggagctgc aagttatctc tttagagagc ggagacgcta gcatccacga caccgtggag 1320

aatttaatca ttttagccaa taactcttta tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc 1380

tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg 1440

cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1470

<210> 118
<211> 508
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 118

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn
            20                  25                  30

Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe
        35                  40                  45

Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile
    50                  55                  60

Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val
65                  70                  75                  80

Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn
                85                  90                  95

Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp
            100                 105                 110

Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp
        115                 120                 125

Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala
    130                 135                 140

Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp
145                 150                 155                 160

Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
```

180 185 190

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
195 200 205

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
210 215 220

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

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
245 250 255

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
260 265 270

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
275 280 285

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
290 295 300

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
305 310 315 320

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
325 330 335

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
340 345 350

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
355 360 365

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
370 375 380

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
385 390 395 400

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
405 410 415

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
420 425 430

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
435 440 445

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
450 455 460

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
465 470 475 480

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
485 490 495

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500 505

<210> 119
<211> 1524
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 119
atgaagtggg tcacatttat ctctttactg ttcctcttct ccagcgccta cagctacttc 60

ggcaaactgg aatccaagct gagcgtgatc cggaatttaa acgaccaagt tctgtttatc 120

gatcaaggta accggcctct gttcgaggac atgaccgact ccgattgccg ggacaatgcc 180

ccccggacca tcttcattat ctccatgtac aaggacagcc agccccgggg catggctgtg 240

acaattagcg tgaagtgtga gaaaatcagc actttatctt gtgagaacaa gatcatctcc 300

tttaaggaaa tgaacccccc cgataacatc aaggacacca agtccgatat catcttcttc 360

cagcggtccg tgcccggtca cgataacaag atgcagttcg aatcctcctc ctacgagggc 420

tacttttag cttgtgaaaa ggagagggat ttattcaagc tgatcctcaa gaaggaggac 480

gagctgggcg atcgttccat catgttcacc gtccaaaacg aggatagcgg cacaaccaac 540

acagtcgctg cctataacct cacttggaag agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg 600

gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg 660

aagtccaaat gtttctatac caccgacacc gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa 720

gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc 780

actggttccg ctggcgagcc tttatacgag aacagccccg aatttacccc ttacctcgag 840

accaatttag gacagcccac catccaaagc tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg 900

acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg cggaacaaca cctttctcag cctccgggat 960

gtgttcggca aagatttaat ctacacactg tattactgga agtcctcttc ctccggcaag 1020

aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac 1080

tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc 1140

cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc 1200

agcgatttaa agaagatcga agatttaatt cagtccatgc atatcgacgc cactttatac 1260

acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag 1320

ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta 1380

atcattttag ccaataactc tttatccagc aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag 1440

gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt 1500

gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1524

<210> 120
<211> 823
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 120

```
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1               5                  10                  15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
            20                  25                  30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
    50                  55                  60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65                  70                  75                  80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
                85                  90                  95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
            100                 105                 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145                 150                 155                 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
                165                 170                 175
```

```
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
            180                 185                 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
        195                 200                 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
    210                 215                 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225                 230                 235                 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
                245                 250                 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
            260                 265                 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
        275                 280                 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
    290                 295                 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys
                325                 330                 335

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln
            340                 345                 350

Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile
        355                 360                 365

Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys
    370                 375                 380
```

```
Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser
                405                 410                 415

Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met
            420                 425                 430

Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro
        435                 440                 445

Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu
    450                 455                 460

Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser
465                 470                 475                 480

Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile
                485                 490                 495

Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met
            500                 505                 510

Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu
        515                 520                 525

His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg
    530                 535                 540

Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu
545                 550                 555                 560

Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr
                565                 570                 575
```

```
Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val
            580                 585                 590

Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser
        595                 600                 605

Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    610                 615                 620

Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro
625                 630                 635                 640

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
                645                 650                 655

Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg
            660                 665                 670

Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
        675                 680                 685

Val Gly His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    690                 695                 700

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro
705                 710                 715                 720

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp
                725                 730                 735

Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
            740                 745                 750

Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp
        755                 760                 765

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
    770                 775                 780
```

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
785 790 795 800

Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
805 810 815

Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
820

<210> 121
<211> 2469
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 121
atttgggaac tgaagaagga cgtctacgtg gtcgaactgg actggtatcc cgatgctccc 60

ggcgaaatgg tggtgctcac ttgtgacacc cccgaagaag acggcatcac ttggaccctc 120

gatcagagca gcgaggtgct gggctccgga aagaccctca caatccaagt taaggagttc 180

ggagacgctg gccaatacac atgccacaag ggaggcgagg tgctcagcca ttccttatta 240

ttattacaca agaaggaaga cggaatctgg tccaccgaca ttttaaaaga tcagaaggag 300

cccaagaata agacctttt aaggtgtgag gccaaaaact acagcggtcg tttcacttgt 360

tggtggctga ccaccatttc caccgattta accttctccg tgaaaagcag ccggggaagc 420

tccgaccctc aaggtgtgac atgtggagcc gctaccctca gcgctgagag ggttcgtggc 480

gataacaagg aatacgagta cagcgtggag tgccaagaag atagcgcttg tcccgctgcc 540

gaagaatctt tacccattga ggtgatggtg gacgccgtgc acaaactcaa gtacgagaac 600

tacacctcct ccttctttat ccgggacatc attaagcccg atcctcctaa gaatttacag 660

ctgaagcctc tcaaaaatag ccggcaagtt gaggtctctt gggaatatcc cgacacttgg 720

agcacacccc acagctactt ctctttaacc ttttgtgtgc aagttcaagg taaaagcaag 780

cgggagaaga aagaccgggt gtttaccgac aaaaccagcg ccaccgtcat ctgtcggaag 840

aacgcctcca tcagcgtgag ggctcaagat cgttattact ccagcagctg gtccgagtgg 900

gccagcgtgc cttgttccgg cggtggagga tccggaggag gtggctccgg cggcggagga 960

tctcgtaacc tccccgtggc taccccccgat cccggaatgt tcccttgttt acaccacagc 1020

cagaatttac tgagggccgt gagcaacatg ctgcagaaag ctaggcagac tttagaattt 1080

taccccttgca ccagcgagga gatcgaccat gaagatatca ccaaggacaa gacatccacc 1140

gtggaggctt gtttacctct ggagctgaca aagaacgagt cttgtctcaa ctctcgtgaa 1200

accagcttca tcacaaatgg ctcttgttta gcttcccgga agacctcctt tatgatggct 1260

ttatgcctca gctccatcta cgaggattta aagatgtacc aagtggagtt caagaccatg 1320

aacgccaagc tgctcatgga ccctaaacgg cagatctttt tagaccagaa catgctggct 1380

gtgattgatg agctgatgca agctttaaac ttcaactccg agaccgtccc tcagaagtcc 1440

tccctcgagg agcccgattt ttacaagaca aagatcaaac tgtgcatttt actccacgcc 1500

tttaggatcc gggccgtgac cattgaccgg gtcatgagct atttaaacgc cagcattaca 1560

tgcccccctc ccatgagcgt ggagcacgcc gacatctggg tgaagagcta tagcctctac 1620

agccgggaga ggtatatctg taacagcggc ttcaagagga aggccggcac cagcagcctc 1680

accgagtgcg tgctgaataa ggctaccaac gtggctcact ggacaacacc ctctttaaag 1740

tgcatccggt ccgagctgac ccaggaccct gctgtgtccg tggctctggg ccagaccgtg 1800

aggatcacct gccagggcga ctccctgagg tcctactacg cctcctggta ccagcagaag 1860

cccggccagg ctcctgtgct ggtgatctac ggcaagaaca acaggccctc cggcatccct 1920

gacaggttct ccggatcctc ctccggcaac accgcctccc tgaccatcac aggcgctcag 1980

gccgaggacg aggctgacta ctactgcaac tccagggact cctccggcaa ccatgtggtg 2040

ttcggcggcg gcaccaagct gaccgtgggc catggcggcg gcggctccgg aggcggcggc 2100

agcggcggag gaggatccga ggtgcagctg gtggagtccg gaggaggagt ggtgaggcct 2160

ggaggctccc tgaggctgag ctgtgctgcc tccggcttca ccttcgacga ctacggcatg 2220

tcctgggtga ggcaggctcc tggaaagggc ctggagtggg tgtccggcat caactggaac 2280

ggcggatcca ccggctacgc cgattccgtg aagggcaggt tcaccatcag cagggacaac 2340

gccaagaact ccctgtacct gcagatgaac tccctgaggg ccgaggacac cgccgtgtac 2400

tactgcgcca ggggcaggtc cctgctgttc gactactggg gacagggcac cctggtgacc 2460

gtgtccagg 2469

<210> 122
<211> 841
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 122
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp
20 25 30

Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr
35 40 45

Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val
50 55 60

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

Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser
85 90 95

Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile
100 105 110

Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu
115 120 125

```
Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
    130                 135                 140

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

Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val
                165                 170                 175

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp
            180                 185                 190

Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val
        195                 200                 205

Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe
    210                 215                 220

Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys
225                 230                 235                 240

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

Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln
            260                 265                 270

Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp
        275                 280                 285

Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val
    290                 295                 300

Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser
305                 310                 315                 320

Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
```

325 330 335

Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe
340 345 350

Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met
355 360 365

Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu
370 375 380

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu
385 390 395 400

Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser
405 410 415

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys
420 425 430

Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
435 440 445

Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met
450 455 460

Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile
465 470 475 480

Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln
485 490 495

Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu
500 505 510

Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg
515 520 525

```
Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser
    530                 535                 540

Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg
545                 550                 555                 560

Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser
                565                 570                 575

Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro
        595                 600                 605

Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly
    610                 615                 620

Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
625                 630                 635                 640

Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly
                645                 650                 655

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
            660                 665                 670

Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn
        675                 680                 685

Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
    690                 695                 700

Leu Thr Val Gly His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
705                 710                 715                 720

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
```

725 730 735

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
740 745 750

Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
755 760 765

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr
770 775 780

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
785 790 795 800

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
805 810 815

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
820 825 830

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
835 840

<210> 123
<211> 2523
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成18t15-12s16序列」

<400> 123
atgaaatggg tgacctttat ttctttactg ttcctcttta gcagcgccta ctccatttgg 60

gaactgaaga aggacgtcta cgtggtcgaa ctggactggt atcccgatgc tcccggcgaa 120

atggtggtgc tcacttgtga cacccccgaa gaagacggca tcacttggac cctcgatcag 180

agcagcgagg tgctgggctc cggaaagacc ctcacaatcc aagttaagga gttcggagac 240

gctggccaat acacatgcca caagggaggc gaggtgctca gccattcctt attattatta 300

cacaagaagg aagacggaat ctggtccacc gacattttaa aagatcagaa ggagcccaag 360

aataagacct ttttaaggtg tgaggccaaa aactacagcg gtcgtttcac ttgttggtgg 420

ctgaccacca tttccaccga tttaaccttc tccgtgaaaa gcagccgggg aagctccgac 480

cctcaaggtg tgacatgtgg agccgctacc ctcagcgctg agagggttcg tggcgataac 540

aaggaatacg agtacagcgt ggagtgccaa gaagatagcg cttgtcccgc tgccgaagaa 600

tctttaccca ttgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaaac tcaagtacga gaactacacc 660

tcctccttct ttatccggga catcattaag cccgatcctc ctaagaattt acagctgaag 720

cctctcaaaa atagccggca agttgaggtc tcttgggaat atcccgacac ttggagcaca 780

ccccacagct acttctcttt aacctttttgt gtgcaagttc aaggtaaaag caagcgggag 840

aagaaagacc gggtgtttac cgacaaaacc agcgccaccg tcatctgtcg gaagaacgcc 900

tccatcagcg tgagggctca agatcgttat tactccagca gctggtccga gtgggccagc 960

gtgccttgtt ccggcggtgg aggatccgga ggaggtggct ccggcggcgg aggatctcgt 1020

aacctccccg tggctacccc cgatcccgga atgttccctt gtttacacca cagccagaat 1080

ttactgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaagctaggc agactttaga attttaccct 1140

tgcaccagcg aggagatcga ccatgaagat atcaccaagg acaagacatc caccgtggag 1200

gcttgtttac ctctggagct gacaaagaac gagtcttgtc tcaactctcg tgaaaccagc 1260

ttcatcacaa atggctcttg tttagcttcc cggaagacct cctttatgat ggctttatgc 1320

ctcagctcca tctacgagga tttaaagatg taccaagtgg agttcaagac catgaacgcc 1380

aagctgctca tggaccctaa acggcagatc tttttagacc agaacatgct ggctgtgatt 1440

gatgagctga tgcaagcttt aaacttcaac tccgagaccg tccctcagaa gtcctccctc 1500

gaggagcccg atttttacaa gacaaagatc aaactgtgca ttttactcca cgcctttagg 1560

atccgggccg tgaccattga ccgggtcatg agctatttaa acgccagcat tacatgcccc 1620

cctcccatga gcgtggagca cgccgacatc tgggtgaaga gctatagcct ctacagccgg 1680

gagaggtata tctgtaacag cggcttcaag aggaaggccg gcaccagcag cctcaccgag 1740

tgcgtgctga ataaggctac caacgtggct cactggacaa caccctcttt aaagtgcatc 1800

cggtccgagc tgacccagga ccctgctgtg tccgtggctc tgggccagac cgtgaggatc 1860

acctgccagg gcgactccct gaggtcctac tacgcctcct ggtaccagca gaagcccggc 1920

caggctcctg tgctggtgat ctacggcaag aacaacaggc cctccggcat ccctgacagg 1980

ttctccggat cctcctccgg caacaccgcc tccctgacca tcacaggcgc tcaggccgag 2040

gacgaggctg actactactg caactccagg gactcctccg gcaaccatgt ggtgttcggc 2100

ggcggcacca agctgaccgt gggccatggc ggcggcggct ccggaggcgg cggcagcggc 2160

ggaggaggat ccgaggtgca gctggtggag tccggaggag gagtggtgag gcctggaggc 2220

tccctgaggc tgagctgtgc tgcctccggc ttcaccttcg acgactacgg catgtcctgg 2280

gtgaggcagg ctcctggaaa gggcctggag tgggtgtccg gcatcaactg gaacggcgga 2340

tccaccggct acgccgattc cgtgaagggc aggttcacca tcagcaggga caacgccaag 2400

aactccctgt acctgcagat gaactccctg agggccgagg acaccgccgt gtactactgc 2460

gccaggggca ggtccctgct gttcgactac tggggacagg gcaccctggt gaccgtgtcc 2520

agg 2523

<210> 124
<211> 456
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-7序列」

<400> 124
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcat 456

<210> 125
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 125
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

```
Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
            180                 185                 190

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
        195                 200                 205

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
    210                 215                 220

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
                245                 250                 255

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
            260                 265                 270

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
        275                 280                 285

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
    290                 295                 300

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
                325                 330                 335

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
```

340 345 350

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
355 360 365

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
370 375 380

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
385 390 395 400

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
405 410 415

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
420 425 430

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
435 440 445

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
450 455 460

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
465 470 475 480

Phe Ile Asn Thr Ser
485

<210> 126
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 126
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcatagcg gcacaaccaa cacagtcgct 480

gcctataacc tcacttggaa gagcaccaac ttcaaaacca tcctcgaatg ggaacccaaa 540

cccgttaacc aagtttacac cgtgcagatc agcaccaagt ccggcgactg gaagtccaaa 600

tgtttctata ccaccgacac cgagtgcgat ctcaccgatg agatcgtgaa agatgtgaaa 660

cagacctacc tcgcccgggt gtttagctac cccgccggca atgtggagag cactggttcc 720

gctggcgagc ctttatacga gaacagcccc gaatttaccc cttacctcga gaccaattta 780

ggacagccca ccatccaaag ctttgagcaa gttggcacaa aggtgaatgt gacagtggag 840

gacgagcgga ctttagtgcg gcggaacaac acctttctca gcctccggga tgtgttcggc 900

aaagatttaa tctacacact gtattactgg aagtcctctt cctccggcaa gaagacagct 960

aaaaccaaca caaacgagtt tttaatcgac gtggataaag gcgaaaacta ctgtttcagc 1020

gtgcaagctg tgatcccctc ccggaccgtg aataggaaaa gcaccgatag ccccgttgag 1080

tgcatgggcc aagaaaaggg cgagttccgg gagaactggg tgaacgtcat cagcgattta 1140

aagaagatcg aagatttaat tcagtccatg catatcgacg ccactttata cacagaatcc 1200

gacgtgcacc cctcttgtaa ggtgaccgcc atgaaatgtt ttttactgga gctgcaagtt 1260

atctctttag agagcggaga cgctagcatc cacgacaccg tggagaattt aatcatttta 1320

gccaataact ctttatccag caacggcaac gtgacagagt ccggctgcaa ggagtgcgaa 1380

gagctggagg agaagaacat caaggagttt ctgcaatcct ttgtgcacat tgtccagatg 1440

ttcatcaata cctcc 1455

<210> 127
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 127

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
            20                  25                  30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile
        35                  40                  45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
                85                  90                  95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
            100                 105                 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
    130                 135                 140

Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr
                165                 170                 175

Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr
                245                 250                 255

Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln
        275                 280                 285

Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val
    290                 295                 300

Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys
                325                 330                 335

Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly
            340                 345                 350

Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val
        355                 360                 365
```

Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys
370 375 380

Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
385 390 395 400

Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
405 410 415

Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
420 425 430

Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile
435 440 445

His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
450 455 460

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
465 470 475 480

Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
485 490 495

Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500

<210> 128
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 128
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat 540

aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt 600

aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc 660

tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc 720

tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc 780

gagcctttat acgagaacag ccccgaattt acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag 840

cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag 900

cggactttag tgcggcggaa caacaccttt ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat 960

ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc 1020

aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa 1080

gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg 1140

ggccaagaaa agggcgagtt ccgggagaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1200

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1260

caccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgtttttac tggagctgca agttatctct 1320

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1380

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1440

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1500

aatacctcc 1509

<210> 129
<211> 438
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 129
Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
1 5 10 15

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

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

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
50 55 60

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp
165 170 175

Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

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

Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
225 230 235 240

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
245 250 255

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
260 265 270

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
275 280 285

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
290 295 300

Arg Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
305 310 315 320

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
340 345 350

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn

355 360 365

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro
370 375 380

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
385 390 395 400

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
405 410 415

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
420 425 430

His Gly Ser Glu Asp Ser
435

<210> 130
<211> 1314
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 130
tccgagctga cccaggaccc tgctgtgtcc gtggctctgg gccagaccgt gaggatcacc 60

tgccagggcg actccctgag gtcctactac gcctcctggt accagcagaa gcccggccag 120

gctcctgtgc tggtgatcta cggcaagaac aacaggccct ccggcatccc tgacaggttc 180

tccggatcct cctccggcaa caccgcctcc ctgaccatca caggcgctca ggccgaggac 240

gaggctgact actactgcaa ctccagggac tcctccggca accatgtggt gttcggcggc 300

ggcaccaagc tgaccgtggg ccatggcggc ggcggctccg gaggcggcgg cagcggcgga 360

ggaggatccg aggtgcagct ggtggagtcc ggaggaggag tggtgaggcc tggaggctcc 420

ctgaggctga gctgtgctgc ctccggcttc accttcgacg actacggcat gtcctgggtg 480

aggcaggctc ctggaaaggg cctggagtgg gtgtccggca tcaactggaa cggcggatcc 540

accggctacg ccgattccgt gaagggcagg ttcaccatca gcagggacaa cgccaagaac 600

tccctgtacc tgcagatgaa ctccctgagg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 660

aggggcaggt ccctgctgtt cgactactgg ggacagggca ccctggtgac cgtgtccagg 720

attacatgcc cccctcccat gagcgtggag cacgccgaca tctgggtgaa gagctatagc 780

ctctacagcc gggagaggta tatctgtaac agcggcttca agaggaaggc cggcaccagc 840

agcctcaccg agtgcgtgct gaataaggct accaacgtgg ctcactggac aacaccctct 900

ttaaagtgca tccggcaggg ccaggacagg cacatgatcc ggatgaggca gctcatcgac 960

atcgtcgacc agctgaagaa ctacgtgaac gacctggtgc ccgagtttct gcctgccccc 1020

gaggacgtgg agaccaactg cgagtggtcc gccttctcct gctttcagaa ggcccagctg 1080

aagtccgcca acaccggcaa caacgagcgg atcatcaacg tgagcatcaa gaagctgaag 1140

cggaagcctc cctccacaaa cgccggcagg aggcagaagc acaggctgac ctgccccagc 1200

tgtgactcct acgagaagaa gccccccaag gagttcctgg agaggttcaa gtccctgctg 1260

cagaagatga tccatcagca cctgtcctcc aggacccacg gctccgagga ctcc 1314

<210> 131
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 131
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

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

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
35 40 45

```
Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
    50                  55                  60

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

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
                85                  90                  95

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn
            100                 105                 110

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
    130                 135                 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg
145                 150                 155                 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
                165                 170                 175

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile
            180                 185                 190

Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
        195                 200                 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
    210                 215                 220

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
225                 230                 235                 240

Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile
            260                 265                 270

Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn
        275                 280                 285

Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val
    290                 295                 300

Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys
305                 310                 315                 320

Cys Ile Arg Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu
                325                 330                 335

Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro
            340                 345                 350

Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly
    370                 375                 380

Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys
385                 390                 395                 400

Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys
                405                 410                 415

Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu
            420                 425                 430

Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser
        435                 440                 445
```

Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
450 455

<210> 132
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-16s21序列」

<400> 132
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcctccgag 60

ctgacccagg accctgctgt gtccgtggct ctgggccaga ccgtgaggat cacctgccag 120

ggcgactccc tgaggtccta ctacgcctcc tggtaccagc agaagcccgg ccaggctcct 180

gtgctggtga tctacggcaa gaacaacagg ccctccggca tccctgacag gttctccgga 240

tcctcctccg gcaacaccgc ctccctgacc atcacaggcg ctcaggccga ggacgaggct 300

gactactact gcaactccag ggactcctcc ggcaaccatg tggtgttcgg cggcggcacc 360

aagctgaccg tgggccatgg cggcggcggc tccggaggcg gcggcagcgg cggaggagga 420

tccgaggtgc agctggtgga gtccggagga ggagtggtga ggcctggagg ctccctgagg 480

ctgagctgtg ctgcctccgg cttcaccttc gacgactacg gcatgtcctg ggtgaggcag 540

gctcctggaa agggcctgga gtgggtgtcc ggcatcaact ggaacggcgg atccaccggc 600

tacgccgatt ccgtgaaggg caggttcacc atcagcaggg acaacgccaa gaactccctg 660

tacctgcaga tgaactccct gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaggggc 720

aggtccctgc tgttcgacta ctggggacag ggcaccctgg tgaccgtgtc caggattaca 780

tgccccccctc ccatgagcgt ggagcacgcc gacatctggg tgaagagcta tagcctctac 840

agccgggaga ggtatatctg taacagcggc ttcaagagga aggccggcac cagcagcctc 900

accgagtgcg tgctgaataa ggctaccaac gtggctcact ggacaacacc ctctttaaag 960

tgcatccggc agggccagga caggcacatg atccggatga ggcagctcat cgacatcgtc 1020

gaccagctga agaactacgt gaacgacctg gtgcccgagt ttctgcctgc ccccgaggac 1080

gtggagacca actgcgagtg gtccgccttc tcctgctttc agaaggccca gctgaagtcc 1140

gccaacaccg gcaacaacga gcggatcatc aacgtgagca tcaagaagct gaagcggaag 1200

cctccctcca caaacgccgg caggaggcag aagcacaggc tgacctgccc cagctgtgac 1260

tcctacgaga agaagccccc caaggagttc ctggagaggt tcaagtccct gctgcagaag 1320

atgatccatc agcacctgtc ctccaggacc cacggctccg aggactcc 1368

<210> 133
<211> 620
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 133
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu

115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145 150 155 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
165 170 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
275 280 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
290 295 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305 310 315 320

```
Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
                325                 330                 335

Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
            340                 345                 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
        355                 360                 365

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
    370                 375                 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385                 390                 395                 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
                405                 410                 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
            420                 425                 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
    450                 455                 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465                 470                 475                 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
                485                 490                 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
            500                 505                 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
```

515 520 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 134
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 134
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 135
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 135
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
100 105 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
130 135 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
165 170 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
180 185 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
195 200 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
210 215 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225 230 235 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
245 250 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
260 265 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
275 280 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305 310 315 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
325 330 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
340 345 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
355 360 365

```
Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
    370                 375                 380

Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
        515                 520                 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
    530                 535                 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545                 550                 555                 560
```

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
565 570 575

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
580 585 590

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
595 600 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
610 615 620

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 136
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 136
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 137
<211> 438
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 137

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

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

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

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
    50                  55                  60

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
    130                 135                 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp
                165                 170                 175

Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
```

180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

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

Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
225 230 235 240

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
245 250 255

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
260 265 270

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
275 280 285

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
290 295 300

Arg Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
305 310 315 320

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
340 345 350

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
355 360 365

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro
370 375 380

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
385 390 395 400

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
405 410 415

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
420 425 430

His Gly Ser Glu Asp Ser
435

<210> 138
<211> 1314
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 138
tccgagctga cccaggaccc tgctgtgtcc gtggctctgg gccagaccgt gaggatcacc 60

tgccagggcg actccctgag gtcctactac gcctcctggt accagcagaa gcccggccag 120

gctcctgtgc tggtgatcta cggcaagaac aacaggccct ccggcatccc tgacaggttc 180

tccggatcct cctccggcaa caccgcctcc ctgaccatca caggcgctca ggccgaggac 240

gaggctgact actactgcaa ctccagggac tcctccggca accatgtggt gttcggcggc 300

ggcaccaagc tgaccgtggg ccatggcggc ggcggctccg gaggcggcgg cagcggcgga 360

ggaggatccg aggtgcagct ggtggagtcc ggaggaggag tggtgaggcc tggaggctcc 420

ctgaggctga gctgtgctgc ctccggcttc accttcgacg actacggcat gtcctgggtg 480

aggcaggctc ctggaaaggg cctggagtgg gtgtccggca tcaactggaa cggcggatcc 540

accggctacg ccgattccgt gaagggcagg ttcaccatca gcagggacaa cgccaagaac 600

tccctgtacc tgcagatgaa ctccctgagg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 660

aggggcaggt ccctgctgtt cgactactgg ggacagggca ccctggtgac cgtgtccagg 720

attacatgcc cccctcccat gagcgtggag cacgccgaca tctgggtgaa gagctatagc 780

ctctacagcc gggagaggta tatctgtaac agcggcttca agaggaaggc cggcaccagc 840

agcctcaccg agtgcgtgct gaataaggct accaacgtgg ctcactggac aacaccctct 900

ttaaagtgca tccggcaggg ccaggacagg cacatgatcc ggatgaggca gctcatcgac 960

atcgtcgacc agctgaagaa ctacgtgaac gacctggtgc ccgagtttct gcctgccccc 1020

gaggacgtgg agaccaactg cgagtggtcc gccttctcct gctttcagaa ggcccagctg 1080

aagtccgcca acaccggcaa caacgagcgg atcatcaacg tgagcatcaa gaagctgaag 1140

cggaagcctc cctccacaaa cgccggcagg aggcagaagc acaggctgac ctgccccagc 1200

tgtgactcct acgagaagaa gccccccaag gagttcctgg agaggttcaa gtccctgctg 1260

cagaagatga tccatcagca cctgtcctcc aggacccacg gctccgagga ctcc 1314

<210> 139
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 139

Met	Lys	Trp	Val	Thr	Phe	Ile	Ser	Leu	Leu	Phe	Leu	Phe	Ser	Ser	Ala
1				5				10				15			

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

Gln	Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr
		35				40				45					

Ala	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile
	50				55				60						

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

```
Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
                85                  90                  95

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn
            100                 105                 110

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
    130                 135                 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg
145                 150                 155                 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
                165                 170                 175

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile
            180                 185                 190

Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
        195                 200                 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
    210                 215                 220

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
225                 230                 235                 240

Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile
            260                 265                 270
```

Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn
275 280 285

Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val
290 295 300

Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys
305 310 315 320

Cys Ile Arg Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu
325 330 335

Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro
340 345 350

Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser
355 360 365

Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly
370 375 380

Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys
385 390 395 400

Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys
405 410 415

Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu
420 425 430

Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser
435 440 445

Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
450 455

<210> 140
<211> 1368

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-16s21序列」

<400> 140
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcctccgag 60

ctgacccagg accctgctgt gtccgtggct ctgggccaga ccgtgaggat cacctgccag 120

ggcgactccc tgaggtccta ctacgcctcc tggtaccagc agaagcccgg ccaggctcct 180

gtgctggtga tctacggcaa gaacaacagg ccctccggca tccctgacag gttctccgga 240

tcctcctccg gcaacaccgc ctccctgacc atcacaggcg ctcaggccga ggacgaggct 300

gactactact gcaactccag ggactcctcc ggcaaccatg tggtgttcgg cggcggcacc 360

aagctgaccg tgggccatgg cggcggcggc tccggaggcg gcggcagcgg cggaggagga 420

tccgaggtgc agctggtgga gtccggagga ggagtggtga ggcctggagg ctccctgagg 480

ctgagctgtg ctgcctccgg cttcaccttc gacgactacg gcatgtcctg ggtgaggcag 540

gctcctggaa agggcctgga gtgggtgtcc ggcatcaact ggaacggcgg atccaccggc 600

tacgccgatt ccgtgaaggg caggttcacc atcagcaggg acaacgccaa gaactccctg 660

tacctgcaga tgaactccct gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaggggc 720

aggtccctgc tgttcgacta ctggggacag ggcaccctgg tgaccgtgtc caggattaca 780

tgcccccctc ccatgagcgt ggagcacgcc gacatctggg tgaagagcta tagcctctac 840

agccgggaga ggtatatctg taacagcggc ttcaagagga aggccggcac cagcagcctc 900

accgagtgcg tgctgaataa ggctaccaac gtggctcact ggacaacacc ctctttaaag 960

tgcatccggc agggccagga caggcacatg atccggatga ggcagctcat cgacatcgtc 1020

gaccagctga agaactacgt gaacgacctg gtgcccgagt ttctgcctgc ccccgaggac 1080

gtggagacca actgcgagtg gtccgccttc tcctgctttc agaaggccca gctgaagtcc 1140

gccaacaccg gcaacaacga gcggatcatc aacgtgagca tcaagaagct gaagcggaag 1200

cctccctcca caaacgccgg caggaggcag aagcacaggc tgacctgccc cagctgtgac 1260

tcctacgaga agaagccccc caaggagttc ctggagaggt tcaagtccct gctgcagaag 1320

atgatccatc agcacctgtc ctccaggacc cacggctccg aggactcc 1368

<210> 141
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 141
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

```
Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
            180                 185                 190

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
        195                 200                 205

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
    210                 215                 220

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
                245                 250                 255

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
            260                 265                 270

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
        275                 280                 285

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
    290                 295                 300

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
                325                 330                 335

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
```

340 345 350

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
355 360 365

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
370 375 380

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
385 390 395 400

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
405 410 415

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
420 425 430

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
435 440 445

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
450 455 460

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
465 470 475 480

Phe Ile Asn Thr Ser
485

<210> 142
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 142
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcatagcg gcacaaccaa cacagtcgct 480

gcctataacc tcacttggaa gagcaccaac ttcaaaacca tcctcgaatg ggaacccaaa 540

cccgttaacc aagtttacac cgtgcagatc agcaccaagt ccggcgactg gaagtccaaa 600

tgtttctata ccaccgacac cgagtgcgat ctcaccgatg agatcgtgaa agatgtgaaa 660

cagacctacc tcgcccgggt gtttagctac cccgccggca atgtggagag cactggttcc 720

gctggcgagc ctttatacga gaacagcccc gaatttaccc cttacctcga gaccaattta 780

ggacagccca ccatccaaag ctttgagcaa gttggcacaa aggtgaatgt gacagtggag 840

gacgagcgga ctttagtgcg gcggaacaac acctttctca gcctccggga tgtgttcggc 900

aaagatttaa tctacacact gtattactgg aagtcctctt cctccggcaa gaagacagct 960

aaaaccaaca caaacgagtt tttaatcgac gtggataaag gcgaaaacta ctgtttcagc 1020

gtgcaagctg tgatcccctc ccggaccgtg aataggaaaa gcaccgatag ccccgttgag 1080

tgcatgggcc aagaaaaggg cgagttccgg gagaactggg tgaacgtcat cagcgattta 1140

aagaagatcg aagatttaat tcagtccatg catatcgacg ccactttata cacagaatcc 1200

gacgtgcacc cctcttgtaa ggtgaccgcc atgaaatgtt ttttactgga gctgcaagtt 1260

atctctttag agagcggaga cgctagcatc cacgacaccg tggagaattt aatcatttta 1320

gccaataact ctttatccag caacggcaac gtgacagagt ccggctgcaa ggagtgcgaa 1380

gagctggagg agaagaacat caaggagttt ctgcaatcct ttgtgcacat tgtccagatg 1440

ttcatcaata cctcc 1455

<210> 143
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 143

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
            20                  25                  30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile
        35                  40                  45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
                85                  90                  95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
            100                 105                 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
    130                 135                 140

Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr
                165                 170                 175

Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr
                245                 250                 255

Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln
        275                 280                 285

Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val
    290                 295                 300

Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys
                325                 330                 335

Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly
            340                 345                 350

Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val
        355                 360                 365
```

Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys
370 375 380

Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
385 390 395 400

Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
405 410 415

Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
420 425 430

Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile
435 440 445

His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
450 455 460

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
465 470 475 480

Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
485 490 495

Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500

<210> 144
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 144
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat 540

aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt 600

aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc 660

tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc 720

tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc 780

gagcctttat acgagaacag ccccgaattt acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag 840

cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag 900

cggactttag tgcggcggaa caacaccttt ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat 960

ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc 1020

aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa 1080

gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg 1140

ggccaagaaa agggcgagtt ccgggagaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1200

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1260

caccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgtttttac tggagctgca agttatctct 1320

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1380

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1440

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1500

aatacctcc 1509

<210> 145
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 145

```
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1               5                  10                  15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
            20                  25                  30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
        35                  40                  45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
    50                  55                  60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65                  70                  75                  80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
                85                  90                  95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
            100                 105                 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
        115                 120                 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
    130                 135                 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser
145                 150                 155                 160
```

Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg
165 170 175

Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser
180 185 190

Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp
195 200 205

Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
210 215

<210> 146
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 146
gattgtgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaat ggtcagcatc 60

gatcaattat tggacagcat gaaagaaatt ggtagcaatt gcctgaataa tgaatttaac 120

ttttttaaaa gacatatctg tgatgctaat aaggaaggta tgtttttatt ccgtgctgct 180

cgcaagttga ggcaatttct taaaatgaat agcactggtg attttgatct ccacttatta 240

aaagtttcag aaggcacaac aatactgttg aactgcactg gccaggttaa aggaagaaaa 300

ccagctgccc tgggtgaagc ccaaccaaca aagagtttgg aagaaaataa atctttaaag 360

gaacagaaaa aactgaatga cttgtgtttc ctaaagagac tattacaaga gataaaaact 420

tgttggaata aaattttgat gggcactaaa gaacacatca cgtgccctcc ccccatgtcc 480

gtggaacacg cagacatctg ggtcaagagc tacagcttgt actccaggga gcggtacatt 540

tgtaactctg gtttcaagcg taaagccggc acgtccagcc tgacggagtg cgtgttgaac 600

aaggccacga atgtcgccca ctggacaacc cccagtctca aatgcattag a 651

<210> 147
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 147

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
            20                  25                  30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile
        35                  40                  45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
                85                  90                  95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
            100                 105                 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
    130                 135                 140

Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ile Thr Cys Pro Pro Pro
165 170 175

Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr
180 185 190

Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
195 200 205

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
210 215 220

His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
225 230 235

<210> 148
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-7s序列」

<400> 148
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat attacatgcc cccctcccat gagcgtggag 540

cacgccgaca tctgggtgaa gagctatagc ctctacagcc gggagaggta tatctgtaac 600

agcggcttca agaggaaggc cggcaccagc agcctcaccg agtgcgtgct gaataaggct 660

accaacgtgg ctcactggac aacaccctct ttaaagtgca tccgg 705

<210> 149
<211> 620
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 149

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
        195                 200                 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
    210                 215                 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225                 230                 235                 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
            260                 265                 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
        275                 280                 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
    290                 295                 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
                325                 330                 335

Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
```

340 345 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
355 360 365

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
370 375 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385 390 395 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
405 410 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
420 425 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
435 440 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
450 455 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465 470 475 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
485 490 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
500 505 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
515 520 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 150
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 150
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 151
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 151

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305                 310                 315                 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
                325                 330                 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
            340                 345                 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
        355                 360                 365

Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
    370                 375                 380
```

```
Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
        515                 520                 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
    530                 535                 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545                 550                 555                 560

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
                565                 570                 575

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
            580                 585                 590
```

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
595 600 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
610 615 620

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 152
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 152
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 153
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 153
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr

1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145 150 155 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
165 170 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
275 280 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
290 295 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305 310 315 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

<210> 154
<211> 1056
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 154
atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cattacatgc ccccctccca tgagcgtgga gcacgccgac 900

atctgggtga agagctatag cctctacagc cgggagaggt atatctgtaa cagcggcttc 960

aagaggaagg ccggcaccag cagcctcacc gagtgcgtgc tgaataaggc taccaacgtg 1020

gctcactgga caacaccctc tttaaagtgc atccgg 1056

<210> 155
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 155
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
100 105 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
130 135 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
165 170 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
180 185 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
195 200 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
210 215 220

```
Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305                 310                 315                 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
                325                 330                 335

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
        355                 360                 365

Ile Arg
    370
```

<210> 156
<211> 1110
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR序列」

<400> 156

atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacattac atgccccccct cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg 960

gtgaagagct atagcctcta cagccgggag aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg 1020

aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac 1080

tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg 1110

<210> 157
<211> 184
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「CD137L」

<400> 157
Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp

1 5 10 15

Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
20 25 30

Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
35 40 45

Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
50 55 60

Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg
65 70 75 80

Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
85 90 95

Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
100 105 110

Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
115 120 125

Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
130 135 140

His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
145 150 155 160

Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165 170 175

Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
180

<210> 158
<211> 552
<212> DNA

<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「CD137L」

<400> 158
cgcgagggtc ccgagctttc gcccgacgat cccgccggcc tcttggacct gcggcagggc 60

atgtttgcgc agctggtggc ccaaaatgtt ctgctgatcg atgggccccct gagctggtac 120

agtgacccag gcctggcagg cgtgtccctg acgggggggcc tgagctacaa agaggacacg 180

aaggagctgg tggtggccaa ggctggagtc tactatgtct tctttcaact agagctgcgg 240

cgcgtggtgg ccggcgaggg ctcaggctcc gtttcacttg cgctgcacct gcagccactg 300

cgctctgctg ctggggccgc cgccctggct ttgaccgtgg acctgccacc cgcctcctcc 360

gaggctcgga actcggcctt cggtttccag ggccgcttgc tgcacctgag tgccggccag 420

cgcctgggcg tccatcttca cactgaggcc agggcacgcc atgcctggca gcttacccag 480

ggcgccacag tcttgggact cttccgggtg acccccgaaa tcccagccgg actcccttca 540

ccgaggtcgg aa 552

<210> 159
<211> 165
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「CD137L」

<400> 159
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95

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

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile
165

<210> 160
<211> 495
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> source
<223> /註釋=「CD137L」

<400> 160
gatcccgccg gcctcttgga cctgcggcag ggcatgtttg cgcagctggt ggcccaaaat 60

gttctgctga tcgatgggcc cctgagctgg tacagtgacc caggcctggc aggcgtgtcc 120

ctgacggggg gcctgagcta caaagaggac acgaaggagc tggtggtggc caaggctgga 180

gtctactatg tcttctttca actagagctg cggcgcgtgg tggccggcga gggctcaggc 240

tccgtttcac ttgcgctgca cctgcagcca ctgcgctctg ctgctggggc cgccgccctg 300

gctttgaccg tggacctgcc acccgcctcc tccgaggctc ggaactcggc cttcggtttc 360

cagggccgct tgctgcacct gagtgccggc cagcgcctgg gcgtccatct tcacactgag 420

gccagggcac gccatgcctg gcagcttacc cagggcgcca cagtcttggg actcttccgg 480

gtgacccccg aaatc 495

<210> 161
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 161

Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu

115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
165 170 175

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
180 185 190

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
195 200 205

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
210 215 220

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
225 230 235 240

Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
245 250 255

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
260 265 270

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
275 280 285

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
290 295 300

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
305 310 315 320

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
325 330 335

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
340 345 350

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
355 360 365

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
370 375 380

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
385 390 395 400

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
405 410 415

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
420 425 430

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
435 440 445

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
450 455 460

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
465 470 475 480

Phe Ile Asn Thr Ser
485

<210> 162
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 162
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcatagcg gcacaaccaa cacagtcgct 480

gcctataacc tcacttggaa gagcaccaac ttcaaaacca tcctcgaatg ggaacccaaa 540

cccgttaacc aagtttacac cgtgcagatc agcaccaagt ccggcgactg gaagtccaaa 600

tgtttctata ccaccgacac cgagtgcgat ctcaccgatg agatcgtgaa agatgtgaaa 660

cagacctacc tcgcccgggt gtttagctac cccgccggca atgtggagag cactggttcc 720

gctggcgagc ctttatacga gaacagcccc gaatttaccc cttacctcga gaccaattta 780

ggacagccca ccatccaaag ctttgagcaa gttggcacaa aggtgaatgt gacagtggag 840

gacgagcgga ctttagtgcg gcggaacaac acctttctca gcctccggga tgtgttcggc 900

aaagatttaa tctacacact gtattactgg aagtcctctt cctccggcaa gaagacagct 960

aaaaccaaca caaacgagtt tttaatcgac gtggataaag gcgaaaacta ctgtttcagc 1020

gtgcaagctg tgatcccctc ccggaccgtg aataggaaaa gcaccgatag ccccgttgag 1080

tgcatgggcc aagaaaaggg cgagttccgg gagaactggg tgaacgtcat cagcgattta 1140

aagaagatcg aagatttaat tcagtccatg catatcgacg ccactttata cacagaatcc 1200

gacgtgcacc cctcttgtaa ggtgaccgcc atgaaatgtt ttttactgga gctgcaagtt 1260

atctctttag agagcggaga cgctagcatc cacgacaccg tggagaattt aatcatttta 1320

gccaataact ctttatccag caacggcaac gtgacagagt ccggctgcaa ggagtgcgaa 1380

gagctggagg agaagaacat caaggagttt ctgcaatcct ttgtgcacat tgtccagatg 1440

ttcatcaata cctcc 1455

<210> 163
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 163

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
            20                  25                  30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile
        35                  40                  45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
                85                  90                  95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
            100                 105                 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
    130                 135                 140
```

```
Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145                 150                 155                 160

Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr
                165                 170                 175

Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr
                245                 250                 255

Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln
        275                 280                 285

Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val
    290                 295                 300

Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys
                325                 330                 335
```

Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly
340 345 350

Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val
355 360 365

Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys
370 375 380

Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
385 390 395 400

Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
405 410 415

Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
420 425 430

Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile
435 440 445

His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
450 455 460

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
465 470 475 480

Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
485 490 495

Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
500

<210> 164
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 164
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat 540

aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt 600

aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc 660

tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc 720

tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc 780

gagcctttat acgagaacag ccccgaattt acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag 840

cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag 900

cggactttag tgcggcggaa caacaccttt ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat 960

ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc 1020

aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa 1080

gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg 1140

ggccaagaaa agggcgagtt ccgggagaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1200

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1260

caccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgtttttac tggagctgca agttatctct 1320

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1380

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1440

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1500

aatacctcc 1509

<210> 165
<211> 397
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 165

```
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1               5                  10                  15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
            20                  25                  30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
        35                  40                  45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
    50                  55                  60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65                  70                  75                  80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
                85                  90                  95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
            100                 105                 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
```

130 135 140

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
145 150 155 160

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
165 170 175

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
210 215 220

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
225 230 235 240

Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
245 250 255

Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
260 265 270

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
275 280 285

Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
290 295 300

Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
305 310 315 320

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
325 330 335

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
340 345 350

Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
355 360 365

Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
370 375 380

Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
385 390 395

<210> 166
<211> 1191
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 166
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcca ttacatgccc ccctcccatg 420

agcgtggagc acgccgacat ctgggtgaag agctatagcc tctacagccg ggagaggtat 480

atctgtaaca gcggcttcaa gaggaaggcc ggcaccagca gcctcaccga gtgcgtgctg 540

aataaggcta ccaacgtggc tcactggaca acaccctctt taaagtgcat ccggggcggt 600

ggaggatccg gaggaggtgg ctccggcggc ggaggatctc gcgagggtcc cgagctttcg 660

cccgacgatc ccgccggcct cttggacctg cggcagggca tgtttgcgca gctggtggcc 720

caaaatgttc tgctgatcga tgggcccctg agctggtaca gtgacccagg cctggcaggc 780

gtgtccctga cgggggggcct gagctacaaa gaggacacga aggagctggt ggtggccaag 840

gctggagtct actatgtctt ctttcaacta gagctgcggc gcgtggtggc cggcgagggc 900

tcaggctccg tttcacttgc gctgcacctg cagccactgc gctctgctgc tggggccgcc 960

gccctggctt tgaccgtgga cctgccaccc gcctcctccg aggctcggaa ctcggccttc 1020

ggtttccagg gccgcttgct gcacctgagt gccggccagc gcctgggcgt ccatcttcac 1080

actgaggcca gggcacgcca tgcctggcag cttacccagg gcgccacagt cttgggactc 1140

ttccgggtga cccccgaaat cccagccgga ctcccttcac cgaggtcgga a 1191

<210> 167
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 167
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
20 25 30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
35 40 45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
50 55 60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65 70 75 80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
85 90 95

```
Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
        115                 120                 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
    130                 135                 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145                 150                 155                 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
                165                 170                 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
        195                 200                 205

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp
225                 230                 235                 240

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
                245                 250                 255

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
            260                 265                 270

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
        275                 280                 285
```

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
290 295 300

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
325 330 335

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
340 345 350

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
355 360 365

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
370 375 380

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
385 390 395 400

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
405 410 415

<210> 168
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 168
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgggg cggtggagga 660

tccggaggag gtggctccgg cggcggagga tctcgcgagg gtcccgagct ttcgcccgac 720

gatcccgccg gcctcttgga cctgcggcag ggcatgtttg cgcagctggt ggcccaaaat 780

gttctgctga tcgatgggcc cctgagctgg tacagtgacc caggcctggc aggcgtgtcc 840

ctgacggggg gcctgagcta caaagaggac acgaaggagc tggtggtggc caaggctgga 900

gtctactatg tcttctttca actagagctg cggcgcgtgg tggccggcga gggctcaggc 960

tccgtttcac ttgcgctgca cctgcagcca ctgcgctctg ctgctggggc cgccgccctg 1020

gctttgaccg tggacctgcc acccgcctcc tccgaggctc ggaactcggc cttcggtttc 1080

cagggccgct tgctgcacct gagtgccggc cagcgcctgg gcgtccatct tcacactgag 1140

gccagggcac gccatgcctg gcagcttacc cagggcgcca cagtcttggg actcttccgg 1200

gtgacccccg aaatcccagc cggactccct tcaccgaggt cggaa 1245

<210> 169
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 169
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
130 135 140

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
145 150 155 160

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
165 170 175

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
210 215 220

Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
225 230 235 240

Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
245 250 255

Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
260 265 270

Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
275 280 285

Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
290 295 300

Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
305 310 315 320

Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg
325 330 335

Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
340 345 350

Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
355 360 365

Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
370 375

<210> 170
<211> 1134
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 170
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcca ttacatgccc ccctcccatg 420

agcgtggagc acgccgacat ctgggtgaag agctatagcc tctacagccg ggagaggtat 480

atctgtaaca gcggcttcaa gaggaaggcc ggcaccagca gcctcaccga gtgcgtgctg 540

aataaggcta ccaacgtggc tcactggaca acaccctctt taaagtgcat ccggggcggt 600

ggaggatccg gaggaggtgg ctccggcggc ggaggatctg atcccgccgg cctcttggac 660

ctgcggcagg gcatgtttgc gcagctggtg gcccaaaatg ttctgctgat cgatgggccc 720

ctgagctggt acagtgaccc aggcctggca ggcgtgtccc tgacgggggg cctgagctac 780

aaagaggaca cgaaggagct ggtggtggcc aaggctggag tctactatgt cttctttcaa 840

ctagagctgc ggcgcgtggt ggccggcgag ggctcaggct ccgtttcact tgcgctgcac 900

ctgcagccac tgcgctctgc tgctggggcc gccgccctgg ctttgaccgt ggacctgcca 960

cccgcctcct ccgaggctcg gaactcggcc ttcggtttcc agggccgctt gctgcacctg 1020

agtgccggcc agcgcctggg cgtccatctt cacactgagg ccagggcacg ccatgcctgg 1080

cagcttaccc agggcgccac agtcttggga ctcttccggg tgacccccga aatc 1134

<210> 171
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 171

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
            20                  25                  30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
        35                  40                  45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
    50                  55                  60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65                  70                  75                  80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
                85                  90                  95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
        115                 120                 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
    130                 135                 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145                 150                 155                 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
                165                 170                 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
        195                 200                 205
```

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg
225 230 235 240

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
245 250 255

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
260 265 270

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

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val
290 295 300

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln
305 310 315 320

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp
325 330 335

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln
340 345 350

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu
355 360 365

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala
370 375 380

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
385 390 395

<210> 172
<211> 1188
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-21s137L序列」

<400> 172
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgggg cggtggagga 660

tccggaggag gtggctccgg cggcggagga tctgatcccg ccggcctctt ggacctgcgg 720

cagggcatgt ttgcgcagct ggtggcccaa aatgttctgc tgatcgatgg gcccctgagc 780

tggtacagtg acccaggcct ggcaggcgtg tccctgacgg ggggcctgag ctacaaagag 840

gacacgaagg agctggtggt ggccaaggct ggagtctact atgtcttctt tcaactagag 900

ctgcggcgcg tggtggccgg cgagggctca ggctccgttt cacttgcgct gcacctgcag 960

ccactgcgct ctgctgctgg ggccgccgcc ctggctttga ccgtggacct gccacccgcc 1020

tcctccgagg ctcggaactc ggccttcggt ttccagggcc gcttgctgca cctgagtgcc 1080

ggccagcgcc tgggcgtcca tcttcacact gaggccaggg cacgccatgc ctggcagctt 1140

acccagggcg ccacagtctt gggactcttc cgggtgaccc ccgaaatc 1188

<210> 173
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 173

```
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1               5                  10                  15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
            20                  25                  30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
        35                  40                  45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
    50                  55                  60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65                  70                  75                  80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
                85                  90                  95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
            100                 105                 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
        115                 120                 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
    130                 135                 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
145                 150                 155                 160
```

```
Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
            180                 185                 190

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
        195                 200                 205

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
    210                 215                 220

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
                245                 250                 255

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
            260                 265                 270

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
        275                 280                 285

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
    290                 295                 300

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
                325                 330                 335

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
            340                 345                 350

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
```

355 360 365

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
370 375 380

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
385 390 395 400

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
405 410 415

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
420 425 430

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
435 440 445

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
450 455 460

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
465 470 475 480

Phe Ile Asn Thr Ser
485

<210> 174
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 174
gattgcgaca tcgagggcaa ggacggcaag cagtacgaga gcgtgctgat ggtgtccatc 60

gaccagctgc tggacagcat gaaggagatc ggctccaact gcctcaacaa cgagttcaac 120

ttcttcaagc ggcacatctg cgacgccaac aaggagggca tgttcctgtt cagggccgcc 180

aggaaactgc ggcagttcct gaagatgaac tccaccggcg acttcgacct gcacctgctg 240

aaggtgtccg agggcaccac catcctgctg aactgcaccg gacaggtgaa gggccggaaa 300

cctgctgctc tgggagaggc ccaacccacc aagagcctgg aggagaacaa gtccctgaag 360

gagcagaaga agctgaacga cctgtgcttc ctgaagaggc tgctgcagga gatcaagacc 420

tgctggaaca agatcctgat gggcaccaag gagcatagcg gcacaaccaa cacagtcgct 480

gcctataacc tcacttggaa gagcaccaac ttcaaaacca tcctcgaatg ggaacccaaa 540

cccgttaacc aagtttacac cgtgcagatc agcaccaagt ccggcgactg gaagtccaaa 600

tgtttctata ccaccgacac cgagtgcgat ctcaccgatg agatcgtgaa agatgtgaaa 660

cagacctacc tcgcccgggt gtttagctac cccgccggca atgtggagag cactggttcc 720

gctggcgagc ctttatacga gaacagcccc gaatttaccc cttacctcga gaccaattta 780

ggacagccca ccatccaaag ctttgagcaa gttggcacaa aggtgaatgt gacagtggag 840

gacgagcgga ctttagtgcg gcggaacaac acctttctca gcctccggga tgtgttcggc 900

aaagatttaa tctacacact gtattactgg aagtcctctt cctccggcaa gaagacagct 960

aaaaccaaca caaacgagtt tttaatcgac gtggataaag gcgaaaacta ctgtttcagc 1020

gtgcaagctg tgatcccctc ccggaccgtg aataggaaaa gcaccgatag ccccgttgag 1080

tgcatgggcc aagaaaaggg cgagttccgg gagaactggg tgaacgtcat cagcgattta 1140

aagaagatcg aagatttaat tcagtccatg catatcgacg ccactttata cacagaatcc 1200

gacgtgcacc cctcttgtaa ggtgaccgcc atgaaatgtt ttttactgga gctgcaagtt 1260

atctctttag agagcggaga cgctagcatc cacgacaccg tggagaattt aatcatttta 1320

gccaataact ctttatccag caacggcaac gtgacagagt ccggctgcaa ggagtgcgaa 1380

gagctggagg agaagaacat caaggagttt ctgcaatcct ttgtgcacat tgtccagatg 1440

ttcatcaata cctcc 1455

<210> 175
<211> 502
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 175

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser
            20                  25                  30

Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile
        35                  40                  45

Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile
    50                  55                  60

Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His
                85                  90                  95

Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly
            100                 105                 110

Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn
    130                 135                 140

Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp
145                 150                 155                 160

Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Thr Thr Asn Thr
                165                 170                 175
```

```
Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr
                245                 250                 255

Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln
        275                 280                 285

Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val
    290                 295                 300

Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys
                325                 330                 335

Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly
            340                 345                 350

Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val
        355                 360                 365

Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys
    370                 375                 380
```

Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
385 390 395 400

Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
405 410 415

Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
420 425 430

Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile
435 440 445

His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
450 455 460

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
465 470 475 480

Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
485 490 495

Gln Met Phe Ile Asn Thr
500

<210> 176
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 176
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccgattgc 60

gacatcgagg gcaaggacgg caagcagtac gagagcgtgc tgatggtgtc catcgaccag 120

ctgctggaca gcatgaagga gatcggctcc aactgcctca acaacgagtt caacttcttc 180

aagcggcaca tctgcgacgc caacaaggag ggcatgttcc tgttcagggc cgccaggaaa 240

ctgcggcagt tcctgaagat gaactccacc ggcgacttcg acctgcacct gctgaaggtg 300

tccgagggca ccaccatcct gctgaactgc accggacagg tgaagggccg gaaacctgct 360

gctctgggag aggcccaacc caccaagagc ctggaggaga acaagtccct gaaggagcag 420

aagaagctga acgacctgtg cttcctgaag aggctgctgc aggagatcaa gacctgctgg 480

aacaagatcc tgatgggcac caaggagcat agcggcacaa ccaacacagt cgctgcctat 540

aacctcactt ggaagagcac caacttcaaa accatcctcg aatgggaacc caaacccgtt 600

aaccaagttt acaccgtgca gatcagcacc aagtccggcg actggaagtc caaatgtttc 660

tataccaccg acaccgagtg cgatctcacc gatgagatcg tgaaagatgt gaaacagacc 720

tacctcgccc gggtgtttag ctaccccgcc ggcaatgtgg agagcactgg ttccgctggc 780

gagcctttat acgagaacag ccccgaattt acccccttacc tcgagaccaa tttaggacag 840

cccaccatcc aaagctttga gcaagttggc acaaaggtga atgtgacagt ggaggacgag 900

cggactttag tgcggcggaa caacaccttt ctcagcctcc gggatgtgtt cggcaaagat 960

ttaatctaca cactgtatta ctggaagtcc tcttcctccg gcaagaagac agctaaaacc 1020

aacacaaacg agtttttaat cgacgtggat aaaggcgaaa actactgttt cagcgtgcaa 1080

gctgtgatcc cctcccggac cgtgaatagg aaaagcaccg atagccccgt tgagtgcatg 1140

ggccaagaaa agggcgagtt ccgggagaac tgggtgaacg tcatcagcga tttaaagaag 1200

atcgaagatt taattcagtc catgcatatc gacgccactt tatacacaga atccgacgtg 1260

caccctctt gtaaggtgac cgccatgaaa tgtttttttac tggagctgca agttatctct 1320

ttagagagcg gagacgctag catccacgac accgtggaga atttaatcat tttagccaat 1380

aactctttat ccagcaacgg caacgtgaca gagtccggct gcaaggagtg cgaagagctg 1440

gaggagaaga acatcaagga gtttctgcaa tcctttgtgc acattgtcca gatgttcatc 1500

aatacctcc 1509

<210> 177
<211> 352
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 177

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175
```

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
275 280 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
290 295 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305 310 315 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

<210> 178
<211> 1056
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 178
atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaacccccga cattacatgc ccccctccca tgagcgtgga gcacgccgac 900

atctgggtga agagctatag cctctacagc cgggagaggt atatctgtaa cagcggcttc 960

aagaggaagg ccggcaccag cagcctcacc gagtgcgtgc tgaataaggc taccaacgtg 1020

gctcactgga caacaccctc tttaaagtgc atccgg 1056

<210> 179
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 179

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305                 310                 315                 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
                325                 330                 335

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
        355                 360                 365

Ile Arg
    370
```

<210> 180
<211> 1110

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成7t15-TGFR序列」

<400> 180
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacattac atgccccccc cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg 960

gtgaagagct atagcctcta cagccgggag aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg 1020

aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac 1080

tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg 1110

<210> 181
<211> 620
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 181

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175
```

```
Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
            180                 185                 190

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
        195                 200                 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
    210                 215                 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225                 230                 235                 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
            260                 265                 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
        275                 280                 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
    290                 295                 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
                325                 330                 335

Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
            340                 345                 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
        355                 360                 365

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

370 375 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385 390 395 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
405 410 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
420 425 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
435 440 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
450 455 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465 470 475 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
485 490 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
500 505 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
515 520 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 182
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 182
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 183
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 183
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

```
Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220
```

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225 230 235 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
245 250 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
260 265 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
275 280 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305 310 315 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
325 330 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
340 345 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
355 360 365

Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
370 375 380

Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385 390 395 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
405 410 415

```
Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
        515                 520                 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
    530                 535                 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545                 550                 555                 560

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
                565                 570                 575

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
            580                 585                 590

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
        595                 600                 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
    610                 615                 620
```

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 184
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 184
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 185
<211> 397
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 185
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
130 135 140

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
145 150 155 160

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
165 170 175

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
210 215 220

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
225 230 235 240

Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
245 250 255

Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
260 265 270

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
275 280 285

Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
290 295 300

Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
305 310 315 320

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
325 330 335

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
340 345 350

Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
355 360 365

Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
370 375 380

Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
385 390 395

<210> 186
<211> 1191
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 186
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcca ttacatgccc ccctcccatg 420

agcgtggagc acgccgacat ctgggtgaag agctatagcc tctacagccg ggagaggtat 480

atctgtaaca gcggcttcaa gaggaaggcc ggcaccagca gcctcaccga gtgcgtgctg 540

aataaggcta ccaacgtggc tcactggaca acaccctctt taaagtgcat ccggggcggt 600

ggaggatccg gaggaggtgg ctccggcggc ggaggatctc gcgagggtcc cgagctttcg 660

cccgacgatc ccgccggcct cttggacctg cggcagggca tgtttgcgca gctggtggcc 720

caaaatgttc tgctgatcga tgggcccctg agctggtaca gtgacccagg cctggcaggc 780

gtgtccctga cgggggggcct gagctacaaa gaggacacga aggagctggt ggtggccaag 840

gctggagtct actatgtctt ctttcaacta gagctgcggc gcgtggtggc cggcgagggc 900

tcaggctccg tttcacttgc gctgcacctg cagccactgc gctctgctgc tggggccgcc 960

gccctggctt tgaccgtgga cctgccaccc gcctcctccg aggctcggaa ctcggccttc 1020

ggtttccagg gccgcttgct gcacctgagt gccggccagc gcctgggcgt ccatcttcac 1080

actgaggcca gggcacgcca tgcctggcag cttacccagg gcgccacagt cttgggactc 1140

ttccgggtga cccccgaaat cccagccgga ctcccttcac cgaggtcgga a 1191

<210> 187
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 187

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
20 25 30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
35 40 45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
50 55 60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65 70 75 80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
85 90 95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
100 105 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
115 120 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
130 135 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145 150 155 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
165 170 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
180 185 190

```
Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
        195                 200                 205

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp
225                 230                 235                 240

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
                245                 250                 255

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
            260                 265                 270

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
        275                 280                 285

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
    290                 295                 300

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
305                 310                 315                 320

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
                325                 330                 335

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
            340                 345                 350

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
        355                 360                 365

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
    370                 375                 380

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
385                 390                 395                 400
```

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
405 410 415

<210> 188
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 188
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgggg cggtggagga 660

tccggaggag gtggctccgg cggcggagga tctcgcgagg gtcccgagct ttcgccccgac 720

gatcccgccg gcctcttgga cctgcggcag ggcatgtttg cgcagctggt ggcccaaaat 780

gttctgctga tcgatgggcc cctgagctgg tacagtgacc caggcctggc aggcgtgtcc 840

ctgacggggg gcctgagcta caaagaggac acgaaggagc tggtggtggc caaggctgga 900

gtctactatg tcttctttca actagagctg cggcgcgtgg tggccggcga gggctcaggc 960

tccgtttcac ttgcgctgca cctgcagcca ctgcgctctg ctgctggggc cgccgccctg 1020

gctttgaccg tggacctgcc acccgcctcc tccgaggctc ggaactcggc cttcggtttc 1080

cagggccgct tgctgcacct gagtgccggc cagcgcctgg gcgtccatct tcacactgag 1140

gccagggcac gccatgcctg gcagcttacc cagggcgcca cagtcttggg actcttccgg 1200

gtgacccccg aaatcccagc cggactccct tcaccgaggt cggaa 1245

<210> 189
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 189

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
130 135 140

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
145 150 155 160

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
165 170 175

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
210 215 220

Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
225 230 235 240

Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
245 250 255

Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
260 265 270

Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
275 280 285

Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
290 295 300

Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
305 310 315 320

Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg

325 330 335

Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
340 345 350

Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
355 360 365

Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
370 375

<210> 190
<211> 1134
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 190
cagggccagg acaggcacat gatccggatg aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg 60

aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc 120

aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc 180

ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc 240

acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag 300

aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat 360

cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc gaggactcca ttacatgccc ccctcccatg 420

agcgtggagc acgccgacat ctgggtgaag agctatagcc tctacagccg ggagaggtat 480

atctgtaaca gcggcttcaa gaggaaggcc ggcaccagca gcctcaccga gtgcgtgctg 540

aataaggcta ccaacgtggc tcactggaca acaccctctt taaagtgcat ccggggcggt 600

ggaggatccg gaggaggtgg ctccggcggc ggaggatctg atcccgccgg cctcttggac 660

ctgcggcagg gcatgtttgc gcagctggtg gcccaaaatg ttctgctgat cgatgggccc 720

ctgagctggt acagtgaccc aggcctggca ggcgtgtccc tgacgggggg cctgagctac 780

aaagaggaca cgaaggagct ggtggtggcc aaggctggag tctactatgt cttctttcaa 840

ctagagctgc ggcgcgtggt ggccggcgag ggctcaggct ccgtttcact tgcgctgcac 900

ctgcagccac tgcgctctgc tgctggggcc gccgccctgg ctttgaccgt ggacctgcca 960

cccgcctcct ccgaggctcg gaactcggcc ttcggtttcc agggccgctt gctgcacctg 1020

agtgccggcc agcgcctggg cgtccatctt cacactgagg ccagggcacg ccatgcctgg 1080

cagcttaccc agggcgccac agtcttggga ctcttccggg tgacccccga aatc 1134

<210> 191
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 191
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
20 25 30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
35 40 45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
50 55 60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65 70 75 80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
85 90 95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
100 105 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
115 120 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
130 135 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145 150 155 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
165 170 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
180 185 190

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
195 200 205

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg
225 230 235 240

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
245 250 255

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
260 265 270

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

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val
290 295 300

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln
305 310 315 320

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp
325 330 335

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln
340 345 350

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu
355 360 365

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala
370 375 380

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
385 390 395

<210> 192
<211> 1188
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-21s137L序列」

<400> 192
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgggg cggtggagga 660

tccggaggag gtggctccgg cggcggagga tctgatcccg ccggcctctt ggacctgcgg 720

cagggcatgt ttgcgcagct ggtggcccaa aatgttctgc tgatcgatgg gcccctgagc 780

tggtacagtg acccaggcct ggcaggcgtg tccctgacgg ggggcctgag ctacaaagag 840

gacacgaagg agctggtggt ggccaaggct ggagtctact atgtcttctt tcaactagag 900

ctgcggcgcg tggtggccgg cgagggctca ggctccgttt cacttgcgct gcacctgcag 960

ccactgcgct ctgctgctgg ggccgccgcc ctggctttga ccgtggacct gccacccgcc 1020

tcctccgagg ctcggaactc ggccttcggt ttccagggcc gcttgctgca cctgagtgcc 1080

ggccagcgcc tgggcgtcca tcttcacact gaggccaggg cacgccatgc ctggcagctt 1140

acccagggcg ccacagtctt gggactcttc cgggtgaccc ccgaaatc 1188

<210> 193
<211> 620
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 193

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60
```

```
Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
        195                 200                 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
    210                 215                 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225                 230                 235                 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
```

260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
275 280 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
290 295 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305 310 315 320

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
325 330 335

Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
340 345 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
355 360 365

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
370 375 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385 390 395 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
405 410 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
420 425 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
435 440 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
450 455 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465 470 475 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
485 490 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
500 505 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
515 520 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 194
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 194

atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 195
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 195
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
100 105 110

```
Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
        115                 120                 125

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300
```

```
Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305                 310                 315                 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
                325                 330                 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
            340                 345                 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
        355                 360                 365

Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
    370                 375                 380

Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510
```

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
515 520 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
530 535 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545 550 555 560

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
565 570 575

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
580 585 590

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
595 600 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
610 615 620

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 196
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 196
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 197
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 197
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

```
Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
        195                 200                 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
    210                 215                 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225                 230                 235                 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
            260                 265                 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
        275                 280                 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
    290                 295                 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305                 310                 315                 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
```

325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
355 360 365

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
370 375 380

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
385 390 395 400

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
405 410 415

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
420 425 430

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
435 440 445

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
450 455 460

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
465 470 475 480

Gly Ser Glu Asp Ser
485

<210> 198
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 198

atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagccccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cattacatgc ccccctccca tgagcgtgga gcacgccgac 900

atctgggtga agagctatag cctctacagc cgggagaggt atatctgtaa cagcggcttc 960

aagaggaagg ccggcaccag cagcctcacc gagtgcgtgc tgaataaggc taccaacgtg 1020

gctcactgga caacaccctc tttaaagtgc atccggcagg gccaggacag gcacatgatc 1080

cggatgaggc agctcatcga catcgtcgac cagctgaaga actacgtgaa cgacctggtg 1140

cccgagtttc tgcctgcccc cgaggacgtg gagaccaact gcgagtggtc cgccttctcc 1200

tgctttcaga aggcccagct gaagtccgcc aacaccggca acaacgagcg gatcatcaac 1260

gtgagcatca agaagctgaa gcggaagcct ccctccacaa acgccggcag gaggcagaag 1320

cacaggctga cctgccccag ctgtgactcc tacgagaaga agccccccaa ggagttcctg 1380

gagaggttca agtccctgct gcagaagatg atccatcagc acctgtcctc caggacccac 1440

ggctccgagg actcc 1455

<210> 199
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 199
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
100 105 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
130 135 140

```
Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305                 310                 315                 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
                325                 330                 335

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
            340                 345                 350
```

```
Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
        355                 360                 365

Ile Arg Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
    370                 375                 380

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
385                 390                 395                 400

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
            420                 425                 430

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
        435                 440                 445

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
    450                 455                 460

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
465                 470                 475                 480

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
                485                 490                 495

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
            500
```

<210> 200
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR21序列」

<400> 200

atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacattac atgccccccc cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg 960

gtgaagagct atagcctcta cagccgggag aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg 1020

aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac 1080

tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg cagggccagg acaggcacat gatccggatg 1140

aggcagctca tcgacatcgt cgaccagctg aagaactacg tgaacgacct ggtgcccgag 1200

tttctgcctg cccccgagga cgtggagacc aactgcgagt ggtccgcctt ctcctgcttt 1260

cagaaggccc agctgaagtc cgccaacacc ggcaacaacg agcggatcat caacgtgagc 1320

atcaagaagc tgaagcggaa gcctccctcc acaaacgccg gcaggaggca gaagcacagg 1380

ctgacctgcc ccagctgtga ctcctacgag aagaagcccc ccaaggagtt cctggagagg 1440

ttcaagtccc tgctgcagaa gatgatccat cagcacctgt cctccaggac ccacggctcc 1500

gaggactcc 1509

<210> 201
<211> 620
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 201
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
        195                 200                 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
    210                 215                 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225                 230                 235                 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
            260                 265                 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
        275                 280                 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
    290                 295                 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
                325                 330                 335

Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
```

340 345 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
355 360 365

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
370 375 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385 390 395 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
405 410 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
420 425 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
435 440 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
450 455 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465 470 475 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
485 490 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
500 505 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
515 520 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 202
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 202
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 203
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 203

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305                 310                 315                 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
                325                 330                 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
            340                 345                 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
        355                 360                 365

Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
    370                 375                 380
```

```
Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
        515                 520                 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
    530                 535                 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545                 550                 555                 560

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
                565                 570                 575

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
            580                 585                 590
```

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
595 600 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
610 615 620

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 204
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 204
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 205
<211> 592
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 205
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr

1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145 150 155 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
165 170 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
275 280 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
290 295 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305 310 315 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
355 360 365

Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
370 375 380

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly
385 390 395 400

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser

405 410 415

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
420 425 430

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val
435 440 445

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
465 470 475 480

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
485 490 495

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val
500 505 510

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp
515 520 525

Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
530 535 540

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
545 550 555 560

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Ser
565 570 575

Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
580 585 590

<210> 206
<211> 1776
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 206
atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cattacatgc ccccctccca tgagcgtgga gcacgccgac 900

atctgggtga agagctatag cctctacagc cgggagaggt atatctgtaa cagcggcttc 960

aagaggaagg ccggcaccag cagcctcacc gagtgcgtgc tgaataaggc taccaacgtg 1020

gctcactgga caacaccctc tttaaagtgc atccggtccg agctgaccca ggaccctgct 1080

gtgtccgtgg ctctgggcca gaccgtgagg atcacctgcc agggcgactc cctgaggtcc 1140

tactacgcct cctggtacca gcagaagccc ggccaggctc ctgtgctggt gatctacggc 1200

aagaacaaca ggccctccgg catccctgac aggttctccg gatcctcctc cggcaacacc 1260

gcctccctga ccatcacagg cgctcaggcc gaggacgagg ctgactacta ctgcaactcc 1320

agggactcct ccggcaacca tgtggtgttc ggcggcggca ccaagctgac cgtgggccat 1380

ggcggcggcg gctccggagg cggcggcagc ggcggaggag gatccgaggt gcagctggtg 1440

gagtccggag gaggagtggt gaggcctgga ggctccctga ggctgagctg tgctgcctcc 1500

ggcttcacct tcgacgacta cggcatgtcc tgggtgaggc aggctcctgg aaagggcctg 1560

gagtgggtgt ccggcatcaa ctggaacggc ggatccaccg gctacgccga ttccgtgaag 1620

ggcaggttca ccatcagcag ggacaacgcc aagaactccc tgtacctgca gatgaactcc 1680

ctgagggccg aggacaccgc cgtgtactac tgcgccaggg gcaggtccct gctgttcgac 1740

tactggggac agggcaccct ggtgaccgtg tccagg 1776

<210> 207
<211> 610
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 207
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

```
His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285
```

```
Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305                 310                 315                 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
                325                 330                 335

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
        355                 360                 365

Ile Arg Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
    370                 375                 380

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
385                 390                 395                 400

Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
                405                 410                 415

Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
            420                 425                 430

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
        435                 440                 445

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn
    450                 455                 460

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Gly His Gly Gly
465                 470                 475                 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
                485                 490                 495
```

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg
500 505 510

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
515 520 525

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile
530 535 540

Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
545 550 555 560

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
565 570 575

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
580 585 590

Arg Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
595 600 605

Ser Arg
610

<210> 208
<211> 1830
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR16序列」

<400> 208
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacattac atgccccccc cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg 960

gtgaagagct atagcctcta cagccgggag aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg 1020

aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac 1080

tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg tccgagctga cccaggaccc tgctgtgtcc 1140

gtggctctgg gccagaccgt gaggatcacc tgccagggcg actccctgag gtcctactac 1200

gcctcctggt accagcagaa gcccggccag gctcctgtgc tggtgatcta cggcaagaac 1260

aacaggccct ccggcatccc tgacaggttc tccggatcct cctccggcaa caccgcctcc 1320

ctgaccatca caggcgctca ggccgaggac gaggctgact actactgcaa ctccagggac 1380

tcctccggca accatgtggt gttcggcggc ggcaccaagc tgaccgtggg ccatggcggc 1440

ggcggctccg gaggcggcgg cagcggcgga ggaggatccg aggtgcagct ggtggagtcc 1500

ggaggaggag tggtgaggcc tggaggctcc ctgaggctga gctgtgctgc ctccggcttc 1560

accttcgacg actacggcat gtcctgggtg aggcaggctc ctggaaaggg cctggagtgg 1620

gtgtccggca tcaactggaa cggcggatcc accggctacg ccgattccgt gaagggcagg 1680

ttcaccatca gcagggacaa cgccaagaac tccctgtacc tgcagatgaa ctccctgagg 1740

gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc aggggcaggt ccctgctgtt cgactactgg 1800

ggacagggca ccctggtgac cgtgtccagg 1830

<210> 209
<211> 620
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 209
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145 150 155 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
165 170 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ser
275 280 285

Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr
290 295 300

Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val
305 310 315 320

Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys
325 330 335

```
Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys
            340                 345                 350

Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly
        355                 360                 365

Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser
    370                 375                 380

Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile
385                 390                 395                 400

Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp
                405                 410                 415

Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp
            420                 425                 430

Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile
    450                 455                 460

Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile
465                 470                 475                 480

Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys
                485                 490                 495

Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile
            500                 505                 510

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
        515                 520                 525

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
```

530 535 540

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
565 570 575

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
580 585 590

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
595 600 605

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
610 615 620

<210> 210
<211> 1860
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 210
atccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cagcggcaca accaacacag tcgctgccta taacctcact 900

tggaagagca ccaacttcaa aaccatcctc gaatgggaac ccaaacccgt taaccaagtt 960

tacaccgtgc agatcagcac caagtccggc gactggaagt ccaaatgttt ctataccacc 1020

gacaccgagt gcgatctcac cgatgagatc gtgaaagatg tgaaacagac ctacctcgcc 1080

cgggtgttta gctaccccgc cggcaatgtg gagagcactg gttccgctgg cgagccttta 1140

tacgagaaca gccccgaatt taccccttac ctcgagacca atttaggaca gcccaccatc 1200

caaagctttg agcaagttgg cacaaaggtg aatgtgacag tggaggacga gcggacttta 1260

gtgcggcgga acaacacctt tctcagcctc cgggatgtgt tcggcaaaga tttaatctac 1320

acactgtatt actggaagtc ctcttcctcc ggcaagaaga cagctaaaac caacacaaac 1380

gagtttttaa tcgacgtgga taaaggcgaa aactactgtt tcagcgtgca agctgtgatc 1440

ccctcccgga ccgtgaatag gaaaagcacc gatagccccg ttgagtgcat gggccaagaa 1500

aagggcgagt tccgggagaa ctgggtgaac gtcatcagcg atttaaagaa gatcgaagat 1560

ttaattcagt ccatgcatat cgacgccact ttatacacag aatccgacgt gcacccctct 1620

tgtaaggtga ccgccatgaa atgtttttta ctggagctgc aagttatctc tttagagagc 1680

ggagacgcta gcatccacga caccgtggag aatttaatca ttttagccaa taactcttta 1740

tccagcaacg gcaacgtgac agagtccggc tgcaaggagt gcgaagagct ggaggagaag 1800

aacatcaagg agtttctgca atcctttgtg cacattgtcc agatgttcat caatacctcc 1860

<210> 211
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 211

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
            20                  25                  30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
        35                  40                  45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
    50                  55                  60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65                  70                  75                  80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
                85                  90                  95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
            100                 105                 110

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

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175
```

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
180 185 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
195 200 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
210 215 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225 230 235 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
245 250 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
260 265 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
275 280 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Asp Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys
305 310 315 320

Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn
325 330 335

Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser
340 345 350

Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile
355 360 365

Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro
370 375 380

```
Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys Val Asn Val Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys
    450                 455                 460

Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe
465                 470                 475                 480

Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala
                485                 490                 495

Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val
            500                 505                 510

Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn
        515                 520                 525

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
    530                 535                 540

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
545                 550                 555                 560

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
                565                 570                 575
```

Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
580 585 590

Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
595 600 605

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
610 615 620

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
625 630 635

<210> 212
<211> 1914
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 212
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacagcgg cacaaccaac acagtcgctg cctataacct cacttggaag 960

agcaccaact tcaaaaccat cctcgaatgg gaacccaaac ccgttaacca agtttacacc 1020

gtgcagatca gcaccaagtc cggcgactgg aagtccaaat gtttctatac caccgacacc 1080

gagtgcgatc tcaccgatga gatcgtgaaa gatgtgaaac agacctacct cgcccgggtg 1140

tttagctacc ccgccggcaa tgtggagagc actggttccg ctggcgagcc tttatacgag 1200

aacagccccg aatttacccc ttacctcgag accaatttag gacagcccac catccaaagc 1260

tttgagcaag ttggcacaaa ggtgaatgtg acagtggagg acgagcggac tttagtgcgg 1320

cggaacaaca cctttctcag cctccgggat gtgttcggca aagatttaat ctacacactg 1380

tattactgga agtcctcttc ctccggcaag aagacagcta aaaccaacac aaacgagttt 1440

ttaatcgacg tggataaagg cgaaaactac tgtttcagcg tgcaagctgt gatcccctcc 1500

cggaccgtga ataggaaaag caccgatagc cccgttgagt gcatgggcca agaaaagggc 1560

gagttccggg agaactgggt gaacgtcatc agcgatttaa agaagatcga agatttaatt 1620

cagtccatgc atatcgacgc cactttatac acagaatccg acgtgcaccc ctcttgtaag 1680

gtgaccgcca tgaaatgttt tttactggag ctgcaagtta tctctttaga gagcggagac 1740

gctagcatcc acgacaccgt ggagaattta atcattttag ccaataactc tttatccagc 1800

aacggcaacg tgacagagtc cggctgcaag gagtgcgaag agctggagga gaagaacatc 1860

aaggagtttc tgcaatcctt tgtgcacatt gtccagatgt tcatcaatac ctcc 1914

<210> 213
<211> 551
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 213

```
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1               5                  10                  15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
            20                  25                  30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
        35                  40                  45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
    50                  55                  60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
                85                  90                  95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
            100                 105                 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
145                 150                 155                 160

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
                165                 170                 175

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

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
```

195 200 205

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
210 215 220

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
225 230 235 240

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
260 265 270

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Ile
275 280 285

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
290 295 300

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
305 310 315 320

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
325 330 335

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
355 360 365

Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu
370 375 380

Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile
385 390 395 400

Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser
405 410 415

Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val
420 425 430

Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg
435 440 445

Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu
450 455 460

Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val
465 470 475 480

Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe
485 490 495

Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His
500 505 510

Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly
515 520 525

Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly
530 535 540

Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
545 550

<210> 214
<211> 1653
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 214

atccccccccc atgtgcaaaa gagcgtgaac aacgatatga tcgtgaccga caacaacggc 60

gccgtgaagt ttccccagct ctgcaagttc tgcgatgtca ggttcagcac ctgcgataat 120

cagaagtcct gcatgtccaa ctgcagcatc acctccatct gcgagaagcc ccaagaagtg 180

tgcgtggccg tgtggcggaa aaatgacgag aacatcaccc tggagaccgt gtgtcacgac 240

cccaagctcc cttatcacga cttcattctg gaggacgctg cctcccccaa atgcatcatg 300

aaggagaaga agaagcccgg agagaccttc tttatgtgtt cctgtagcag cgacgagtgt 360

aacgacaaca tcatcttcag cgaagagtac aacaccagca accctgatgg aggtggcgga 420

tccggaggtg gaggttctgg tggaggtggg agtattcctc cccacgtgca gaagagcgtg 480

aataatgaca tgatcgtgac cgataacaat ggcgccgtga aatttcccca gctgtgcaaa 540

ttctgcgatg tgaggttttc cacctgcgac aaccagaagt cctgtatgag caactgctcc 600

atcacctcca tctgtgagaa gcctcaggag gtgtgcgtgg ctgtctggcg gaagaatgac 660

gagaatatca ccctggaaac cgtctgccac gatcccaagc tgccctacca cgatttcatc 720

ctggaagacg ccgccagccc taagtgcatc atgaaagaga aaaagaagcc tggcgagacc 780

tttttcatgt gctcctgcag cagcgacgaa tgcaacgaca atatcatctt tagcgaggaa 840

tacaatacca gcaaccccga cattacatgc ccccctccca tgagcgtgga gcacgccgac 900

atctgggtga agagctatag cctctacagc cgggagaggt atatctgtaa cagcggcttc 960

aagaggaagg ccggcaccag cagcctcacc gagtgcgtgc tgaataaggc taccaacgtg 1020

gctcactgga caacaccctc tttaaagtgc atccggggcg gtggaggatc cggaggaggt 1080

ggctccggcg gcggaggatc tcgcgagggt cccgagcttt cgcccgacga tcccgccggc 1140

ctcttggacc tgcggcaggg catgtttgcg cagctggtgg cccaaaatgt tctgctgatc 1200

gatgggcccc tgagctggta cagtgaccca ggcctggcag gcgtgtccct gacgggggggc 1260

ctgagctaca aagaggacac gaaggagctg gtggtggcca aggctggagt ctactatgtc 1320

ttctttcaac tagagctgcg gcgcgtggtg gccggcgagg gctcaggctc cgtttcactt 1380

gcgctgcacc tgcagccact gcgctctgct gctggggccg ccgccctggc tttgaccgtg 1440

gacctgccac ccgcctcctc cgaggctcgg aactcggcct tcggtttcca gggccgcttg 1500

ctgcacctga gtgccggcca gcgcctgggc gtccatcttc acactgaggc cagggcacgc 1560

catgcctggc agcttaccca gggcgccaca gtcttgggac tcttccgggt gacccccgaa 1620

atcccagccg gactcccttc accgaggtcg gaa 1653

<210> 215
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 215
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
20 25 30

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
35 40 45

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
50 55 60

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
65 70 75 80

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
85 90 95

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
100 105 110

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

```
Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys
                165                 170                 175

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
    210                 215                 220

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
225                 230                 235                 240

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
                245                 250                 255

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
            260                 265                 270

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
        275                 280                 285

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
    290                 295                 300

Asp Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
305                 310                 315                 320

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
                325                 330                 335
```

```
Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
        355                 360                 365

Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu
385                 390                 395                 400

Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
                405                 410                 415

Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
            420                 425                 430

Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
        435                 440                 445

Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
    450                 455                 460

Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
465                 470                 475                 480

His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
                485                 490                 495

Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
            500                 505                 510

Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
        515                 520                 525
```

Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
530 535 540

Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
545 550 555 560

Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
565

<210> 216
<211> 1707
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成TGFRt15-TGFR137序列」

<400> 216
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctccatcccc 60

ccccatgtgc aaaagagcgt gaacaacgat atgatcgtga ccgacaacaa cggcgccgtg 120

aagtttcccc agctctgcaa gttctgcgat gtcaggttca gcacctgcga taatcagaag 180

tcctgcatgt ccaactgcag catcacctcc atctgcgaga agccccaaga agtgtgcgtg 240

gccgtgtggc ggaaaaatga cgagaacatc accctggaga ccgtgtgtca cgaccccaag 300

ctcccttatc acgacttcat tctggaggac gctgcctccc ccaaatgcat catgaaggag 360

aagaagaagc ccggagagac cttctttatg tgttcctgta gcagcgacga gtgtaacgac 420

aacatcatct tcagcgaaga gtacaacacc agcaaccctg atggaggtgg cggatccgga 480

ggtggaggtt ctggtggagg tgggagtatt cctccccacg tgcagaagag cgtgaataat 540

gacatgatcg tgaccgataa caatggcgcc gtgaaatttc cccagctgtg caaattctgc 600

gatgtgaggt tttccacctg cgacaaccag aagtcctgta tgagcaactg ctccatcacc 660

tccatctgtg agaagcctca ggaggtgtgc gtggctgtct ggcggaagaa tgacgagaat 720

atcaccctgg aaaccgtctg ccacgatccc aagctgccct accacgattt catcctggaa 780

gacgccgcca gccctaagtg catcatgaaa gagaaaaaga agcctggcga gacctttttc 840

atgtgctcct gcagcagcga cgaatgcaac gacaatatca tctttagcga ggaatacaat 900

accagcaacc ccgacattac atgcccccct cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg 960

gtgaagagct atagcctcta cagccgggag aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg 1020

aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac 1080

tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg ggcggtggag gatccggagg aggtggctcc 1140

ggcggcggag gatctcgcga gggtcccgag ctttcgcccg acgatcccgc cggcctcttg 1200

gacctgcggc agggcatgtt tgcgcagctg gtggcccaaa atgttctgct gatcgatggg 1260

cccctgagct ggtacagtga cccaggcctg gcaggcgtgt ccctgacggg gggcctgagc 1320

tacaaagagg acacgaagga gctggtggtg gccaaggctg gagtctacta tgtcttcttt 1380

caactagagc tgcggcgcgt ggtggccggc gagggctcag gctccgtttc acttgcgctg 1440

cacctgcagc cactgcgctc tgctgctggg gccgccgccc tggctttgac cgtggacctg 1500

ccacccgcct cctccgaggc tcggaactcg gccttcggtt tccagggccg cttgctgcac 1560

ctgagtgccg gccagcgcct gggcgtccat cttcacactg aggccagggc acgccatgcc 1620

tggcagctta cccagggcgc cacagtcttg ggactcttcc gggtgacccc cgaaatccca 1680

gccggactcc cttcaccgag gtcggaa 1707

<210> 217
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-18/IL-15Rαsu序列」

<400> 217
atgaagtggg tcacatttat ctctttactg ttcctcttct ccagcgccta cagctacttc 60

ggcaaactgg aatccaagct gagcgtgatc cggaatttaa acgaccaagt tctgtttatc 120

gatcaaggta accggcctct gttcgaggac atgaccgact ccgattgccg ggacaatgcc 180

ccccggacca tcttcattat ctccatgtac aaggacagcc agccccgggg catggctgtg 240

acaattagcg tgaagtgtga gaaaatcagc actttatctt gtgagaacaa gatcatctcc 300

tttaaggaaa tgaacccccc cgataacatc aaggacacca agtccgatat catcttcttc 360

cagcggtccg tgcccggtca cgataacaag atgcagttcg aatcctcctc ctacgagggc 420

tacttttag cttgtgaaaa ggagagggat ttattcaagc tgatcctcaa gaaggaggac 480

gagctgggcg atcgttccat catgttcacc gtccaaaacg aggatattac atgccccct 540

cccatgagcg tggagcacgc cgacatctgg gtgaagagct atagcctcta cagccgggag 600

aggtatatct gtaacagcgg cttcaagagg aaggccggca ccagcagcct caccgagtgc 660

gtgctgaata aggctaccaa cgtggctcac tggacaacac cctctttaaa gtgcatccgg 720

<210> 218
<211> 2607
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-12/TF/IL-15序列」

<400> 218
atgaaatggg tgacctttat ttctttactg ttcctcttta gcagcgccta ctccatttgg 60

gaactgaaga aggacgtcta cgtggtcgaa ctggactggt atcccgatgc tcccggcgaa 120

atggtggtgc tcacttgtga caccccgaa gaagacggca tcacttggac cctcgatcag 180

agcagcgagg tgctgggctc cggaaagacc ctcacaatcc aagttaagga gttcggagac 240

gctggccaat acacatgcca caagggaggc gaggtgctca gccattcctt attattatta 300

cacaagaagg aagacggaat ctggtccacc gacattttaa aagatcagaa ggagcccaag 360

aataagacct ttttaaggtg tgaggccaaa aactacagcg gtcgtttcac ttgttggtgg 420

ctgaccacca tttccaccga tttaaccttc tccgtgaaaa gcagccgggg aagctccgac 480

cctcaaggtg tgacatgtgg agccgctacc ctcagcgctg agagggttcg tggcgataac 540

aaggaatacg agtacagcgt ggagtgccaa gaagatagcg cttgtcccgc tgccgaagaa 600

tctttaccca ttgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaaac tcaagtacga gaactacacc 660

tcctccttct ttatccggga catcattaag cccgatcctc ctaagaattt acagctgaag 720

cctctcaaaa atagccggca agttgaggtc tcttgggaat atcccgacac ttggagcaca 780

ccccacagct acttctcttt aacctttttgt gtgcaagttc aaggtaaaag caagcgggag 840

aagaaagacc gggtgtttac cgacaaaacc agcgccaccg tcatctgtcg gaagaacgcc 900

tccatcagcg tgagggctca agatcgttat tactccagca gctggtccga gtgggccagc 960

gtgccttgtt ccggcggtgg aggatccgga ggaggtggct ccggcggcgg aggatctcgt 1020

aacctccccg tggctacccc cgatcccgga atgttccctt gtttacacca cagccagaat 1080

ttactgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaagctaggc agactttaga attttaccct 1140

tgcaccagcg aggagatcga ccatgaagat atcaccaagg acaagacatc caccgtggag 1200

gcttgtttac ctctggagct gacaaagaac gagtcttgtc tcaactctcg tgaaaccagc 1260

ttcatcacaa atggctcttg tttagcttcc cggaagacct cctttatgat ggctttatgc 1320

ctcagctcca tctacgagga tttaaagatg taccaagtgg agttcaagac catgaacgcc 1380

aagctgctca tggaccctaa acggcagatc tttttagacc agaacatgct ggctgtgatt 1440

gatgagctga tgcaagcttt aaacttcaac tccgagaccg tccctcagaa gtcctccctc 1500

gaggagcccg atttttacaa gacaaagatc aaactgtgca ttttactcca cgcctttagg 1560

atccgggccg tgaccattga ccgggtcatg agctatttaa acgccagcag cggcacaacc 1620

aacacagtcg ctgcctataa cctcacttgg aagagcacca acttcaaaac catcctcgaa 1680

tgggaaccca aacccgttaa ccaagtttac accgtgcaga tcagcaccaa gtccggcgac 1740

tggaagtcca aatgtttcta taccaccgac accgagtgcg atctcaccga tgagatcgtg 1800

aaagatgtga aacagaccta cctcgcccgg gtgtttagct accccgccgg caatgtggag 1860

agcactggtt ccgctggcga gcctttatac gagaacagcc ccgaatttac cccttacctc 1920

gagaccaatt taggacagcc caccatccaa agctttgagc aagttggcac aaaggtgaat 1980

gtgacagtgg aggacgagcg gactttagtg cggcggaaca acacctttct cagcctccgg 2040

gatgtgttcg gcaaagattt aatctacaca ctgtattact ggaagtcctc ttcctccggc 2100

aagaagacag ctaaaaccaa cacaaacgag tttttaatcg acgtggataa aggcgaaaac 2160

tactgtttca gcgtgcaagc tgtgatcccc tcccggaccg tgaataggaa aagcaccgat 2220

agccccgttg agtgcatggg ccaagaaaag ggcgagttcc gggagaactg ggtgaacgtc 2280

atcagcgatt taaagaagat cgaagattta attcagtcca tgcatatcga cgccacttta 2340

tacacagaat ccgacgtgca cccctcttgt aaggtgaccg ccatgaaatg ttttttactg 2400

gagctgcaag ttatctcttt agagagcgga gacgctagca tccacgacac cgtggagaat 2460

ttaatcattt tagccaataa ctctttatcc agcaacggca acgtgacaga gtccggctgc 2520

aaggagtgcg aagagctgga ggagaagaac atcaaggagt ttctgcaatc ctttgtgcac 2580

attgtccaga tgttcatcaa tacctcc 2607

<210> 219
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-18/IL-15Rαsu序列」

<400> 219
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn
20 25 30

Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe
35 40 45

Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile
50 55 60

Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val
65 70 75 80

Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn
85 90 95

Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp

100 105 110

Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp
115 120 125

Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala
130 135 140

Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp
145 150 155 160

Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp Ile
165 170 175

Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
180 185 190

Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
195 200 205

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
210 215 220

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
225 230 235 240

<210> 220
<211> 869
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-12/TF/IL-15序列」

<400> 220
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp

20 25 30

Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr
35 40 45

Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val
50 55 60

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

Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser
85 90 95

Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile
100 105 110

Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu
115 120 125

Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
130 135 140

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

Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val
165 170 175

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp
180 185 190

Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val
195 200 205

Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe
210 215 220

```
Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys
225                 230                 235                 240

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

Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln
            260                 265                 270

Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp
        275                 280                 285

Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val
    290                 295                 300

Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser
305                 310                 315                 320

Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                325                 330                 335

Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe
            340                 345                 350

Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met
        355                 360                 365

Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu
    370                 375                 380

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu
385                 390                 395                 400

Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser
                405                 410                 415

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys
```

420 425 430

Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
435 440 445

Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met
450 455 460

Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile
465 470 475 480

Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln
485 490 495

Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu
500 505 510

Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg
515 520 525

Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala
530 535 540

Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu
545 550 555 560

Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr
565 570 575

Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu
580 585 590

Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu
595 600 605

Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser
610 615 620

```
Ala Gly Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu
625                 630                 635                 640

Glu Thr Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly
                645                 650                 655

Thr Lys Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Arg Arg
            660                 665                 670

Asn Asn Thr Phe Leu Ser Leu Arg Asp Val Phe Gly Lys Asp Leu Ile
        675                 680                 685

Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala
    690                 695                 700

Lys Thr Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn
705                 710                 715                 720

Tyr Cys Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg
                725                 730                 735

Lys Ser Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu
            740                 745                 750

Phe Arg Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
        755                 760                 765

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
    770                 775                 780

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
785                 790                 795                 800

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
                805                 810                 815

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
```

820 825 830

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
835 840 845

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
850 855 860

Phe Ile Asn Thr Ser
865

<210> 221
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-21/TF突變體/IL-15序列」

<400> 221
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tcctccggca ccaccaatac cgtggccgct 480

tataacctca catggaagag caccaacttc gcgacagctc tggaatggga acccaagccc 540

gtcaatcaag tttacaccgt gcagatctcc accaaatccg gagactggaa gagcaagtgc 600

ttctacacaa cagacaccga gtgtgcttta accgacgaaa tcgtcaagga cgtcaagcaa 660

acctatctgg ctcgggtctt ttcctacccc gctggcaatg tcgagtccac cggctccgct 720

ggcgagcctc tctacgagaa ttcccccgaa ttcacccctt atttagagac caatttaggc 780

cagcctacca tccagagctt cgagcaagtt ggcaccaagg tgaacgtcac cgtcgaggat 840

gaaaggactt tagtggcgcg gaataacaca gctttatccc tccgggatgt gttcggcaaa 900

gacctcatct acacactgta ctattggaag tccagctcct ccggcaaaaa gaccgctaag 960

accaacacca acgagttttt aattgacgtg gacaaaggcg agaactactg cttcagcgtg 1020

caagccgtga tcccttctcg taccgtcaac cggaagagca cagattcccc cgttgagtgc 1080

atgggccaag aaaagggcga gttccgggag aactgggtga acgtcatcag cgatttaaag 1140

aagatcgaag atttaattca gtccatgcat atcgacgcca ctttatacac agaatccgac 1200

gtgcaccccct cttgtaaggt gaccgccatg aaatgttttt tactggagct gcaagttatc 1260

tctttagaga gcggagacgc tagcatccac gacaccgtgg agaatttaat cattttagcc 1320

aataactctt tatccagcaa cggcaacgtg acagagtccg gctgcaagga gtgcgaagag 1380

ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg caatcctttg tgcacattgt ccagatgttc 1440

atcaatacct cc 1452

<210> 222
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成IL-21/TF突變體/IL-15序列」

<400> 222
Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
20 25 30

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
35 40 45

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
50 55 60

```
Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
65                  70                  75                  80

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro
                85                  90                  95

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
            100                 105                 110

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
        115                 120                 125

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
    130                 135                 140

His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr
145                 150                 155                 160

Asn Leu Thr Trp Lys Ser Thr Asn Phe Ala Thr Ala Leu Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Pro Lys Pro Val Asn Gln Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Asp Trp Lys Ser Lys Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Ala
        195                 200                 205

Leu Thr Asp Glu Ile Val Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg
    210                 215                 220

Val Phe Ser Tyr Pro Ala Gly Asn Val Glu Ser Thr Gly Ser Ala Gly
225                 230                 235                 240

Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Ser Pro Glu Phe Thr Pro Tyr Leu Glu Thr
                245                 250                 255
```

```
Asn Leu Gly Gln Pro Thr Ile Gln Ser Phe Glu Gln Val Gly Thr Lys
            260                 265                 270

Val Asn Val Thr Val Glu Asp Glu Arg Thr Leu Val Ala Arg Asn Asn
        275                 280                 285

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

Leu Tyr Tyr Trp Lys Ser Ser Ser Ser Gly Lys Lys Thr Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Asn Thr Asn Glu Phe Leu Ile Asp Val Asp Lys Gly Glu Asn Tyr Cys
                325                 330                 335

Phe Ser Val Gln Ala Val Ile Pro Ser Arg Thr Val Asn Arg Lys Ser
            340                 345                 350

Thr Asp Ser Pro Val Glu Cys Met Gly Gln Glu Lys Gly Glu Phe Arg
        355                 360                 365

Glu Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
    370                 375                 380

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
385                 390                 395                 400

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
                405                 410                 415

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
            420                 425                 430

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
        435                 440                 445

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
    450                 455                 460
```

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
465 470 475 480

Asn Thr Ser

<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成信號序列」

<400> 223
Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

Ala

<210> 224
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成連接子序列」

<400> 224
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 225
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21s137L序列」

<400> 225
atgaagtggg tgaccttcat cagcctgctg ttcctgttct ccagcgccta ctcccagggc 60

caggacaggc acatgatccg gatgaggcag ctcatcgaca tcgtcgacca gctgaagaac 120

tacgtgaacg acctggtgcc cgagtttctg cctgcccccg aggacgtgga gaccaactgc 180

gagtggtccg ccttctcctg ctttcagaag gcccagctga agtccgccaa caccggcaac 240

aacgagcgga tcatcaacgt gagcatcaag aagctgaagc ggaagcctcc ctccacaaac 300

gccggcagga ggcagaagca caggctgacc tgccccagct gtgactccta cgagaagaag 360

ccccccaagg agttcctgga gaggttcaag tccctgctgc agaagatgat ccatcagcac 420

ctgtcctcca ggacccacgg ctccgaggac tccattacat gccccccctcc catgagcgtg 480

gagcacgccg acatctgggt gaagagctat agcctctaca gccgggagag gtatatctgt 540

aacagcggct tcaagaggaa ggccggcacc agcagcctca ccgagtgcgt gctgaataag 600

gctaccaacg tggctcactg gacaacaccc tctttaaagt gcatccgggg cggtggagga 660

tccggaggag gtggctccgg cggcggagga tctcgcgagg gtcccgagct ttcgcccgac 720

gatcccgccg gcctcttgga cctgcggcag ggcatgtttg cgcagctggt ggcccaaaat 780

gttctgctga tcgatgggcc cctgagctgg tacagtgacc caggcctggc aggcgtgtcc 840

ctgacggggg gcctgagcta caaagaggac acgaaggagc tggtggtggc caaggctgga 900

gtctactatg tcttctttca actagagctg cggcgcgtgg tggccggcga gggctcaggc 960

tccgtttcac ttgcgctgca cctgcagcca ctgcgctctg ctgctggggc cgccgccctg 1020

gctttgaccg tggacctgcc acccgcctcc tccgaggctc ggaactcggc cttcggtttc 1080

cagggccgct tgctgcacct gagtgccggc cagcgcctgg gcgtccatct tcacactgag 1140

gccagggcac gccatgcctg gcagcttacc cagggcgcca cagtcttggg actcttccgg 1200

gtgacccccg aaatcccagc cggactccct tcaccgaggt cggaa 1245

<210> 226
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成21s137L序列」

<400> 226

```
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1               5                  10                  15

Tyr Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile
            20                  25                  30

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
        35                  40                  45

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
    50                  55                  60

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
65                  70                  75                  80

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro
                85                  90                  95

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
        115                 120                 125

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
    130                 135                 140

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
145                 150                 155                 160

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
                165                 170                 175

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
```

180 185 190

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
195 200 205

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp
225 230 235 240

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
245 250 255

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
260 265 270

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
275 280 285

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
290 295 300

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
325 330 335

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
340 345 350

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
355 360 365

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
370 375 380

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
385 390 395 400

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
405 410 415

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種多鏈嵌合多肽，該多鏈嵌合多肽包含：

(a)第一嵌合多肽，其包含：

(i)第一標靶結合性結構域；

(ii)可溶性組織因子結構域，其包含與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列；及

(iii)成對親和力結構域之第一結構域，其包含與SEQ ID NO: 14至少80%一致之序列；及

(b)第二嵌合多肽，其包含：

(i)成對親和力結構域之第二結構域，其包含與SEQ ID NO: 28至少80%一致之序列；及

(ii)第二標靶結合性結構域，

其中：

該第一嵌合多肽與該第二嵌合多肽經由該成對親和力結構域之該第一結構域與該第二結構域之結合而締合；及

該第一標靶結合性結構域與該第二標靶結合性結構域包含與SEQ ID NO: 85至少80%一致之序列。

【請求項2】

如請求項1之多鏈嵌合多肽，其中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【請求項3】

如請求項1之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌

合多肽中該第一標靶結合性結構域與該可溶性組織因子結構域之間包含連接子序列。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之該第一結構域在該第一嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第一嵌合多肽進一步在該第一嵌合多肽中該可溶性組織因子結構域與該成對親和力結構域之該第一結構域之間包含連接子序列。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域之該第二結構域與該第二標靶結合性結構域在該第二嵌合多肽中彼此直接鄰接。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該第二嵌合多肽進一步在該第二嵌合多肽中該成對親和力結構域之該第二結構域與該第二標靶結合性結構域之間包含連接子序列。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該可溶性組織因子結構域係可溶性人類組織因子結構域。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中該成對親和力結構域

之該第一結構域包含人類可溶性IL-15且該成對親和力結構域之該第二結構域包含來自人類IL-15受體α鏈(IL15Rα)之壽司結構域(sushi domain)。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一標靶結合性結構域包含與SEQ ID NO: 85至少90%一致之序列；

該可溶性組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少90%一致之序列；

該成對親和力結構域之該第一結構域包含與SEQ ID NO: 14至少90%一致之序列；

該第二標靶結合性結構域包含與SEQ ID NO: 85至少90%一致之序列；及

該成對親和力結構域之該第二結構域包含與SEQ ID NO: 28至少90%一致之序列。

【請求項11】

如請求項10之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一標靶結合性結構域包含與SEQ ID NO: 85至少95%一致之序列；

該可溶性組織因子結構域包含與SEQ ID NO: 1至少95%一致之序列；

該成對親和力結構域之該第一結構域包含與SEQ ID NO: 14至少95%一致之序列；

該第二標靶結合性結構域包含與SEQ ID NO: 85至少95%一致之序

列；及

該成對親和力結構域之該第二結構域包含與SEQ ID NO: 28至少95%一致之序列。

【請求項12】

如請求項10之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一標靶結合性結構域包含SEQ ID NO: 85；

該可溶性組織因子結構域包含SEQ ID NO: 1；

該成對親和力結構域之該第一結構域包含SEQ ID NO: 14；

該第二標靶結合性結構域包含SEQ ID NO: 85；及

該成對親和力結構域之該第二結構域包含SEQ ID NO: 28。

【請求項13】

如請求項1之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少80%一致之序列；及

該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少80%一致之序列。

【請求項14】

如請求項13之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少90%一致之序列；及

該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少90%一致之序列。

【請求項15】

如請求項14之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 133至少95%一致之序列；及

該第二嵌合多肽包含與SEQ ID NO: 177至少95%一致之序列。

【請求項16】

如請求項15之多鏈嵌合多肽，其中：

該第一嵌合多肽包含SEQ ID NO: 133；及

該第二嵌合多肽包含SEQ ID NO: 177。

【請求項17】

一種組合物，其包含如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽。

【請求項18】

一種核酸，其編碼如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽。

【請求項19】

一種刺激、誘導或增加免疫細胞之增殖的活體外方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物接觸。

【請求項20】

一種誘導免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之活體外方法，該方法包含：

使免疫細胞與有效量的如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物接觸。

【請求項21】

一種如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物之用途，其係用於製備用以刺激、誘導或增加患有癌症、感染性疾病或年齡相關疾病或病況之個體中免疫細胞之增殖的藥物。

【請求項22】

一種如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物

之用途，其係用於製備用以誘導患有癌症、感染性疾病或年齡相關疾病或病況之個體中之免疫細胞分化成記憶或記憶樣免疫細胞之藥物。

【請求項23】

一種如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物之用途，其係用於製備用以殺滅患有癌症、感染性疾病或年齡相關疾病或病況之個體中之癌細胞、受感染細胞或衰老細胞之藥物。

【請求項24】

一種如請求項1至16中任一項之多鏈嵌合多肽或如請求項17之組合物之用途，其係用於製備用以治療患有癌症、感染性疾病或年齡相關疾病或病況之個體之藥物。

【請求項25】

如請求項21至24中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液腫瘤、肉瘤、骨肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、B細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤、視網膜母細胞瘤、胃癌、尿道上皮癌、肺癌、腎細胞癌、胃及食道癌、胰臟癌、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞頭頸部癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、肝癌及肝細胞癌。

【請求項26】

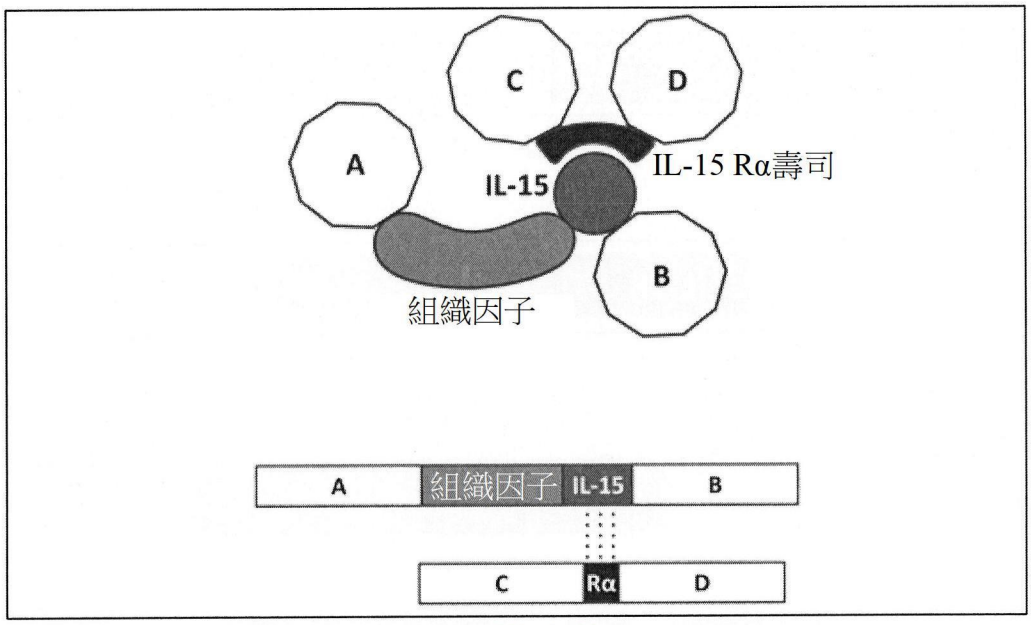
如請求項21至24中任一項之用途，其中該感染性疾病係人類免疫缺

陷病毒、巨細胞病毒、腺病毒、冠狀病毒、鼻病毒、輪狀病毒、天花、單純疱疹病毒、B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、乳頭狀瘤病毒或流感病毒感染。

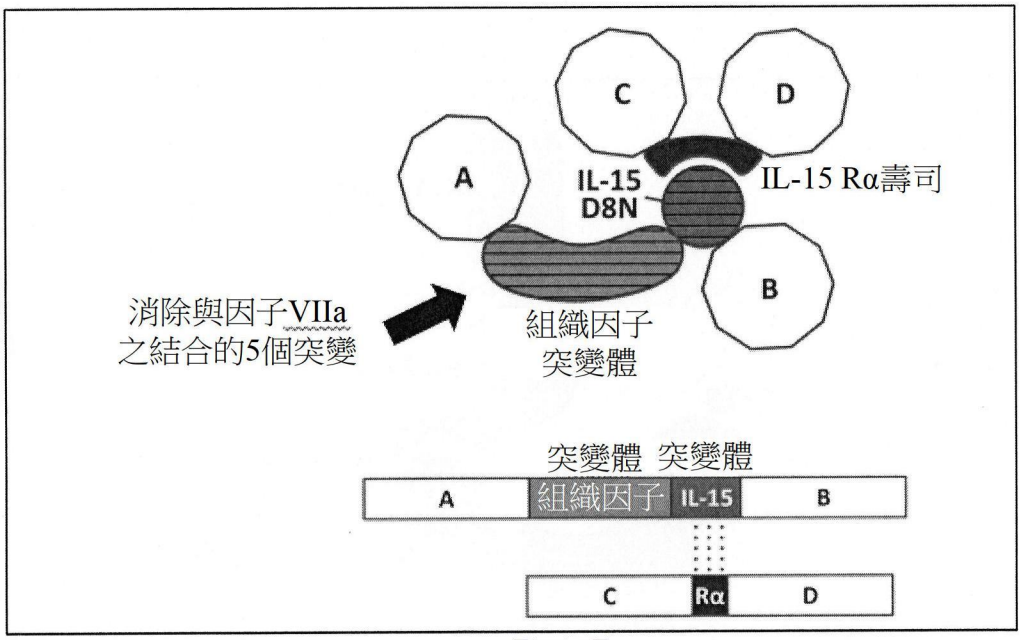
【請求項27】

如請求項21至24中任一項之用途，其中該年齡相關疾病或病況係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、動脈瘤、囊腫性纖維化、胰臟炎致纖維化、青光眼、高血壓、特發性肺纖維化、發炎性腸病、椎間盤退化症、黃斑變性、骨關節炎、2型糖尿病、脂肪組織萎縮、脂質營養不良、動脈粥樣硬化、白內障、COPD、腎臟移植失敗、肝纖維化、骨質流失、心肌梗塞、肌肉減少症、創傷癒合、禿頭症、心肌細胞肥大、帕金森氏病(Parkinson's disease)、年齡相關之肺組織彈性喪失、惡病質、腎絲球硬化症、肝硬化、NAFLD、骨質疏鬆、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、脊髓小腦失調、多發性硬化及腎臟功能障礙。

【發明圖式】


C
D
A
IL-15
IL-15 Rα壽司
B
組織因子
A
組織因子
IL-15
B
C
Rα
D

【圖1】


C
D
A
IL-15
D8N
IL-15 Rα壽司
B
消除與因子VIIa
之結合的5個突變
組織因子
突變體
突變體 突變體
A
組織因子
IL-15
B
C
Rα
D

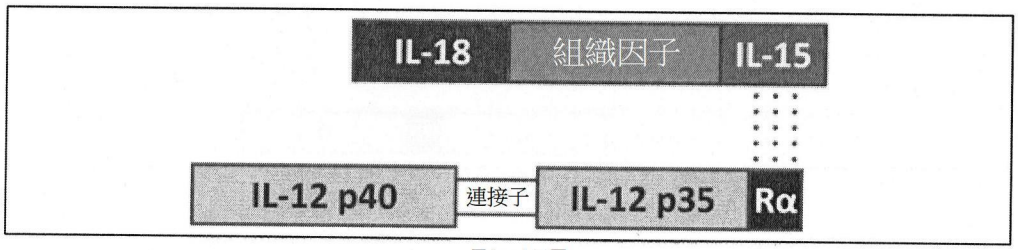
【圖2】


IL-12 p40
連接子
IL-12 p35
Rα

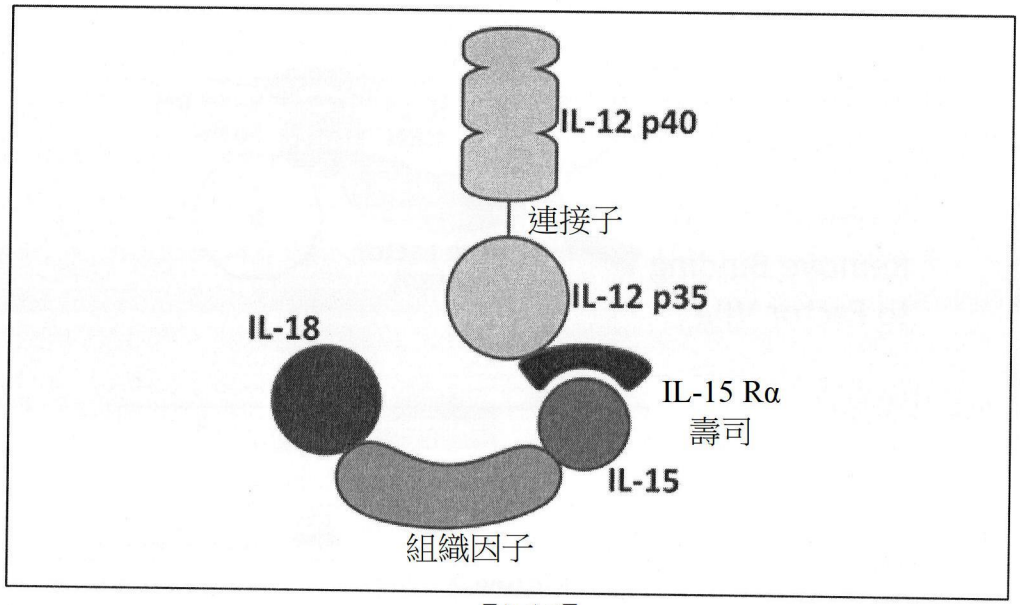
【圖3】


IL-18
組織因子
IL-15

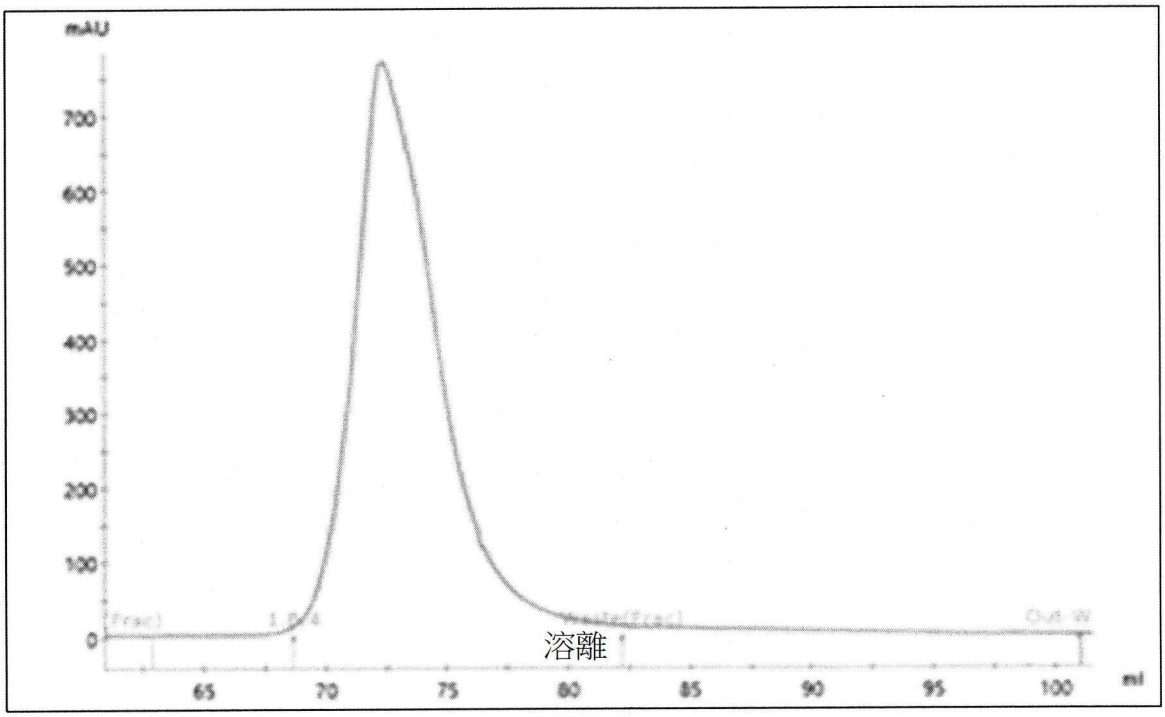
【圖4】


IL-18
組織因子
IL-15
IL-12 p40
連接子
IL-12 p35
Rα

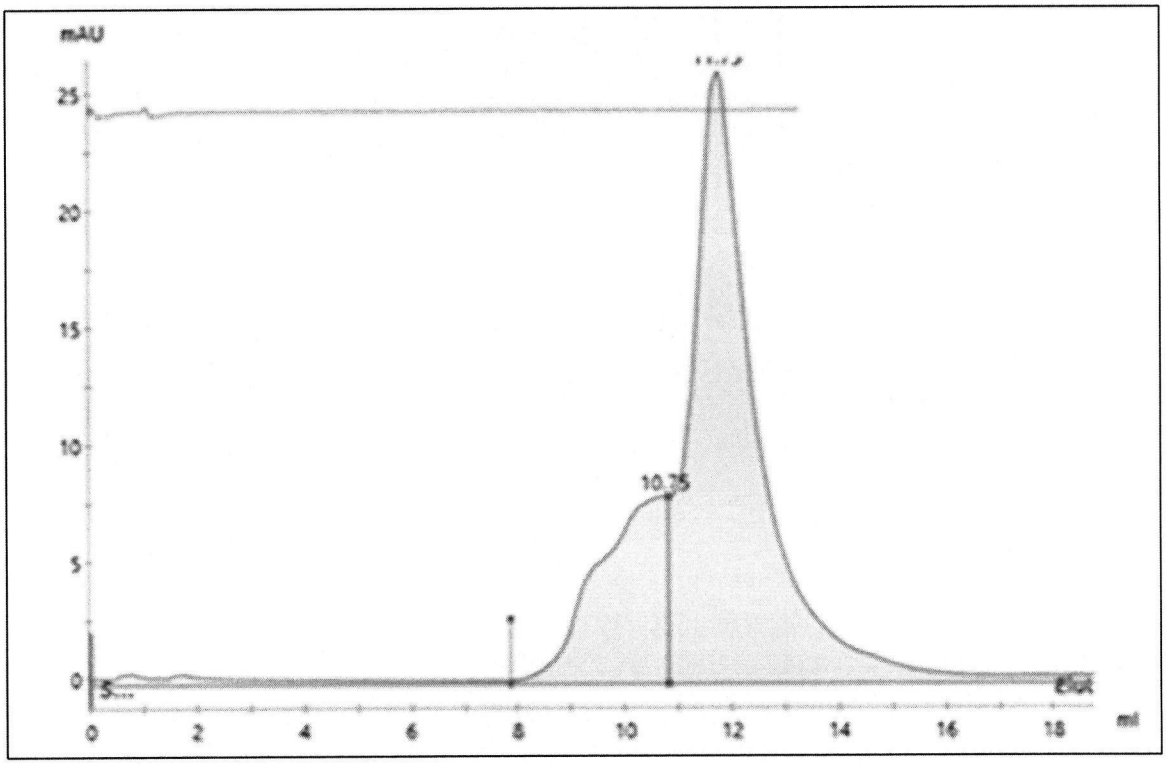
【圖5】


IL-12 p40
連接子
IL-12 p35
IL-18
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

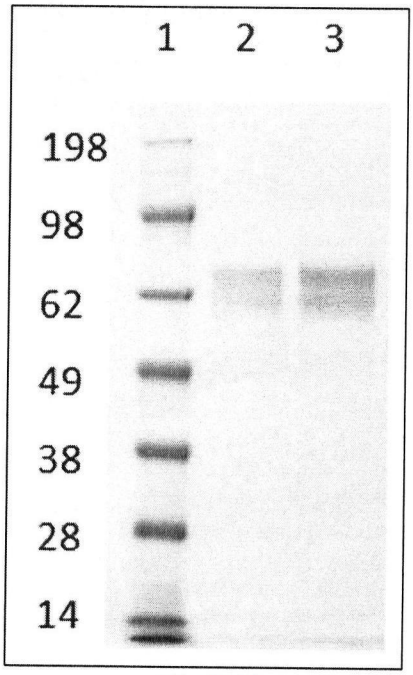
【圖6】


mAU
700
600
500
400
300
200
100
0
溶離
65
70
75
80
85
90
95
100
ml

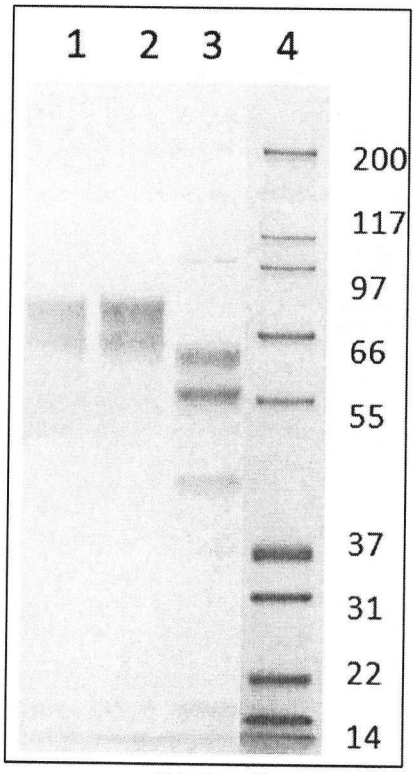
【圖7】


mAU
25
20
15
10
5
0
10.75
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
ml

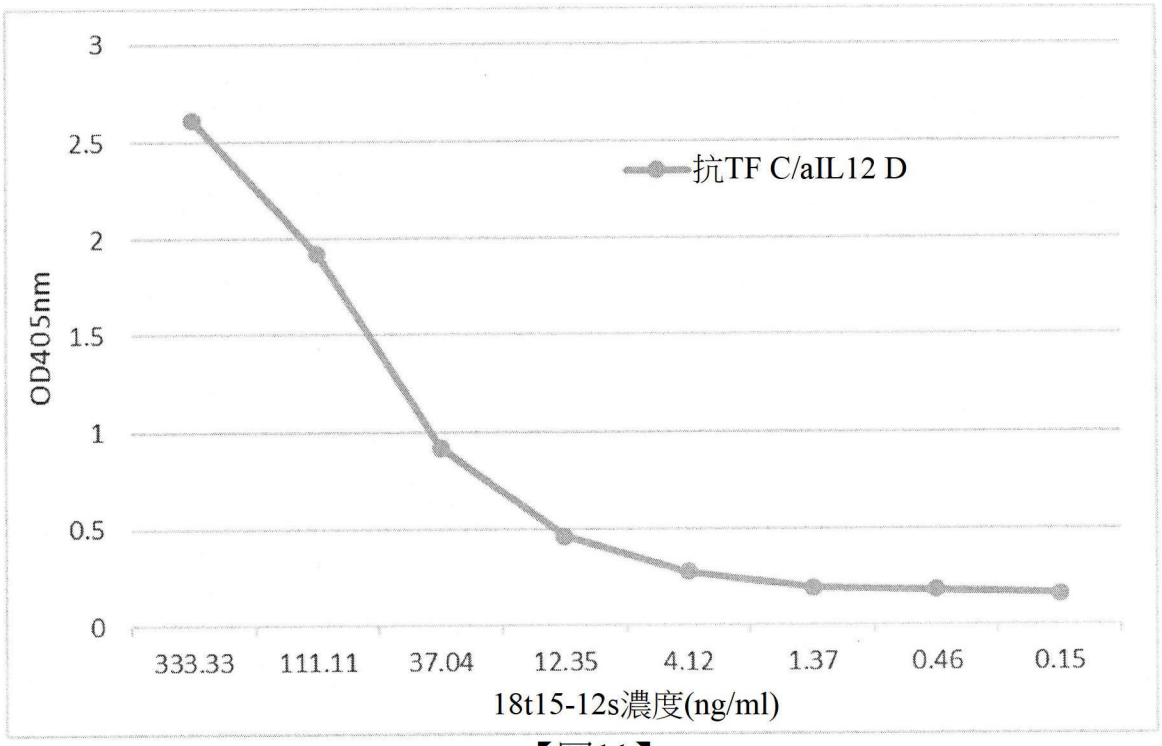
【圖8】



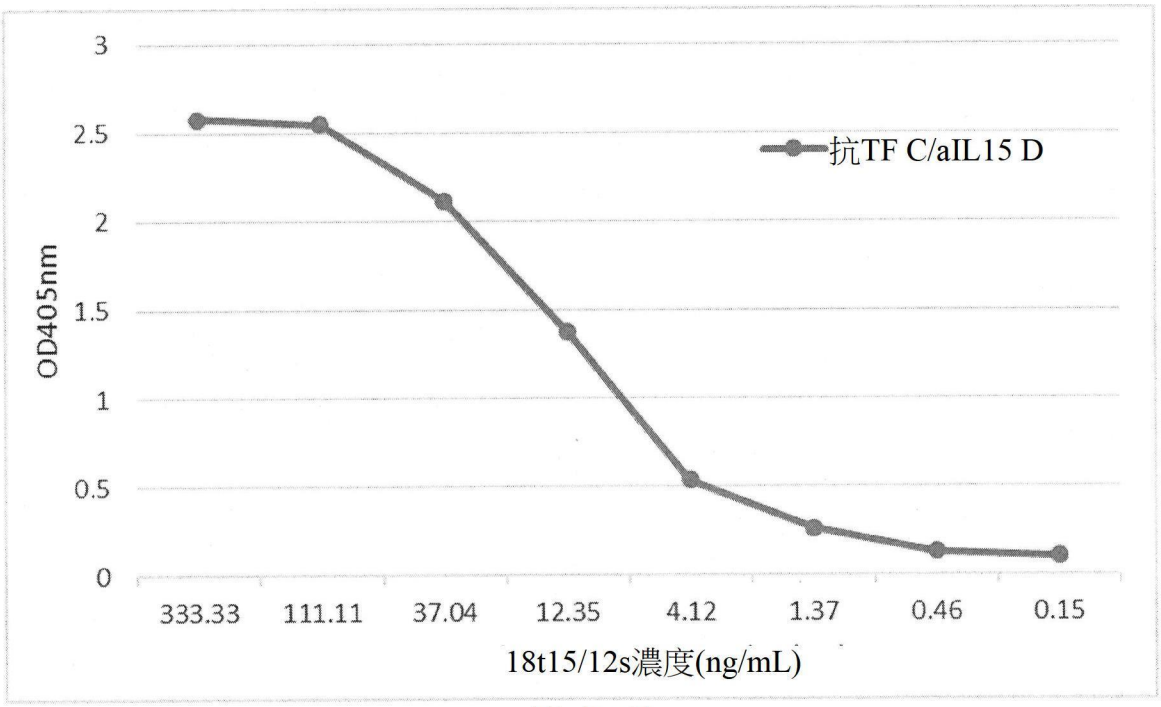
【圖9】



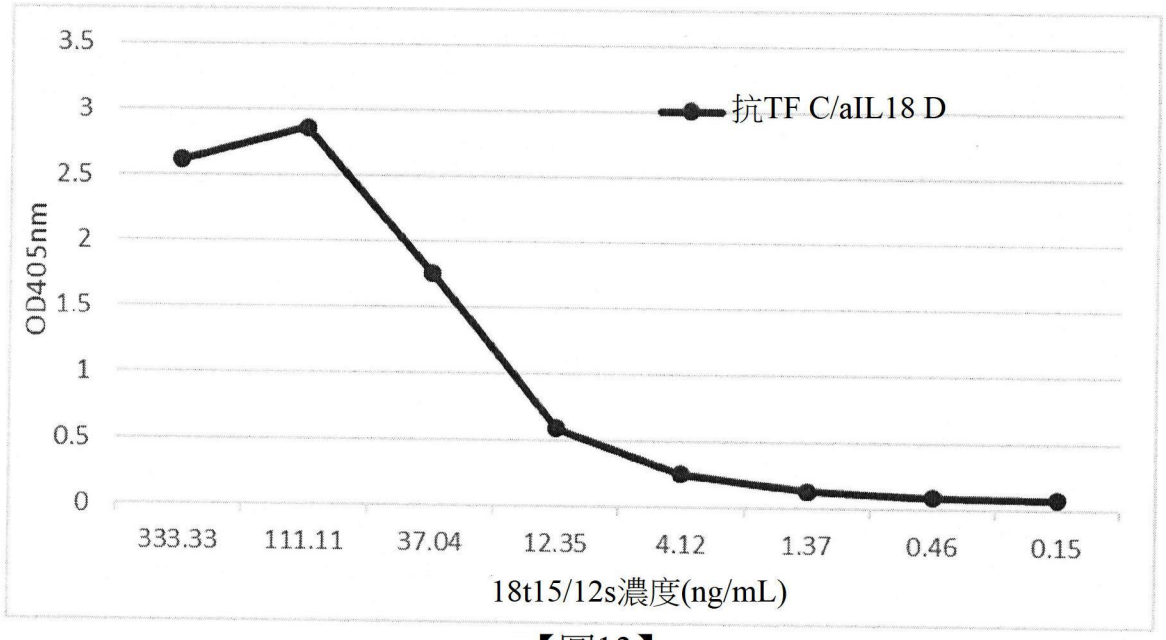
【圖10】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/aIL12 D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
18t15-12s濃度(ng/ml)

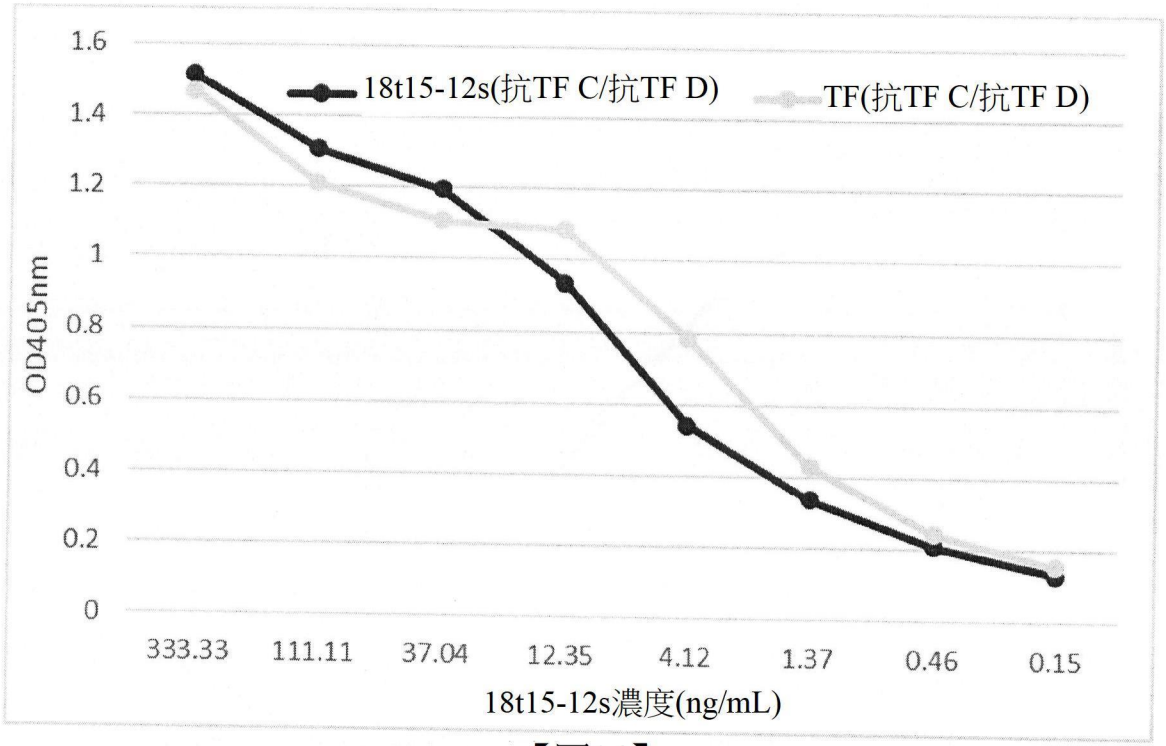
【圖11】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/aIL15 D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
18t15/12s濃度(ng/mL)

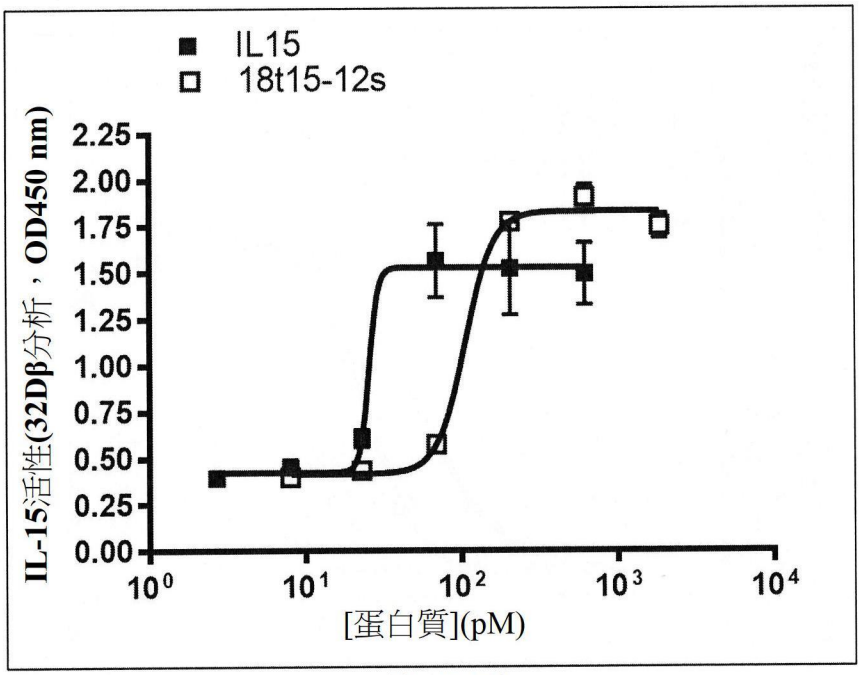
【圖12】


3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/aIL18 D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
18t15/12s濃度(ng/mL)

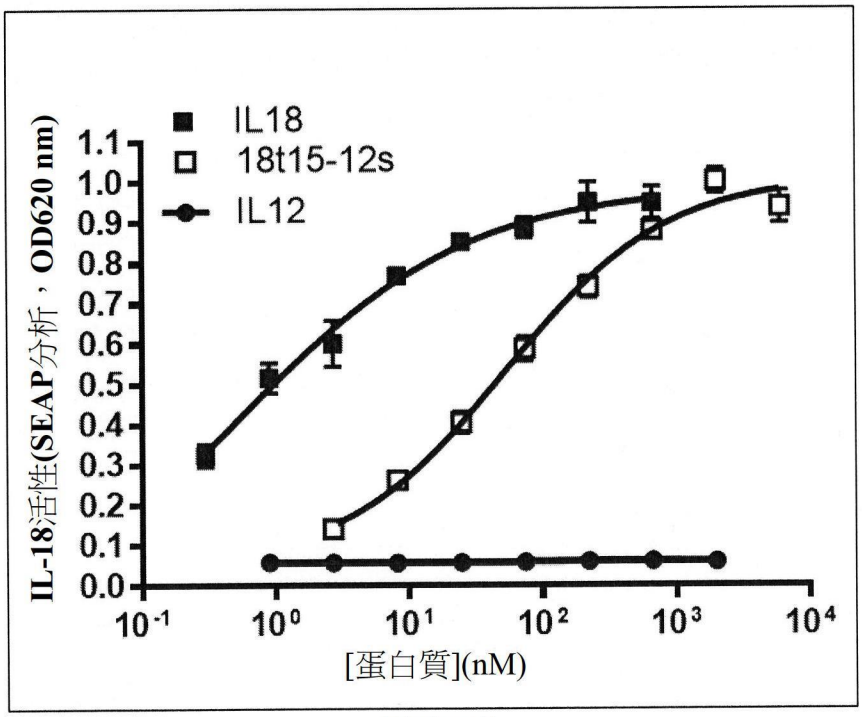
【圖13】


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
OD405nm
18t15-12s(抗TF C/抗TF D)
TF(抗TF C/抗TF D)
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
18t15-12s濃度(ng/mL)

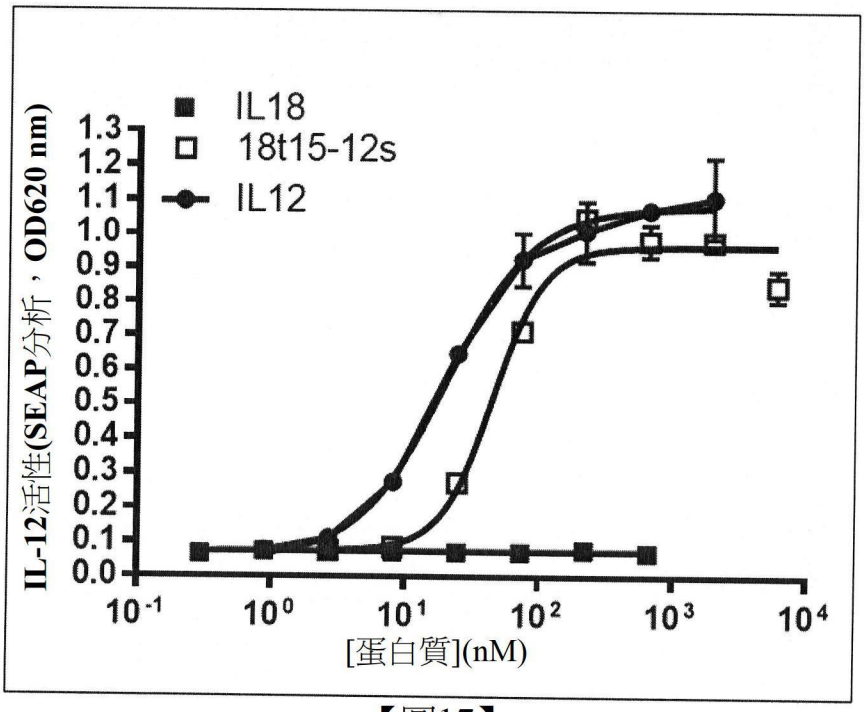
【圖14】


IL15
18t15-12s
IL-15活性(32Dβ分析，OD450 nm)
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[蛋白質](pM)

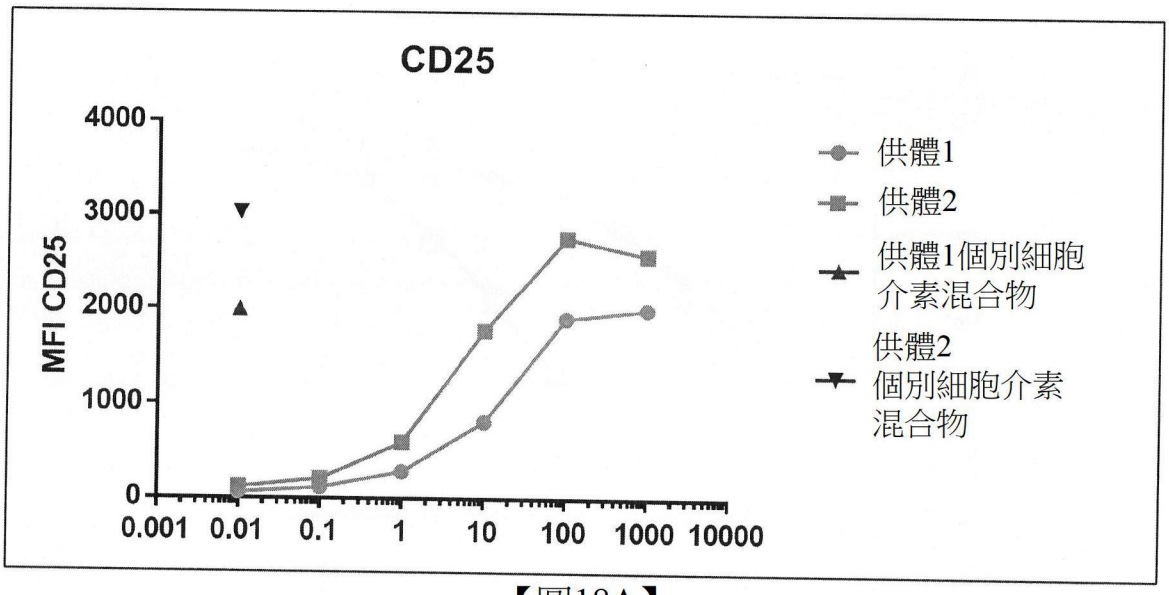
【圖15】


IL18
18t15-12s
IL12
IL-18活性(SEAP分析，OD620 nm)
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[蛋白質](nM)

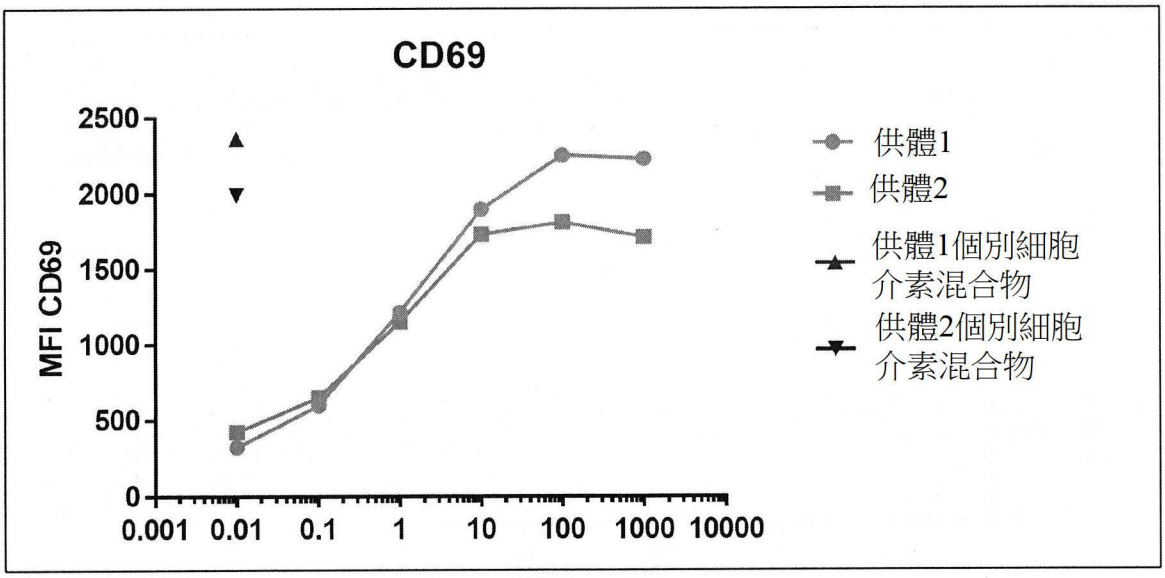
【圖16】


IL18
18t15-12s
IL12
IL-12活性(SEAP分析，OD620 nm)
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
10-1
100
101
102
103
104
[蛋白質](nM)

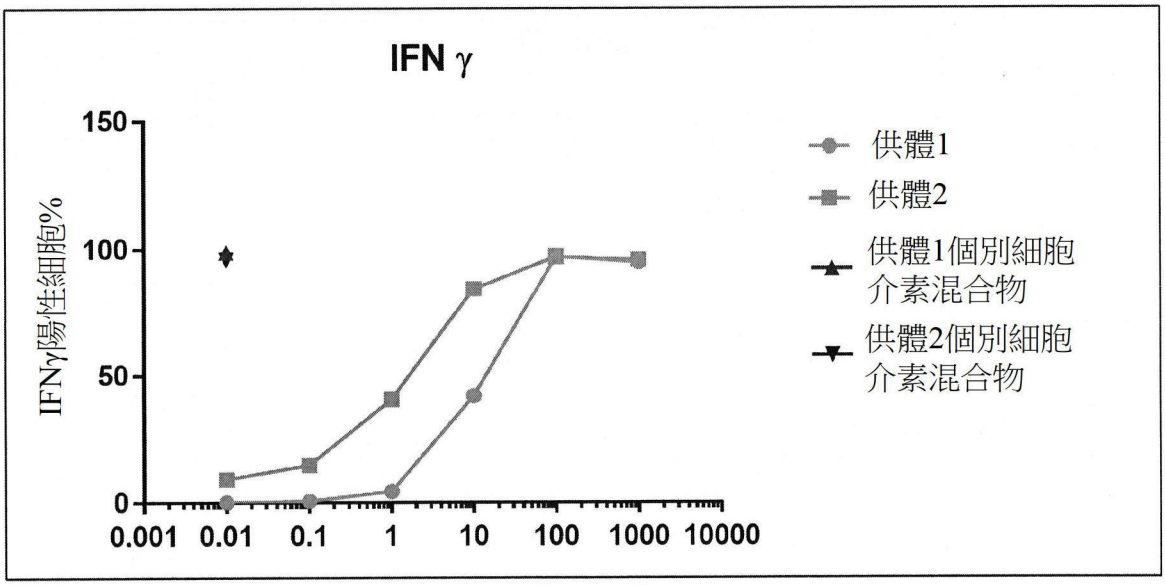
【圖17】


CD25
MFI CD25
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
供體1
供體2
供體1個別細胞介素混合物
供體2個別細胞介素混合物

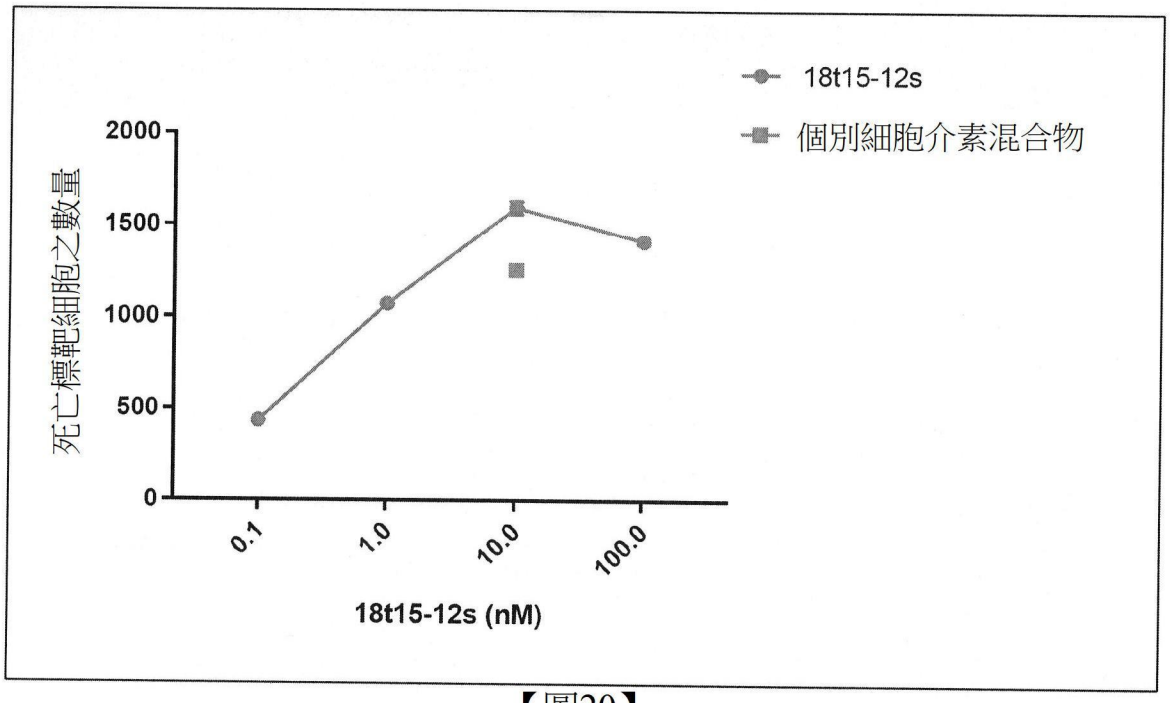
【圖18A】


CD69
MFI CD69
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
供體1
供體2
供體1個別細胞介素混合物
供體2個別細胞介素混合物

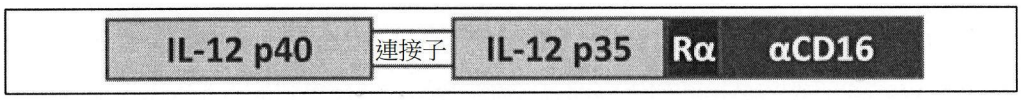
【圖18B】


IFN γ
IFNγ陽性細胞%
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
供體1
供體2
供體1個別細胞介素混合物
供體2個別細胞介素混合物

【圖19】


18t15-12s
個別細胞介素混合物
死亡標靶細胞之數量
2000
1500
1000
500
0
0.1
1.0
10.0
100.0
18t15-12s (nM)

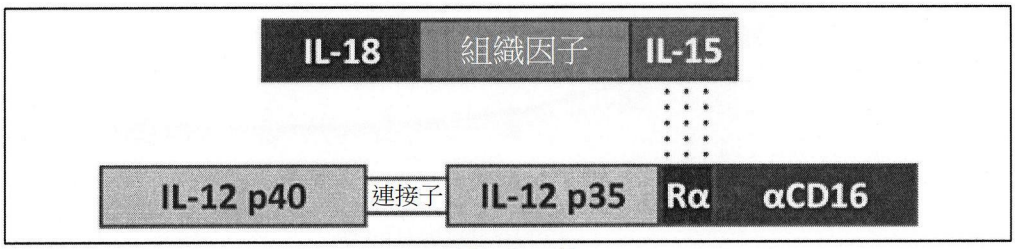
【圖20】



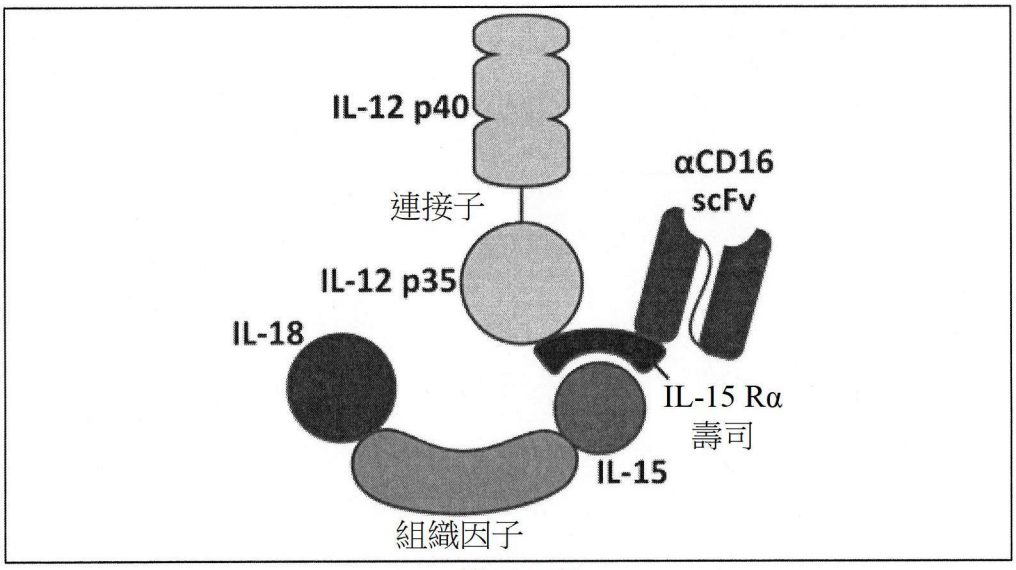
【圖21】



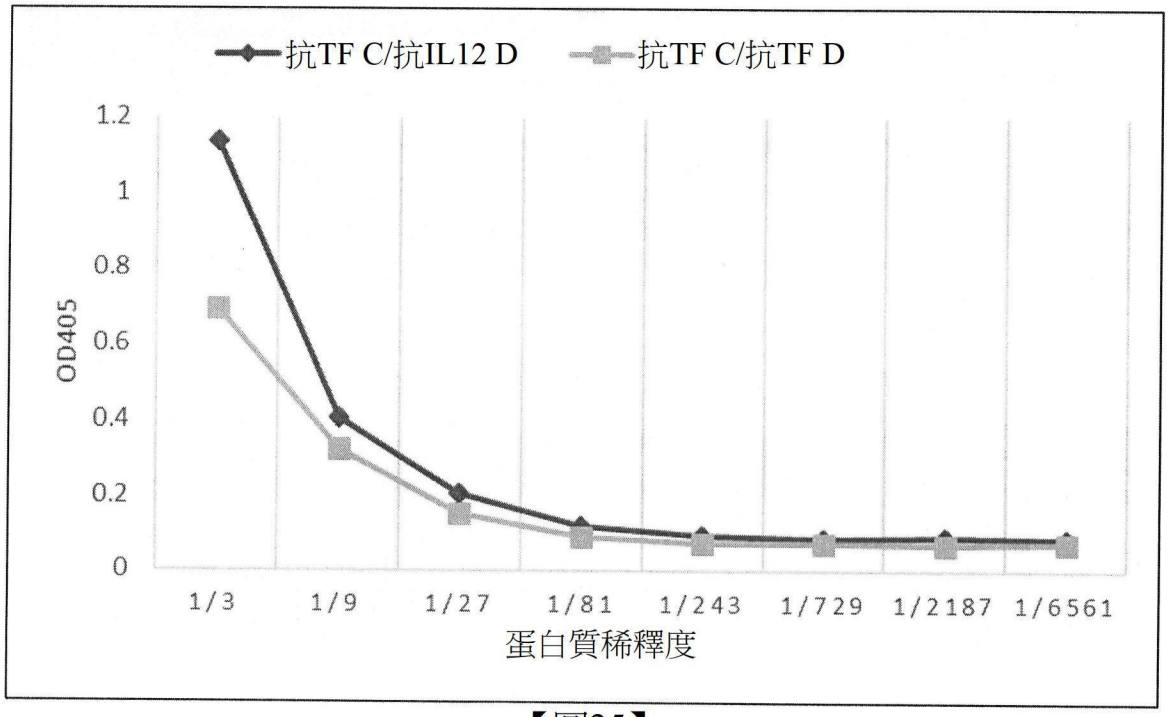
【圖22】



【圖23】



【圖24】


抗TF C/抗IL12 D
抗TF C/抗TF D
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
OD405
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質稀釋度

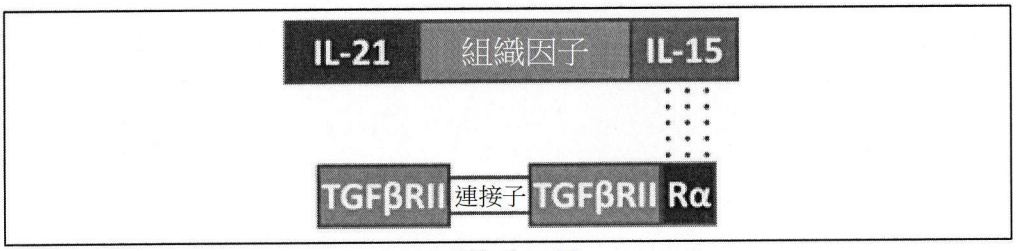
【圖25】



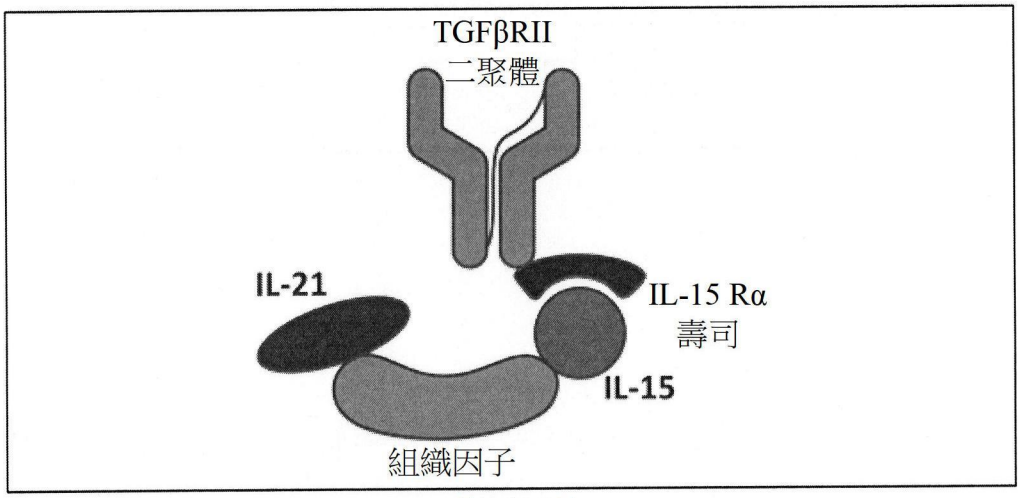
【圖26】



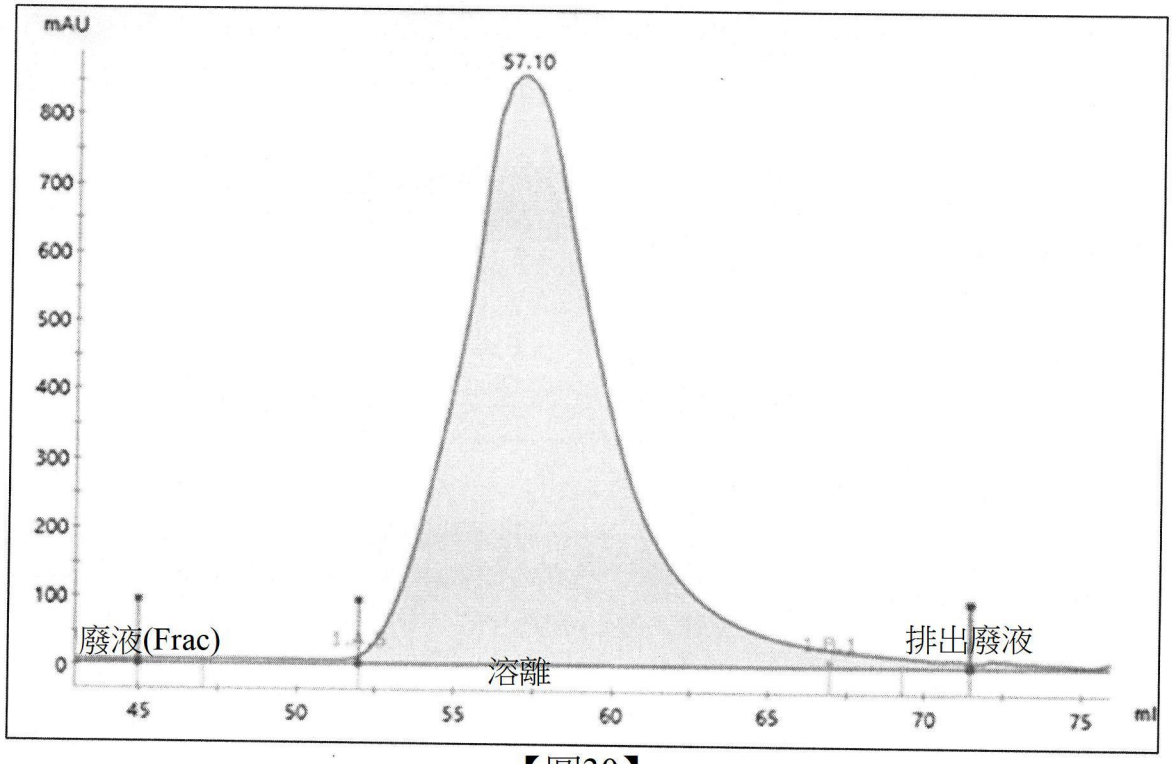
【圖27】



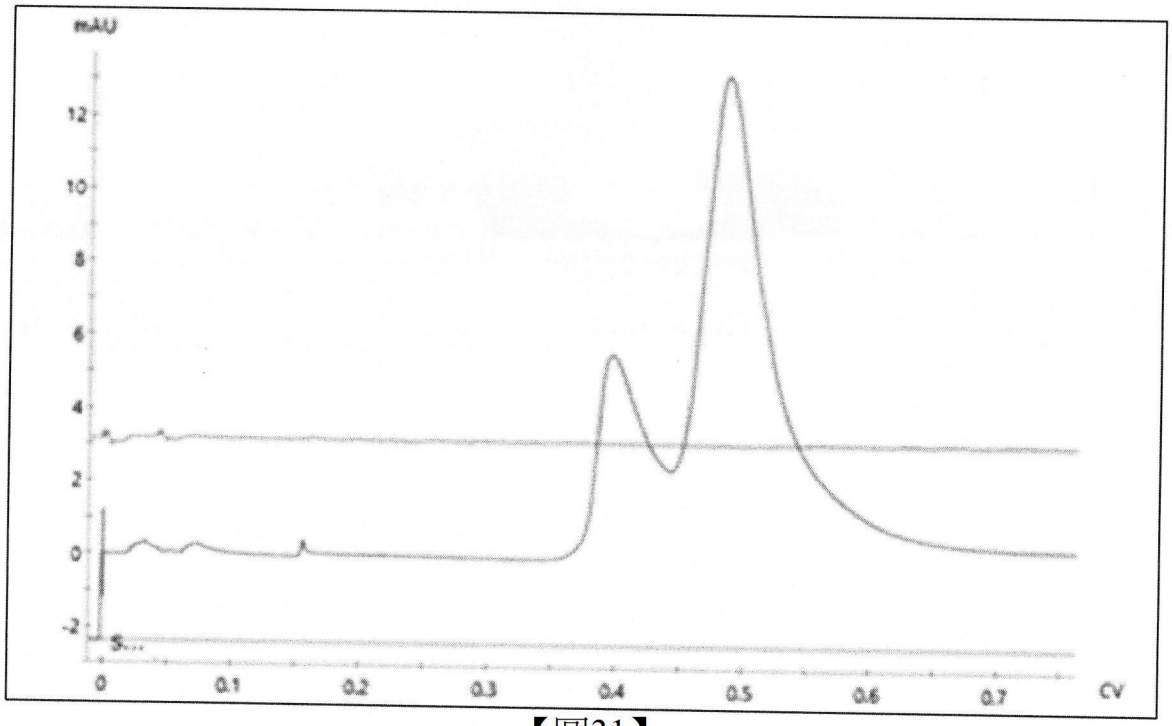
【圖28】



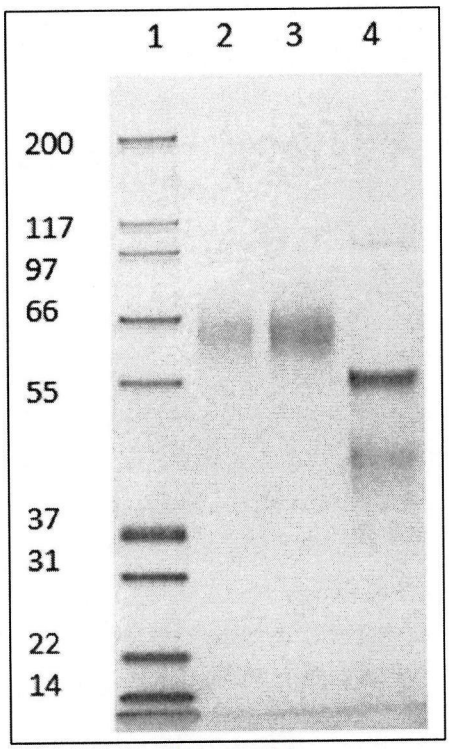
【圖29】


mAU
57.10
800
700
600
500
400
300
200
100
0
廢液(Frac)
溶離
排出廢液
45
50
55
60
65
70
75
ml

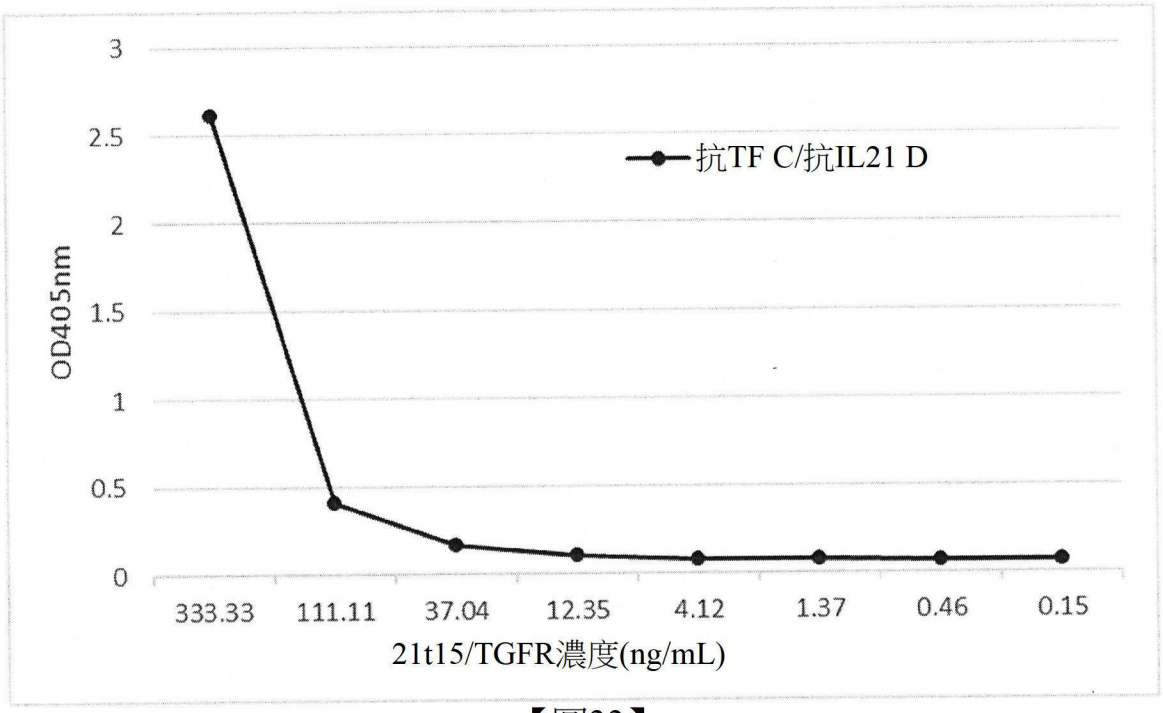
【圖30】


mAU
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
CV

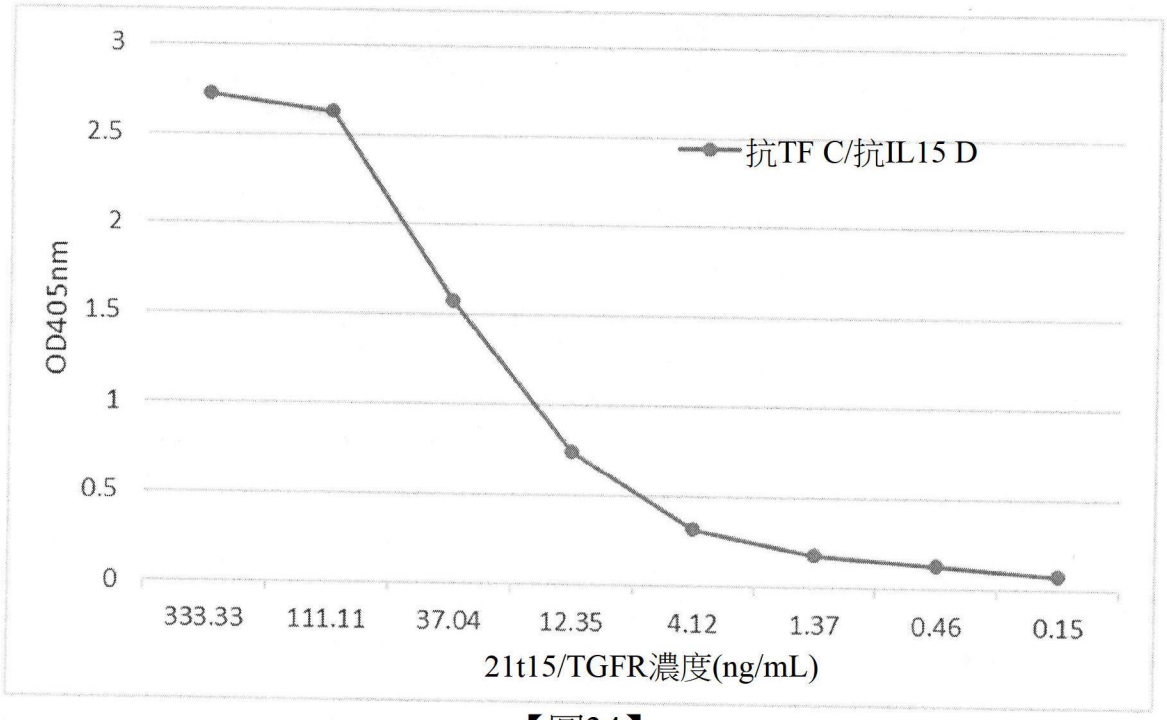
【圖31】


1
2
3
4
200
117
97
66
55
37
31
22
14

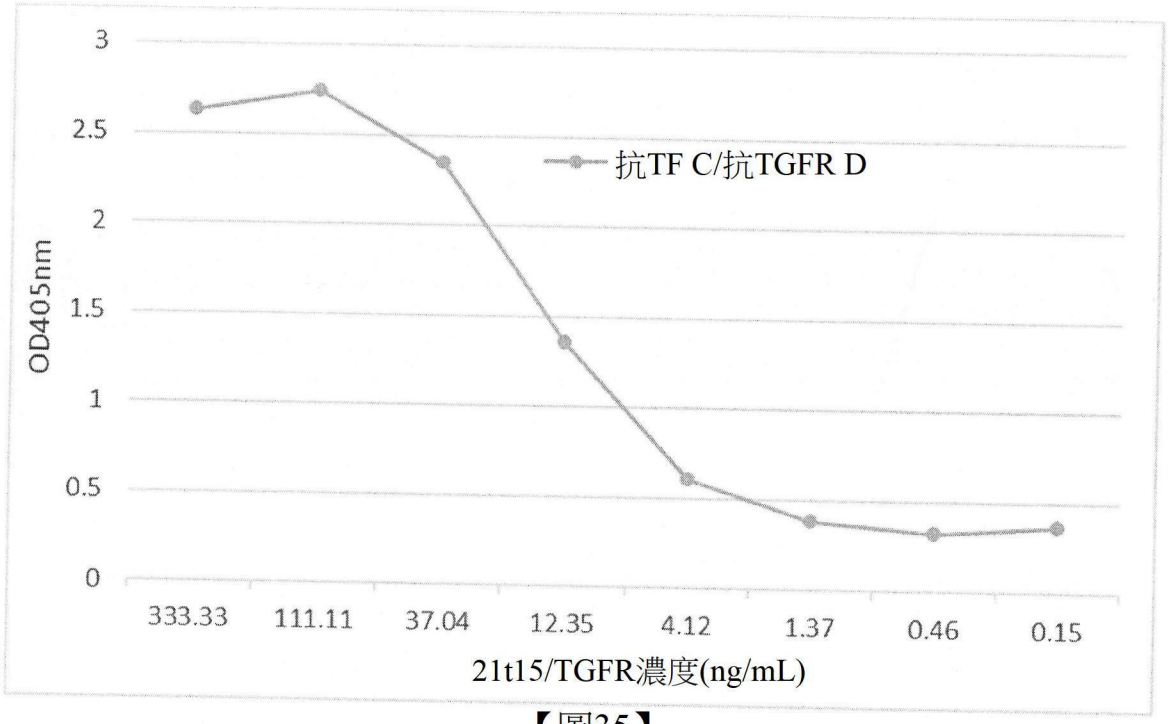
【圖32】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/抗IL21 D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
21t15/TGFR濃度(ng/mL)

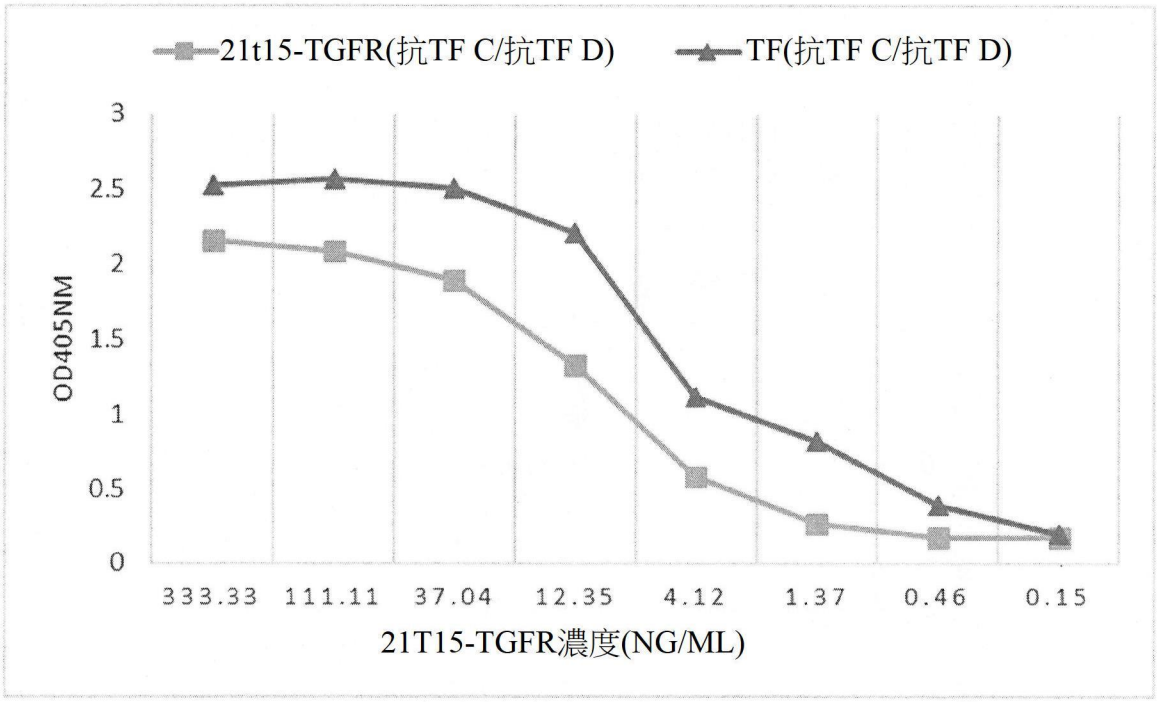
【圖33】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/抗IL15 D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
21t15/TGFR濃度(ng/mL)

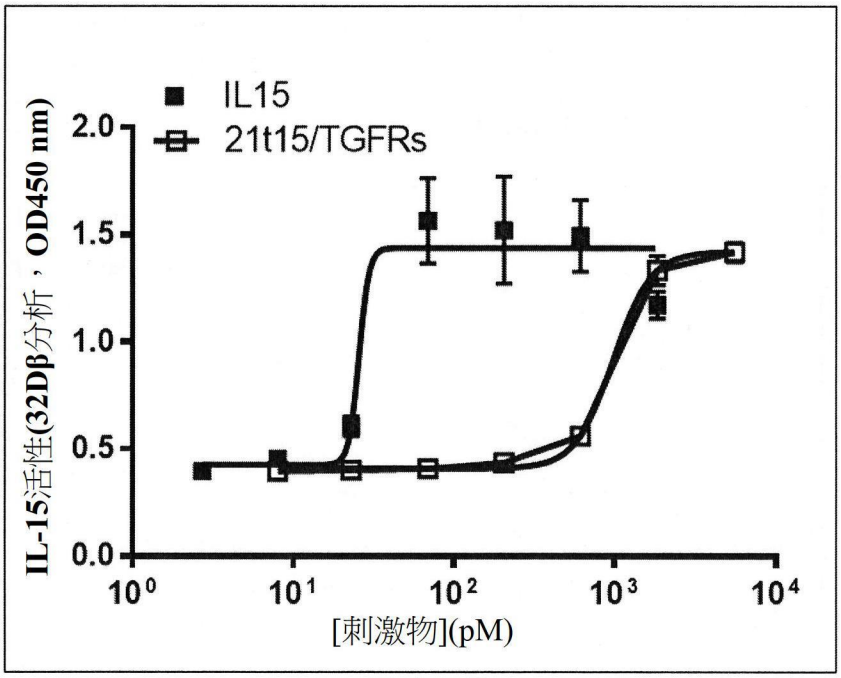
【圖34】


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405nm
抗TF C/抗TGFR D
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
21t15/TGFR濃度(ng/mL)

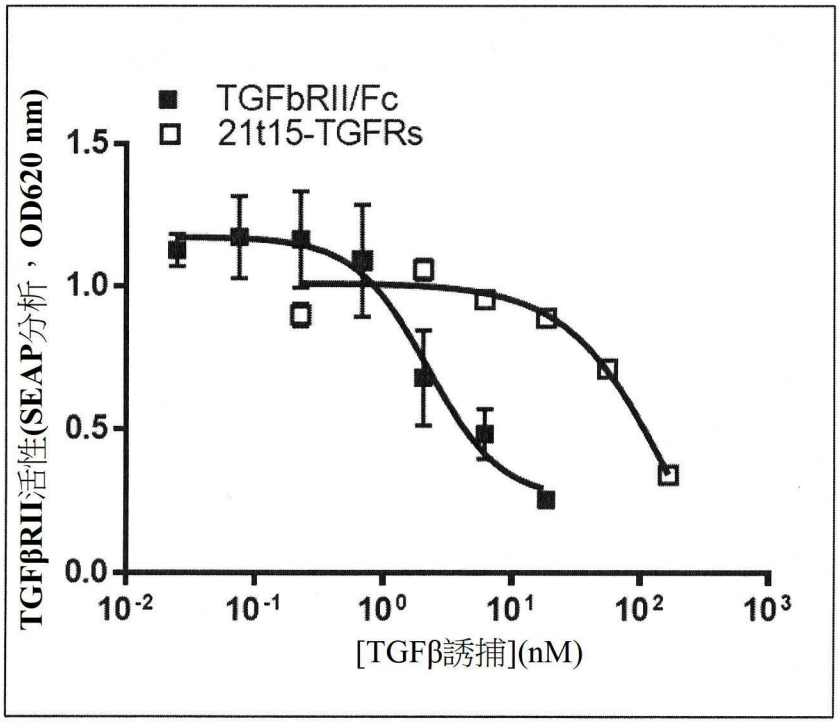
【圖35】


21t15-TGFR(抗TF C/抗TF D)
TF(抗TF C/抗TF D)
OD405NM
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
333.33
111.11
37.04
12.35
4.12
1.37
0.46
0.15
21T15-TGFR濃度(NG/ML)

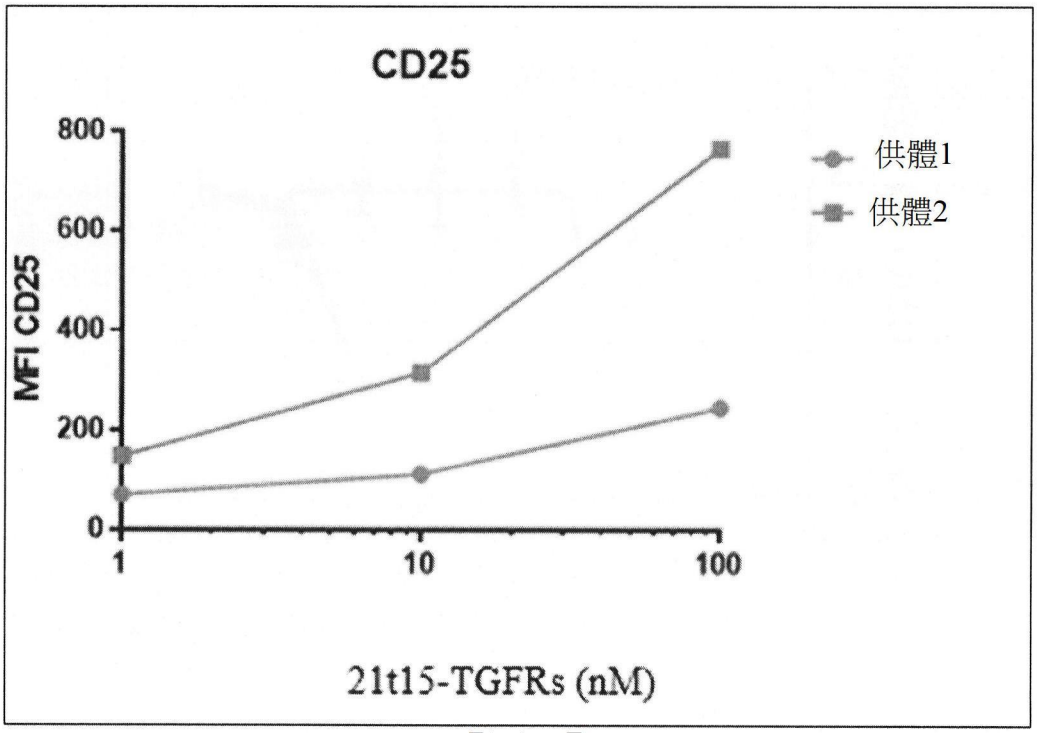
【圖36】


IL15
21t15/TGFRs
IL-15活性(32Dβ分析，OD450 nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[刺激物](pM)

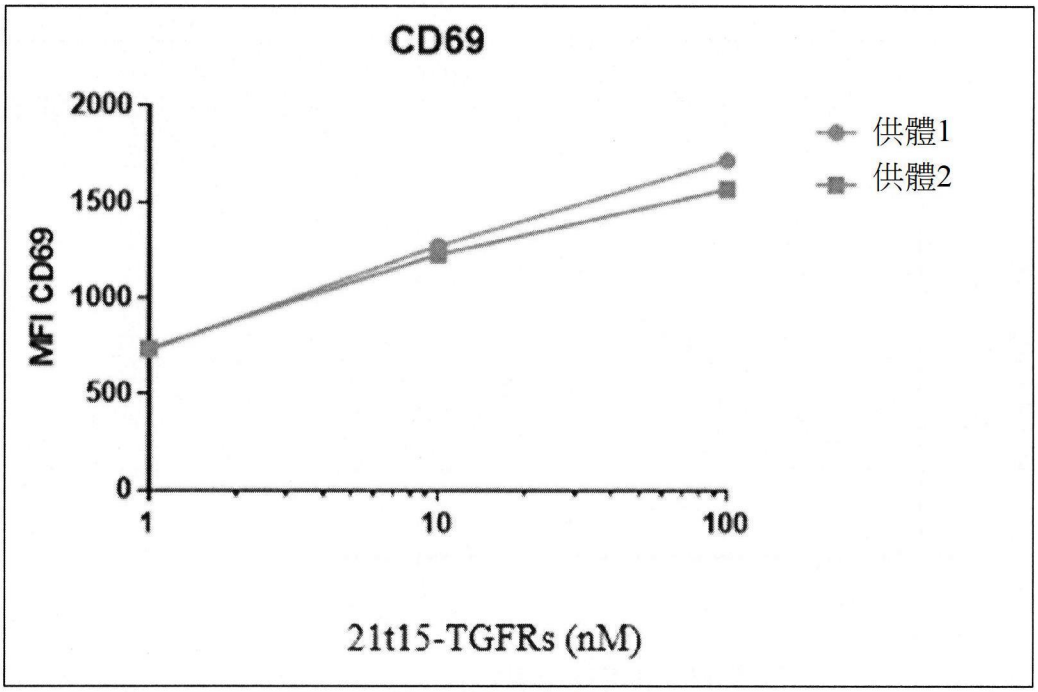
【圖37】


TGFbRII/Fc
21t15-TGFRs
TGFβRII活性(SEAP分析，OD620 nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
10-2
10-1
100
101
102
103
[TGFβ誘捕](nM)

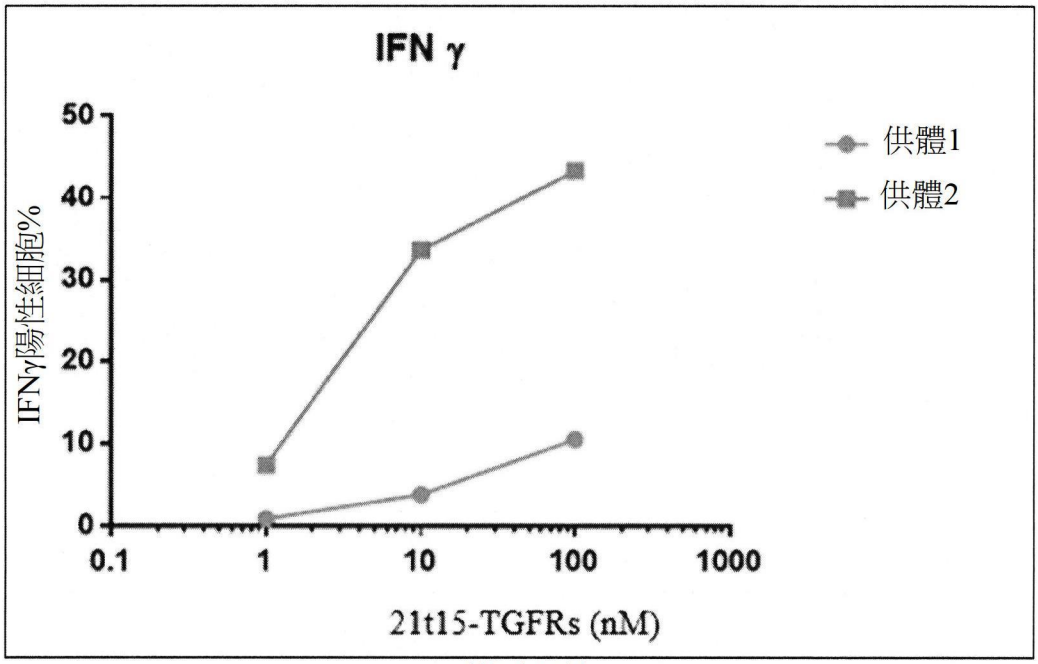
【圖38】


CD25
MFI CD25
800
600
400
200
0
1
10
100
供體1
供體2
21t15-TGFRs (nM)

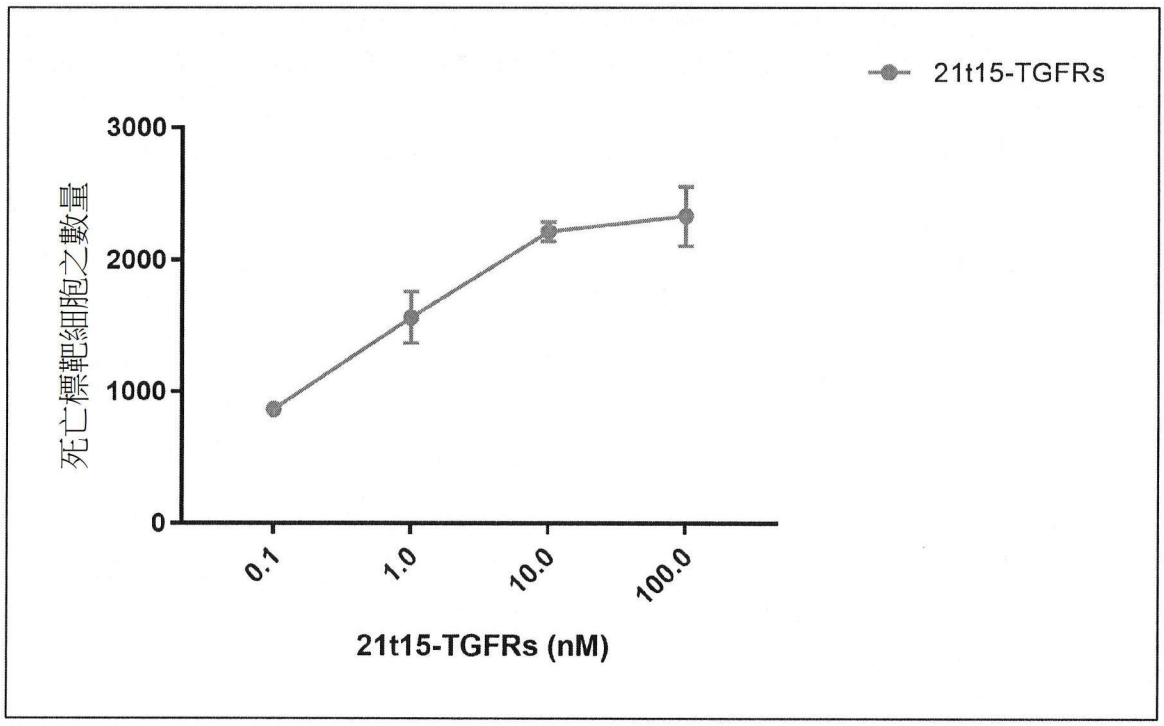
【圖39】


CD69
MFI CD69
2000
1500
1000
500
0
1
10
100
21t15-TGFRs (nM)
供體1
供體2

【圖40】


IFN γ
IFNγ陽性細胞%
50
40
30
20
10
0
0.1
1
10
100
1000
21t15-TGFRs (nM)
供體1
供體2

【圖41】


21t15-TGFRs
3000
2000
1000
0
死亡標靶細胞之數量
0.1
1.0
10.0
100.0
21t15-TGFRs (nM)

【圖42】



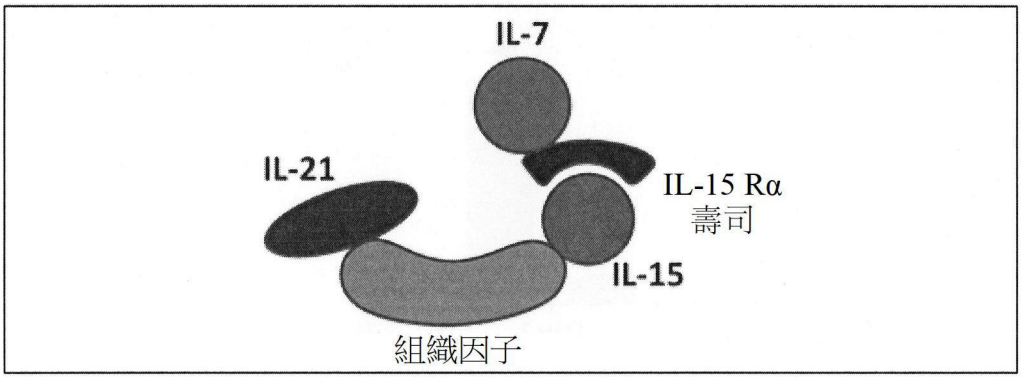
【圖43】



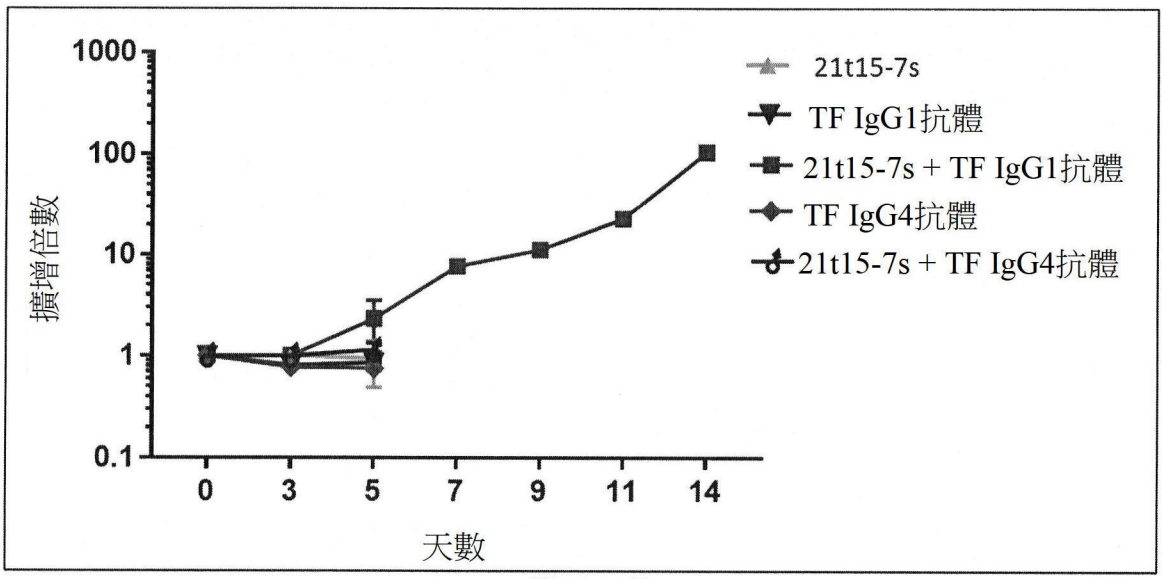
【圖44】



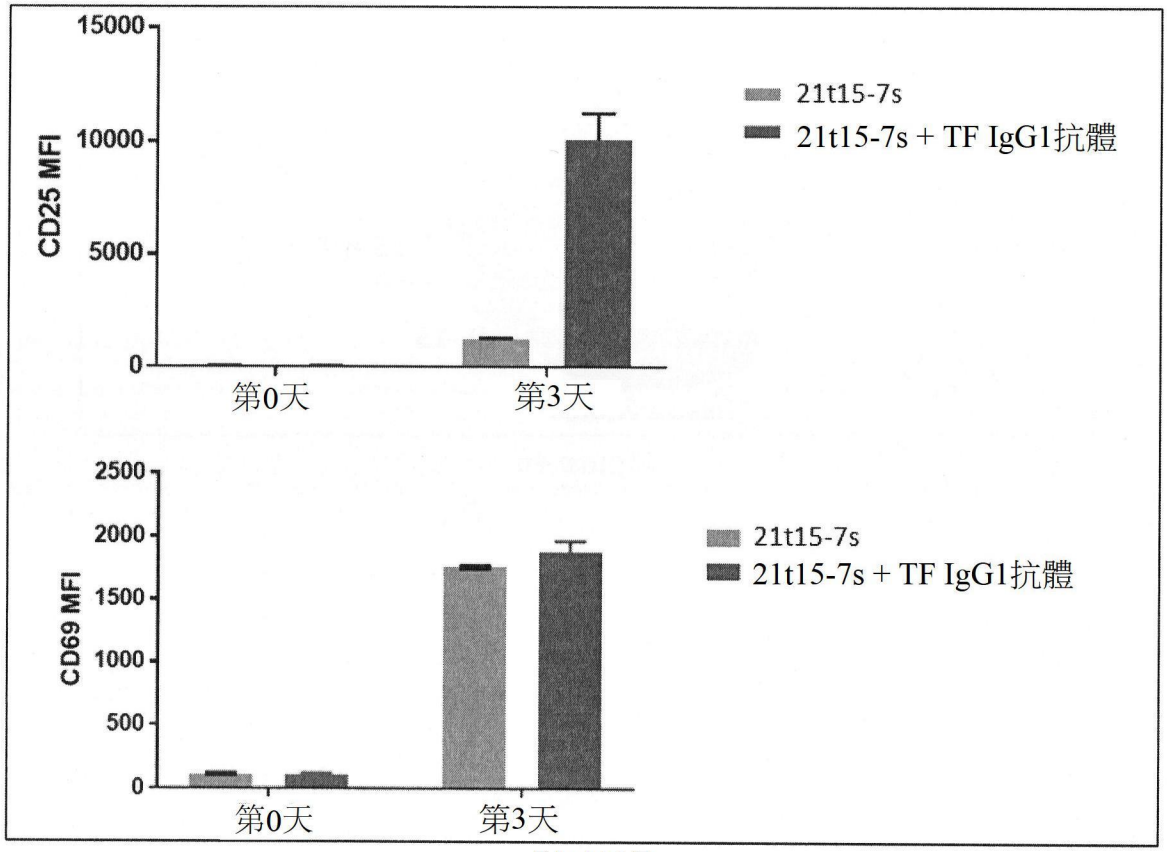
【圖45】



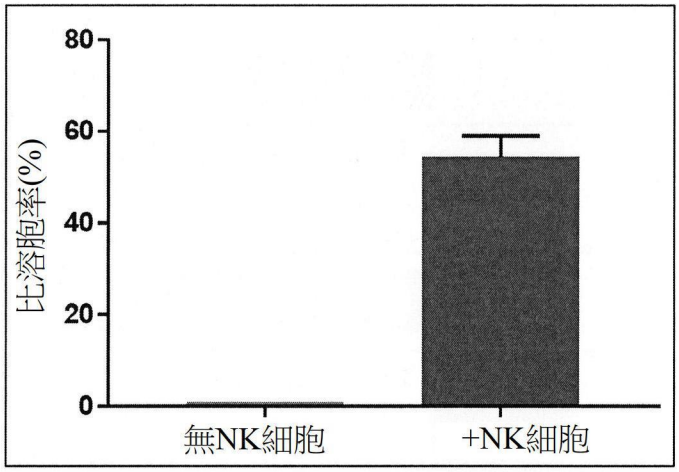
【圖46】


1000
100
10
1
0.1
擴增倍數
0
3
5
7
9
11
14
天數
21t15-7s
TF IgG1抗體
21t15-7s + TF IgG1抗體
TF IgG4抗體
21t15-7s + TF IgG4抗體

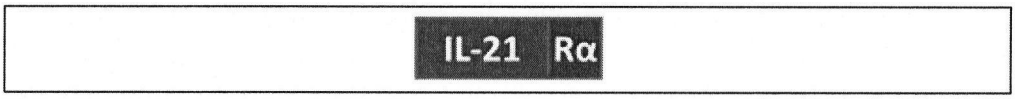
【圖47】


15000
10000
5000
0
CD25 MFI
第0天
第3天
21t15-7s
21t15-7s + TF IgG1抗體
2500
2000
1500
1000
500
0
CD69 MFI
第0天
第3天
21t15-7s
21t15-7s + TF IgG1抗體

【圖48】



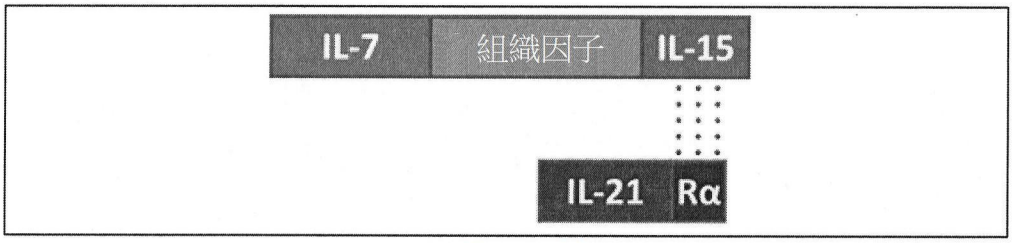
【圖49】



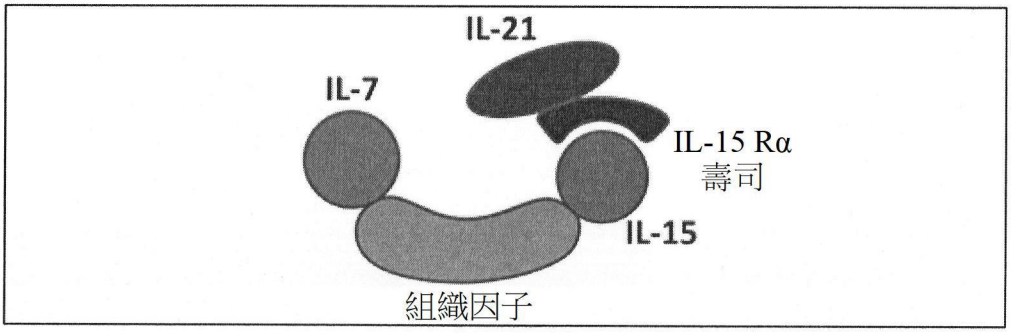
【圖50】



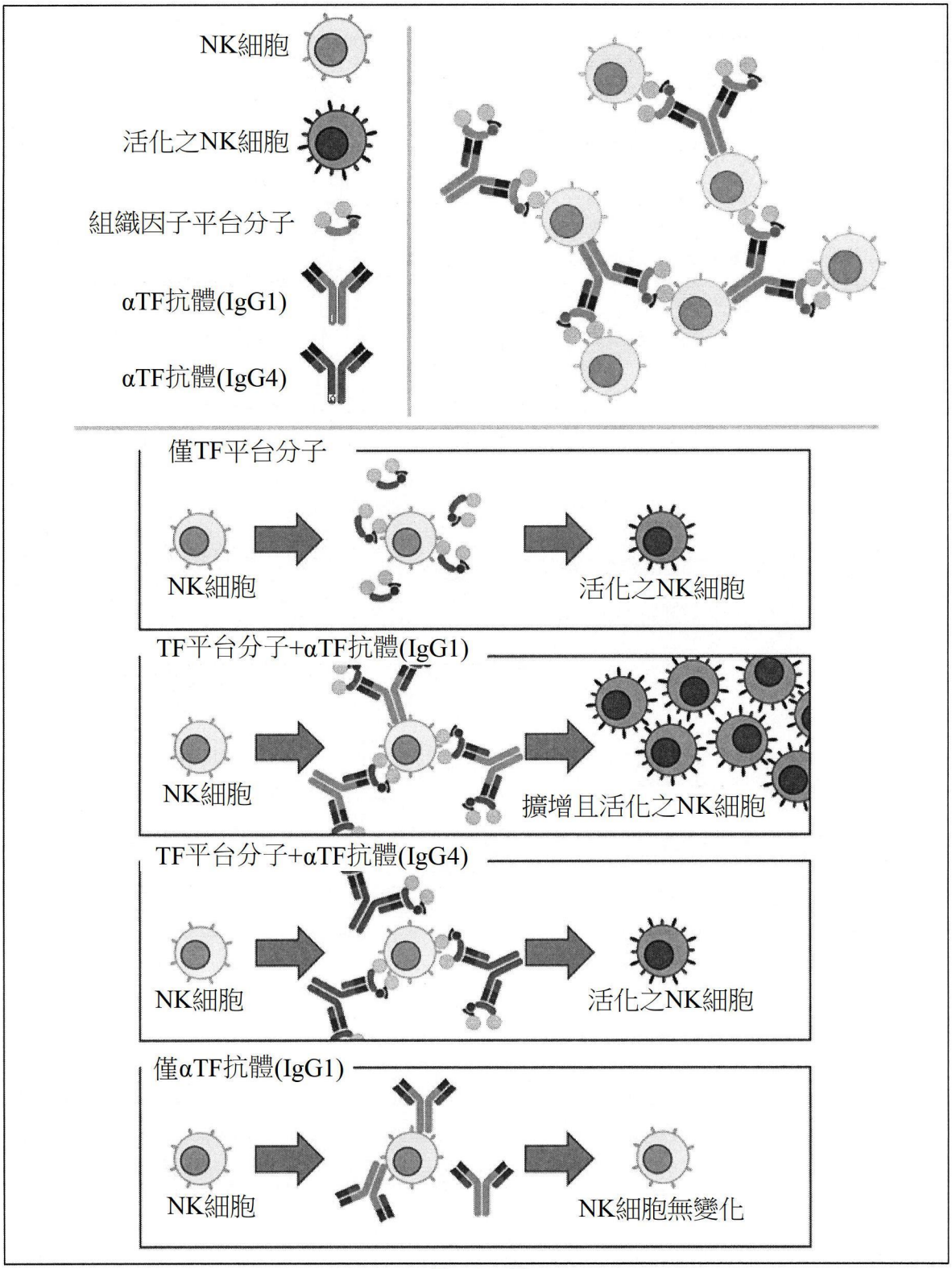
【圖51】



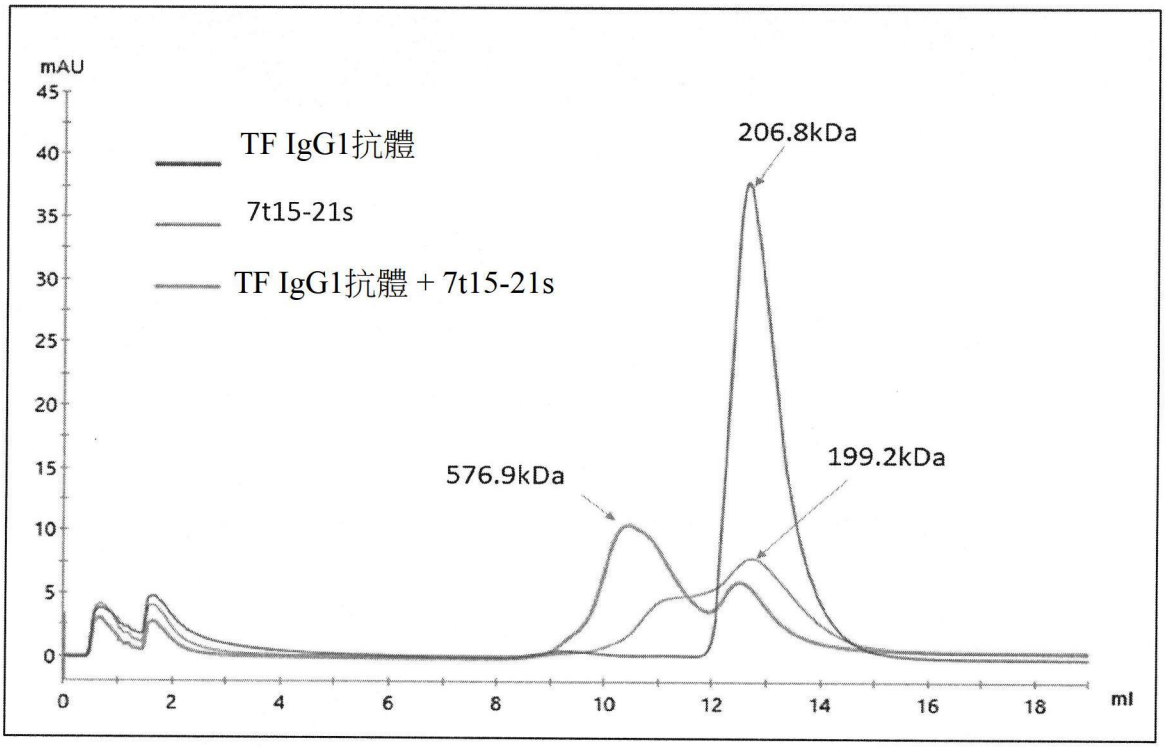
【圖52】



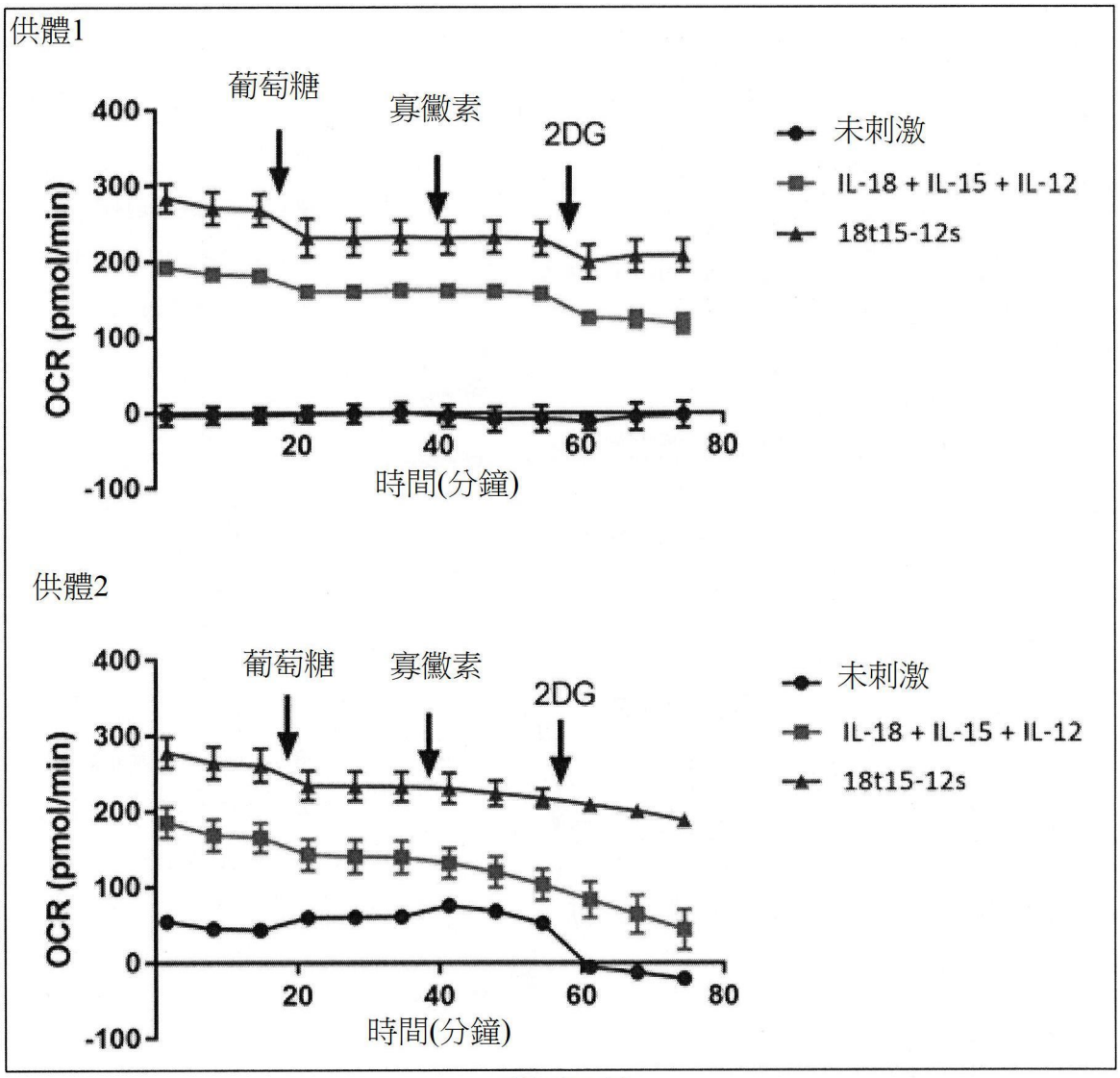
【圖53】


NK細胞
活化之NK細胞
組織因子平台分子
αTF抗體(IgG1)
αTF抗體(IgG4)
僅TF平台分子
NK細胞
活化之NK細胞
TF平台分子+αTF抗體(IgG1)
NK細胞
擴增且活化之NK細胞
TF平台分子+αTF抗體(IgG4)
NK細胞
活化之NK細胞
僅αTF抗體(IgG1)
NK細胞
NK細胞無變化

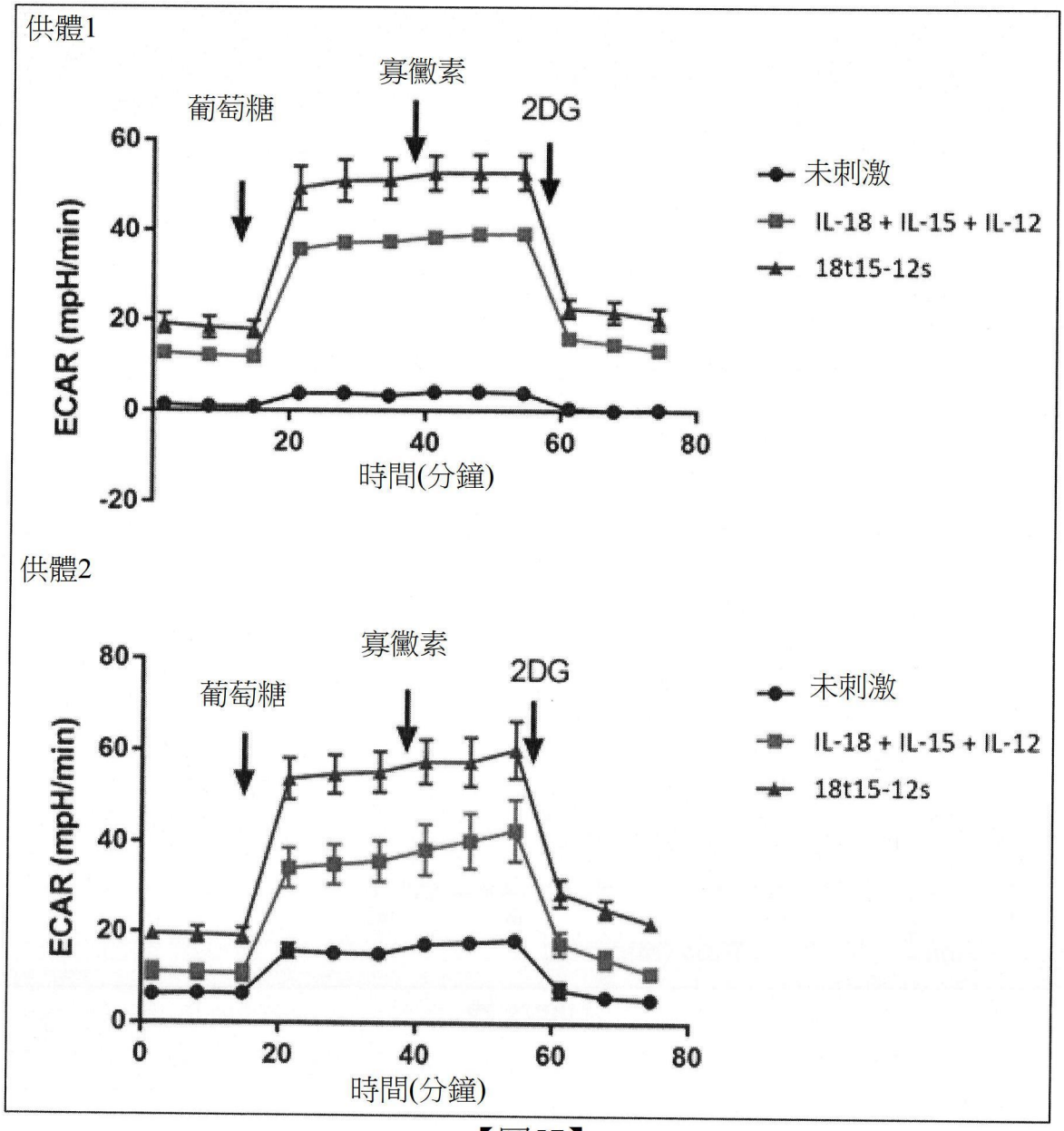
【圖54】


mAU
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
TF IgG1抗體
7t15-21s
TF IgG1抗體 + 7t15-21s
206.8kDa
576.9kDa
199.2kDa
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
ml

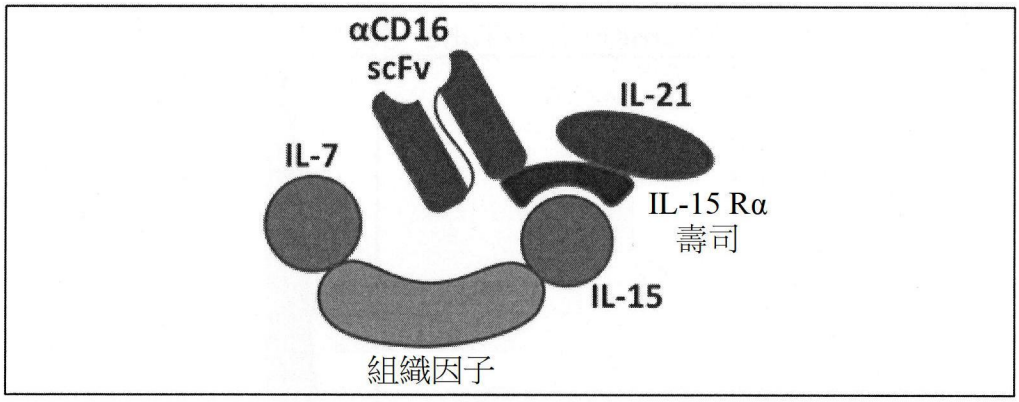
【圖55】


供體1
葡萄糖
寡黴素
2DG
未刺激
IL-18 + IL-15 + IL-12
18t15-12s
OCR (pmol/min)
400
300
200
100
0
-100
20
40
60
80
時間(分鐘)
供體2
葡萄糖
寡黴素
2DG
未刺激
IL-18 + IL-15 + IL-12
18t15-12s
OCR (pmol/min)
400
300
200
100
0
-100
20
40
60
80
時間(分鐘)

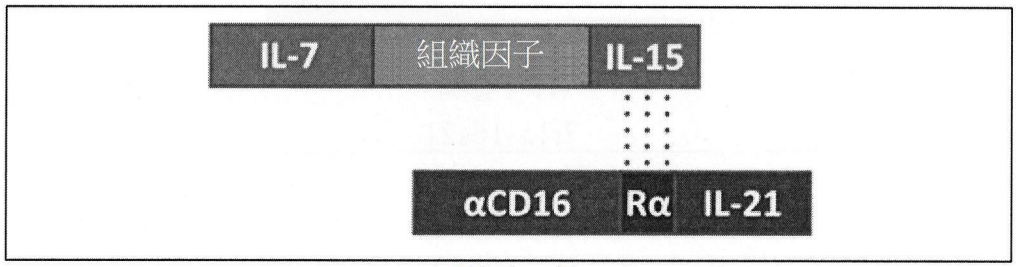
【圖56】


供體1
寡黴素
葡萄糖
2DG
ECAR (mpH/min)
60
40
20
0
-20
20
40
60
80
時間(分鐘)
未刺激
IL-18 + IL-15 + IL-12
18t15-12s
供體2
寡黴素
葡萄糖
2DG
ECAR (mpH/min)
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
時間(分鐘)
未刺激
IL-18 + IL-15 + IL-12
18t15-12s

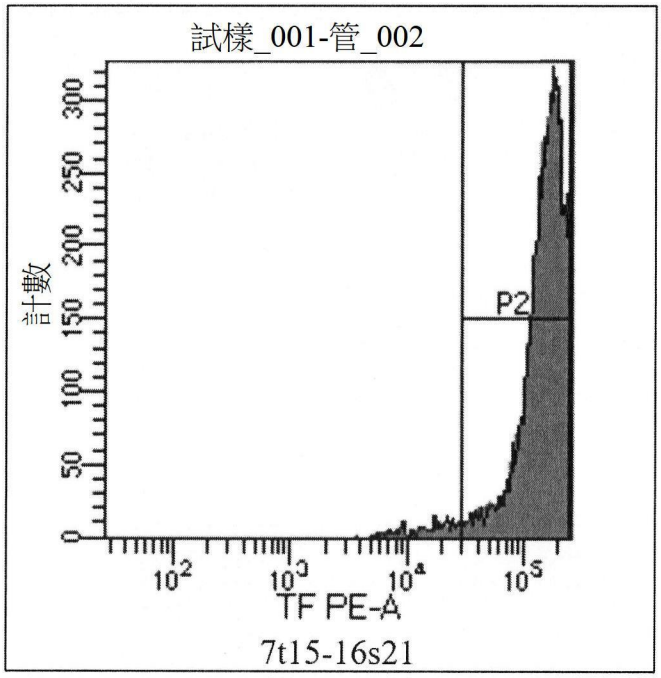
【圖57】


αCD16
scFv
IL-21
IL-7
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

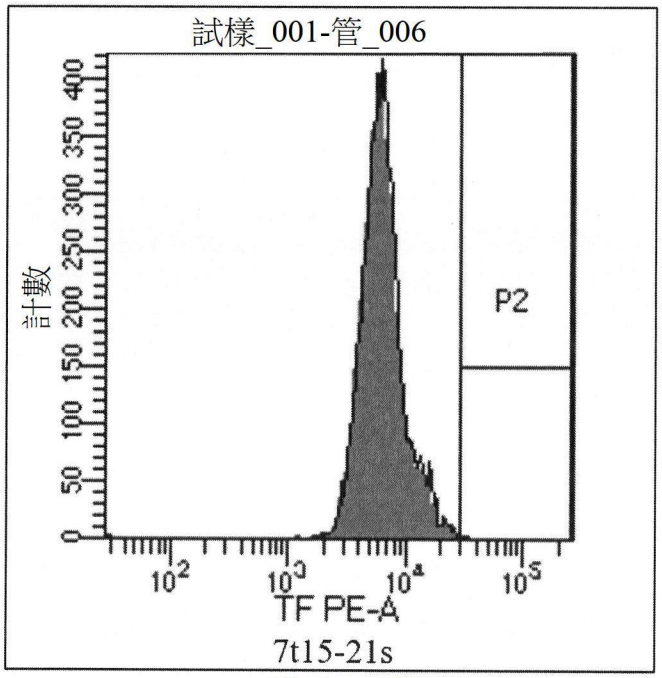
【圖58】


IL-7
組織因子
IL-15
αCD16
Rα
IL-21

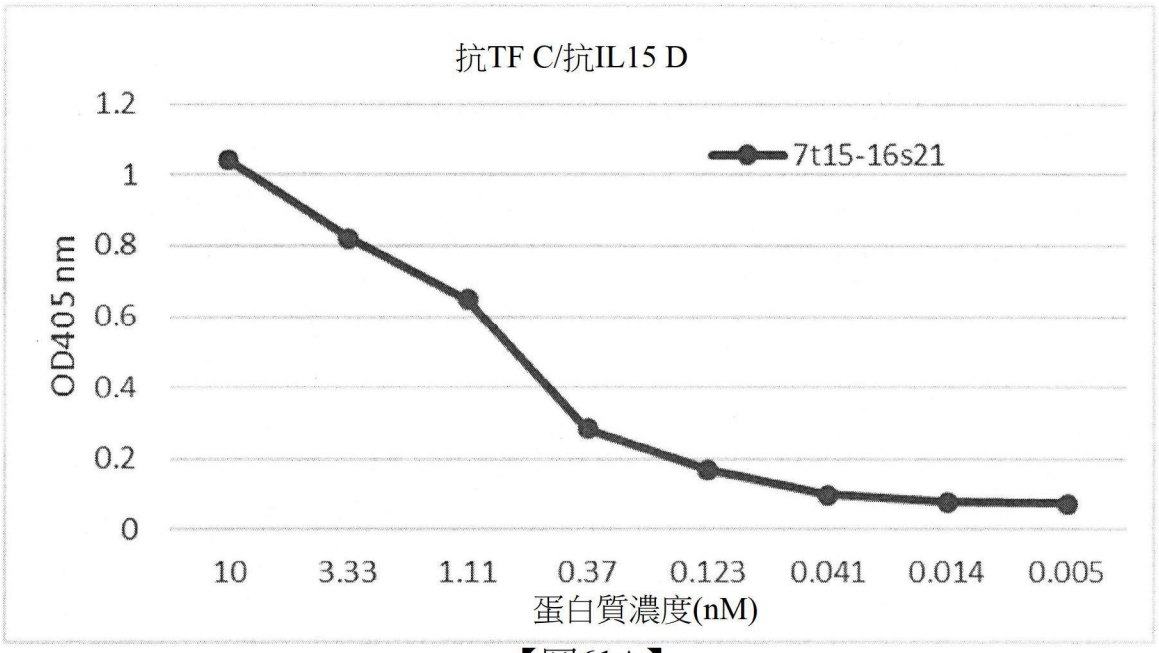
【圖59】


試樣_001-管_002
計數
P2
TF PE-A
7t15-16s21

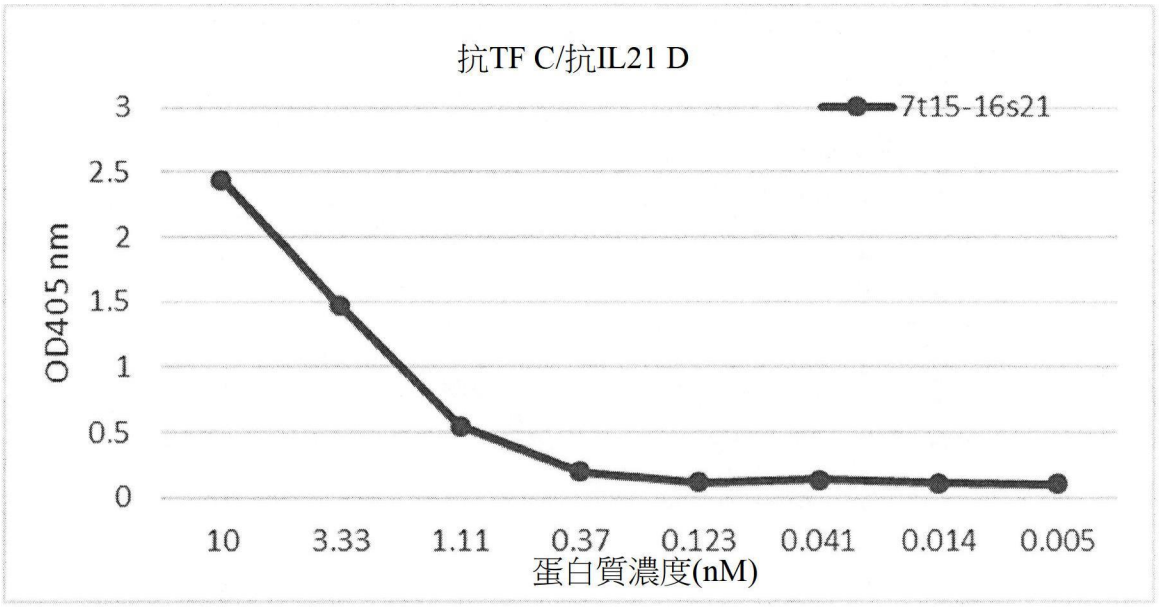
【圖60A】


試樣_001-管_006
計數
P2
TF PE-A
7t15-21s

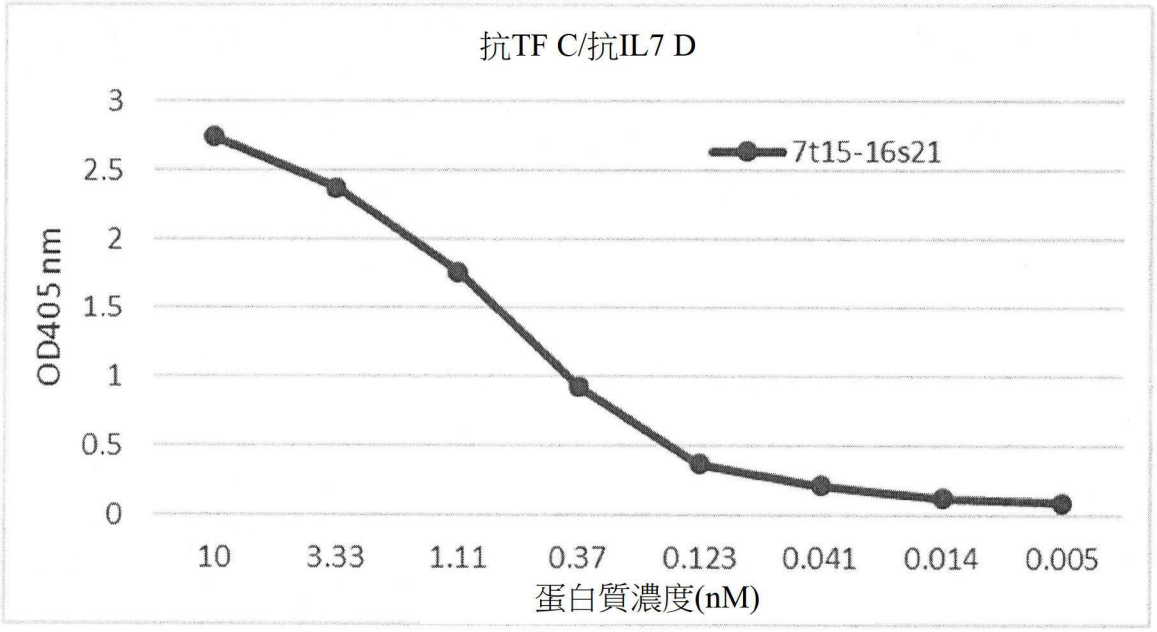
【圖60B】


抗TF C/抗IL15 D
7t15-16s21
OD405 nm
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

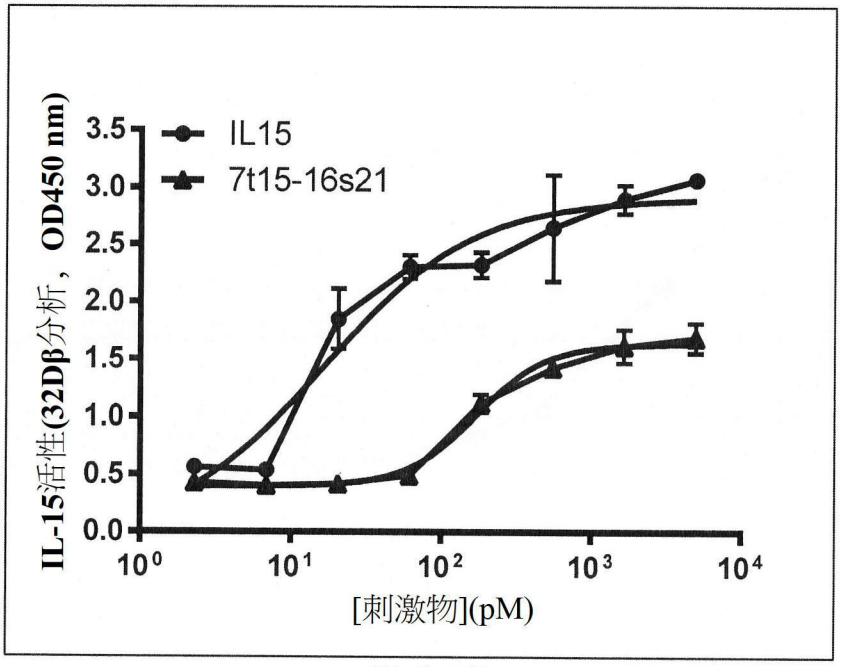
【圖61A】


抗TF C/抗IL21 D
7t15-16s21
OD405 nm
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

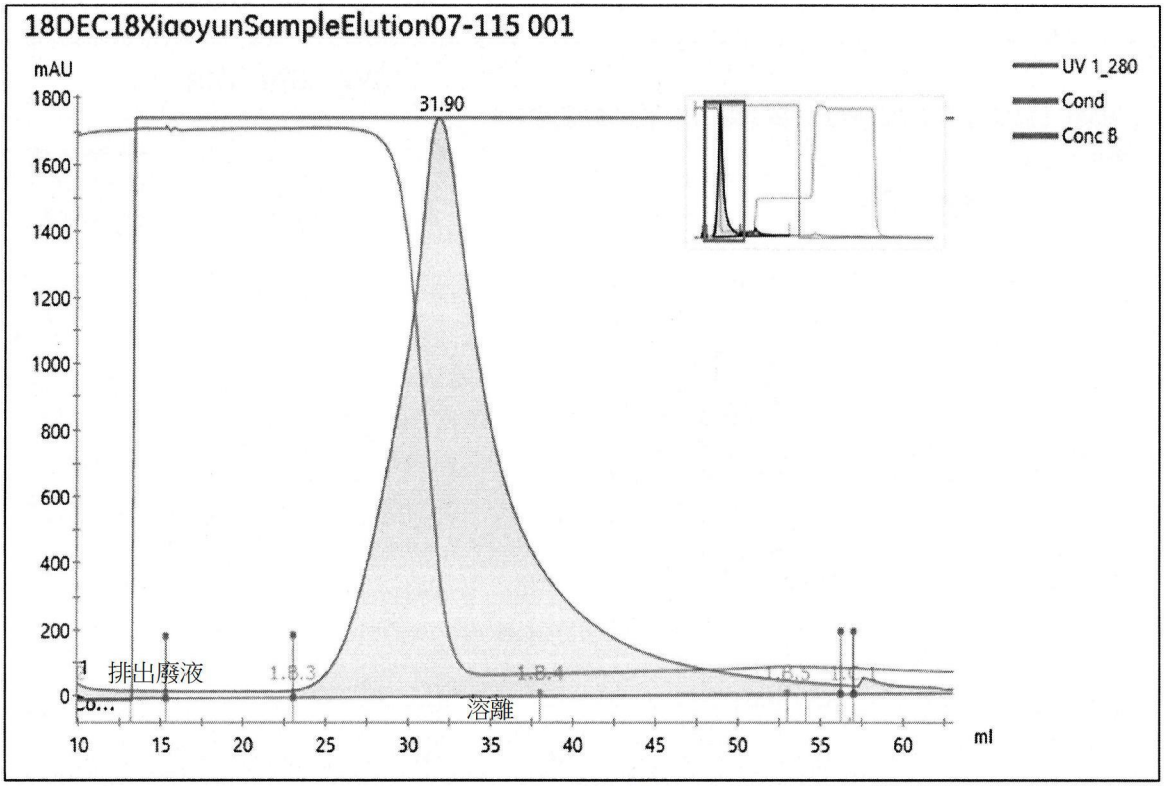
【圖61B】


抗TF C/抗IL7 D
OD405 nm
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
7t15-16s21
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

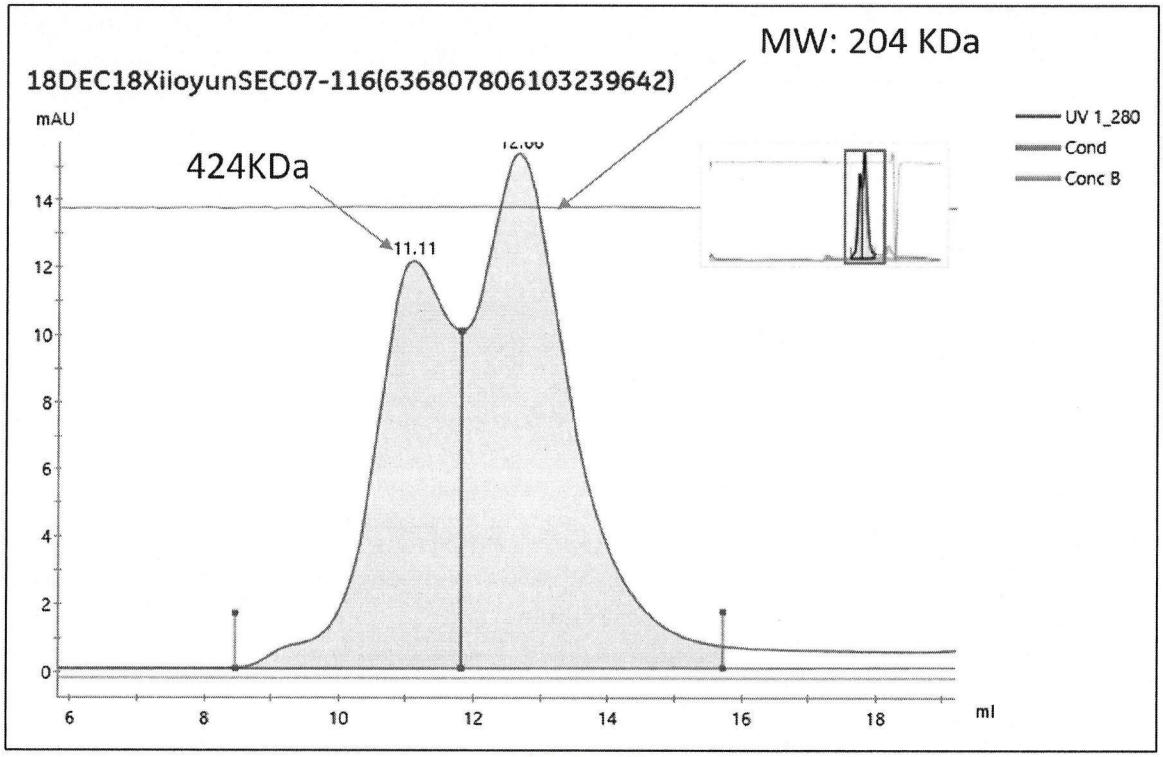
【圖61C】


IL-15活性(32Dβ分析，OD450 nm)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
IL15
7t15-16s21
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[刺激物](pM)

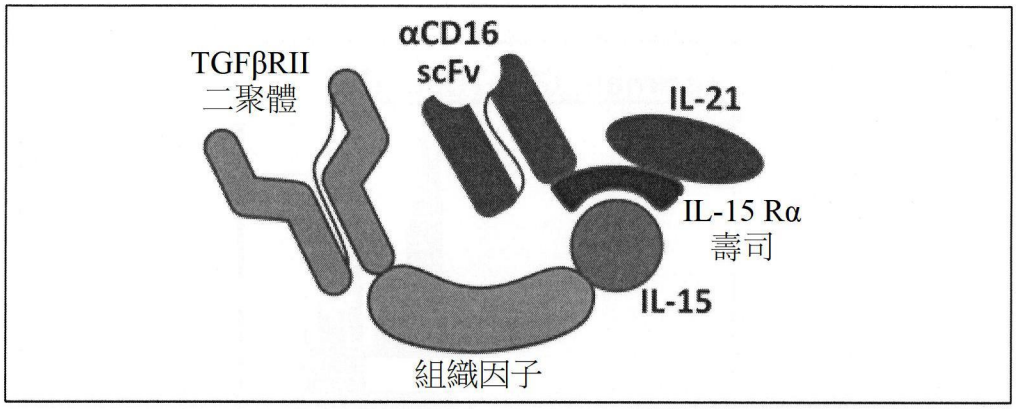
【圖62】


18DEC18XiaoyunSampleElution07-115 001
mAU
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
31.90
UV 1_280
Cond
Conc B
排出廢液
溶離
1.B.3
1.B.4
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
ml

【圖63】


MW: 204 KDa
18DEC18XiioyunSEC07-116(636807806103239642)
mAU
424KDa
11.11
UV 1_280
Cond
Conc B
14
12
10
8
6
4
2
0
6
8
10
12
14
16
18
ml

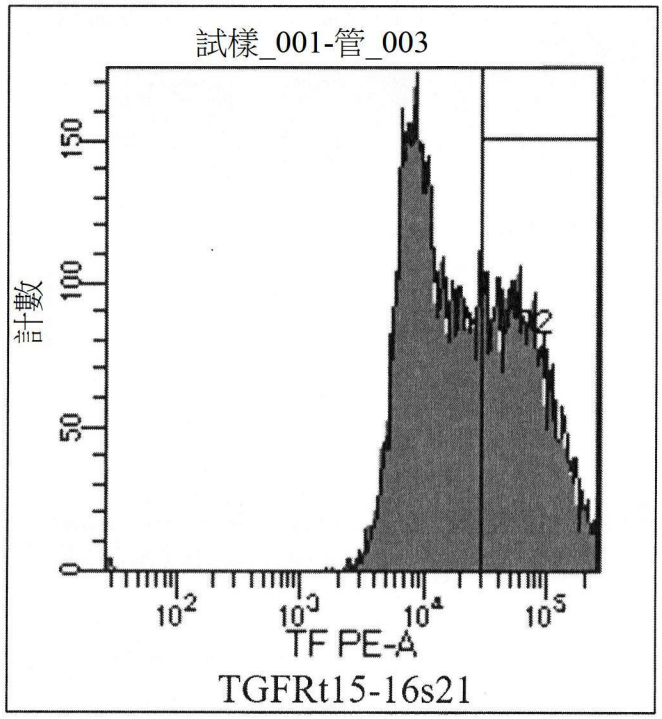
【圖64】


αCD16
scFv
TGFβRII
二聚體
IL-21
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

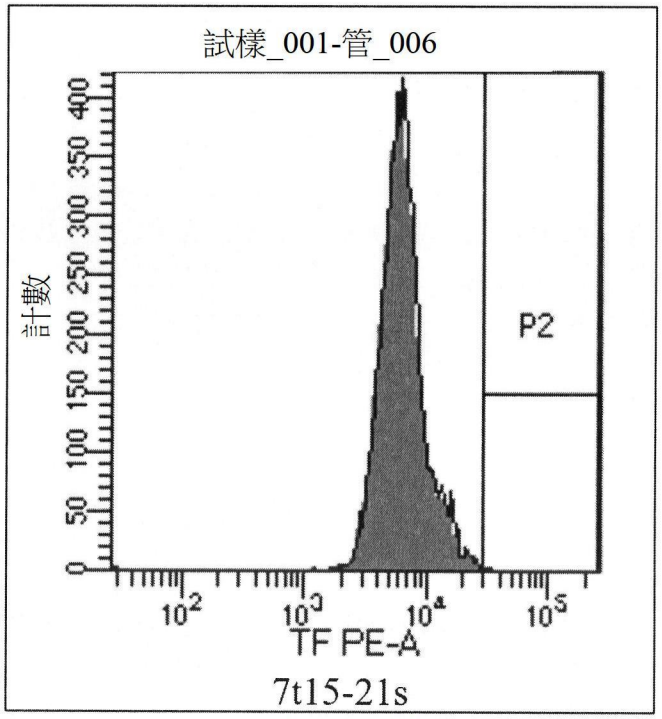
【圖65】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
αCD16
Rα
IL-21

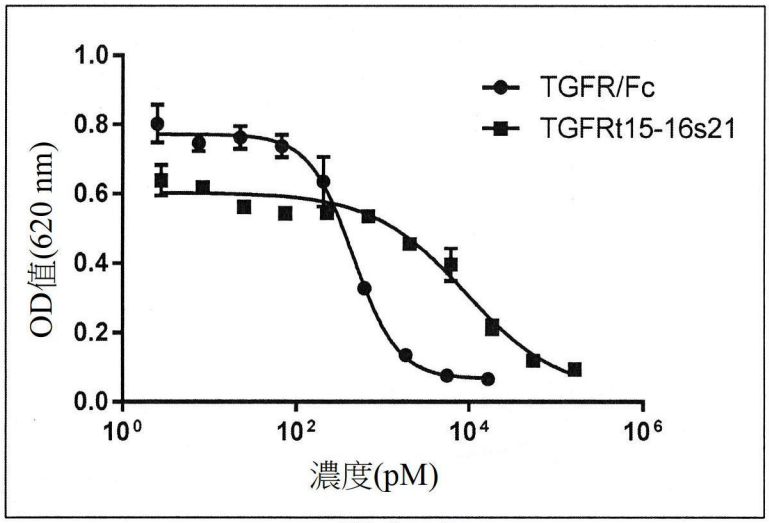
【圖66】


試樣_001-管_003
計數
150
100
50
0
R2
10^2
10^3
10^4
10^5
TF PE-A
TGFRt15-16s21

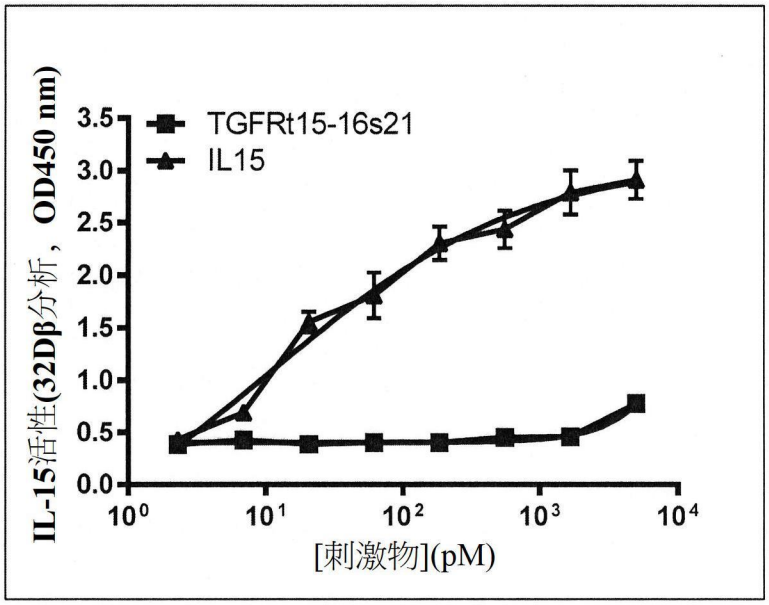
【圖67A】


試樣_001-管_006
計數
400
350
300
250
200
150
100
50
0
P2
10^2
10^3
10^4
10^5
TF PE-A
7t15-21s

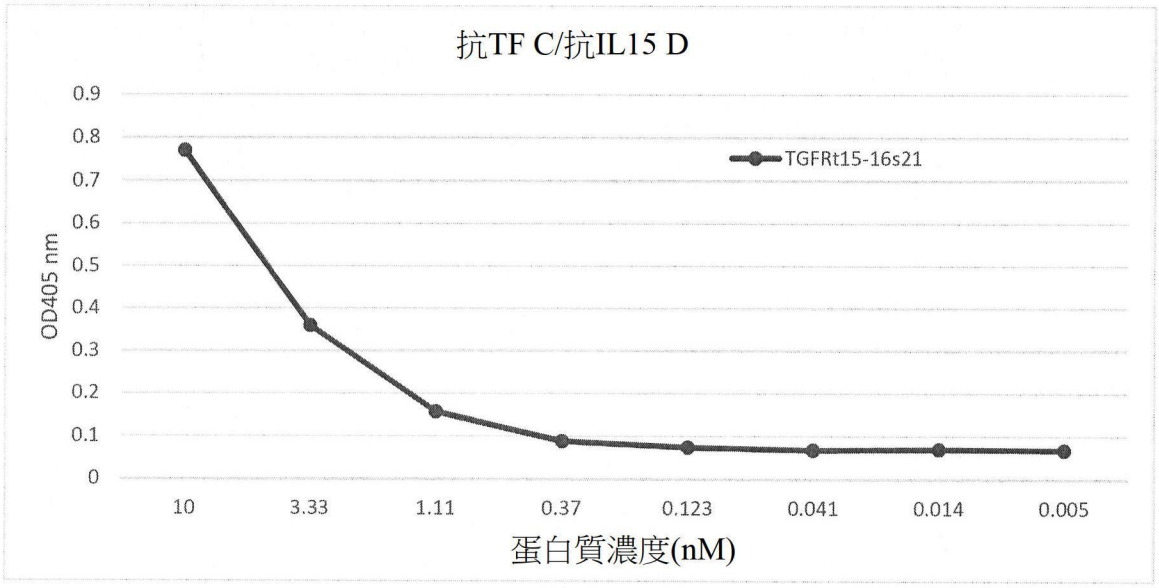
【圖67B】


TGFR/Fc
TGFRt15-16s21
OD值(620 nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^0
10^2
10^4
10^6
濃度(pM)

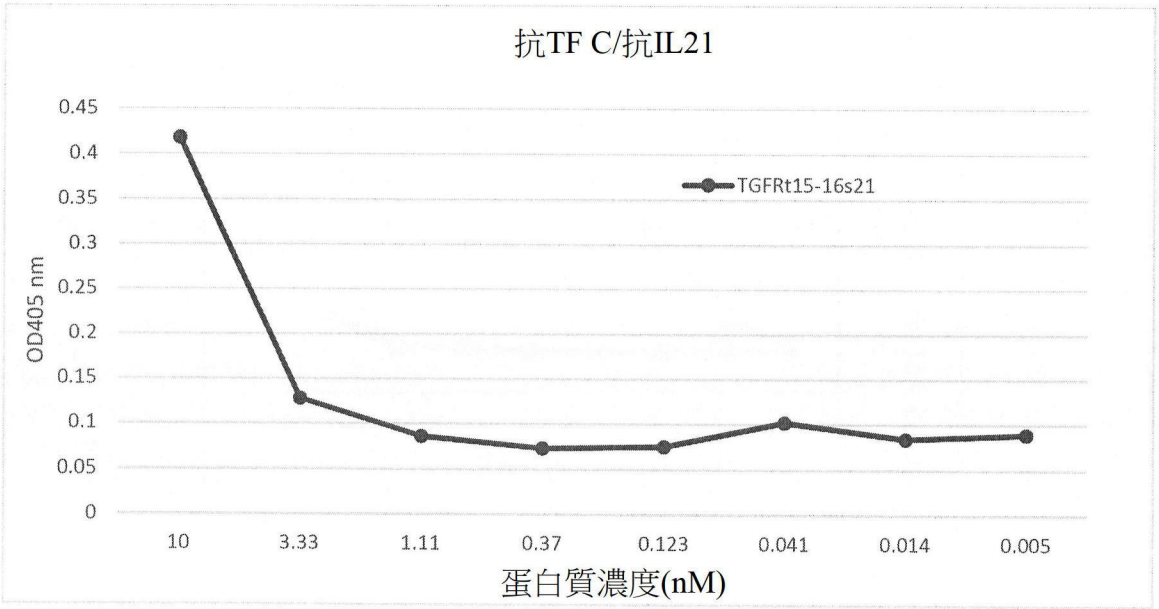
【圖68】


TGFRt15-16s21
IL15
IL-15活性(32Dβ分析，OD450 nm)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
[刺激物](pM)

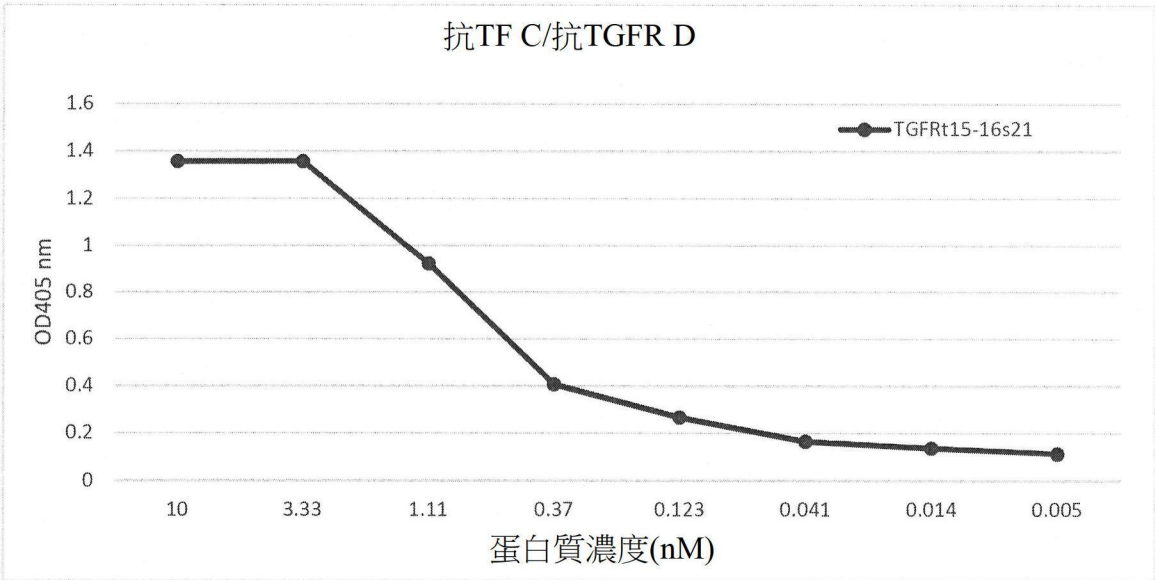
【圖69】


抗TF C/抗IL15 D
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
OD405 nm
TGFRt15-16s21
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

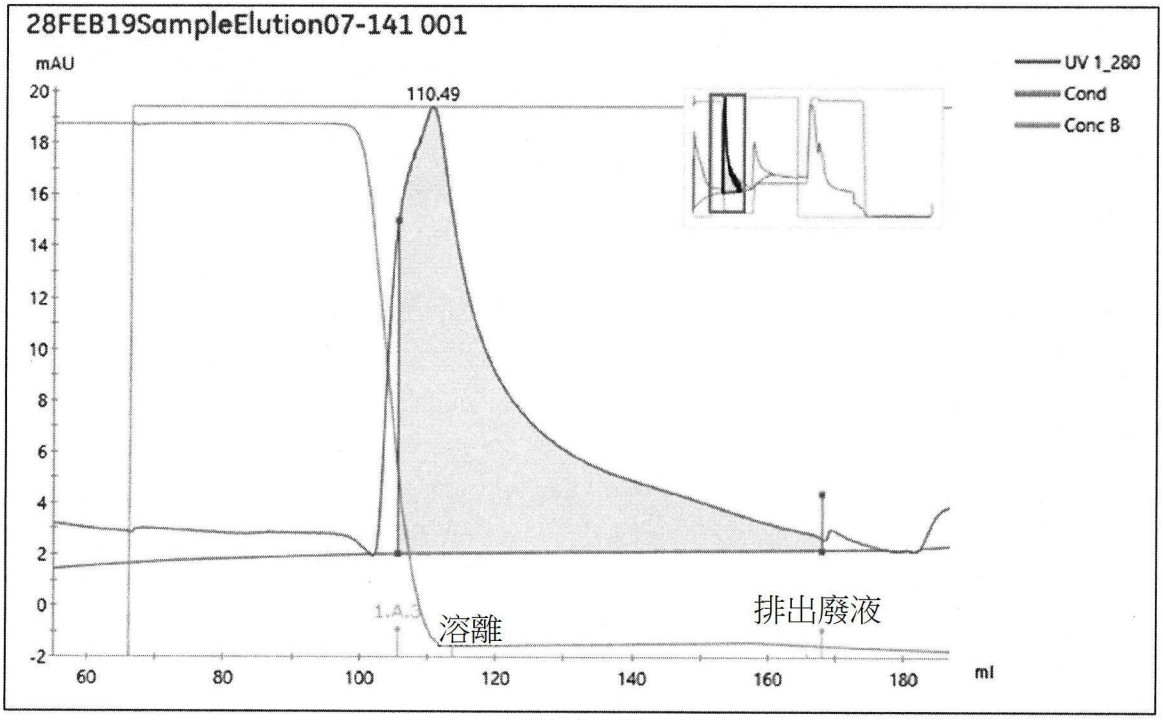
【圖70A】


抗TF C/抗IL21
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
OD405 nm
TGFRt15-16s21
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

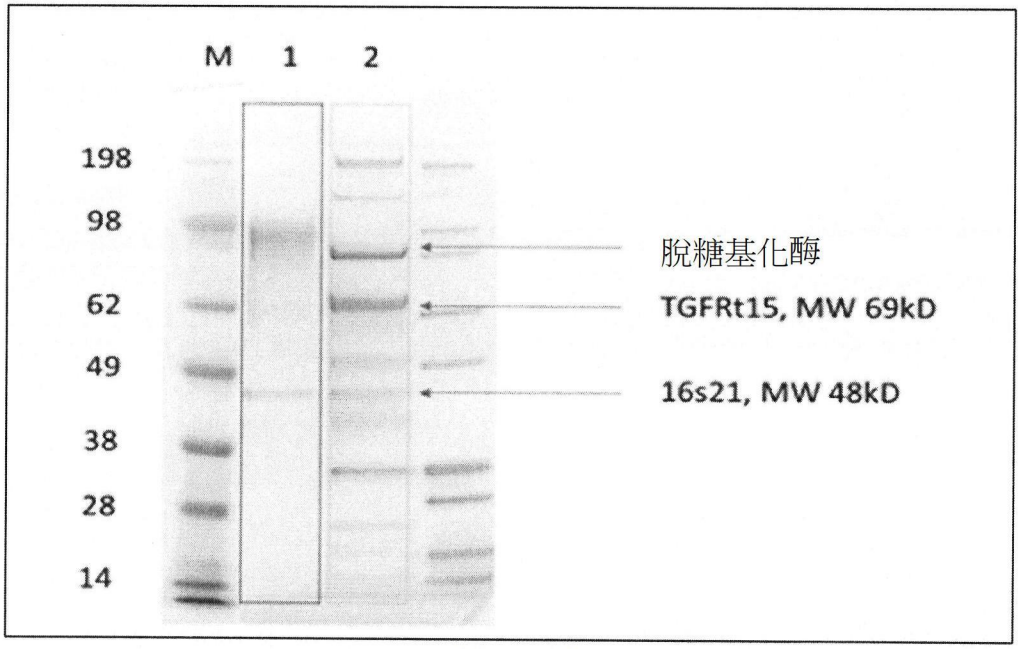
【圖70B】


抗TF C/抗TGFR D
TGFRt15-16s21
OD405 nm
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

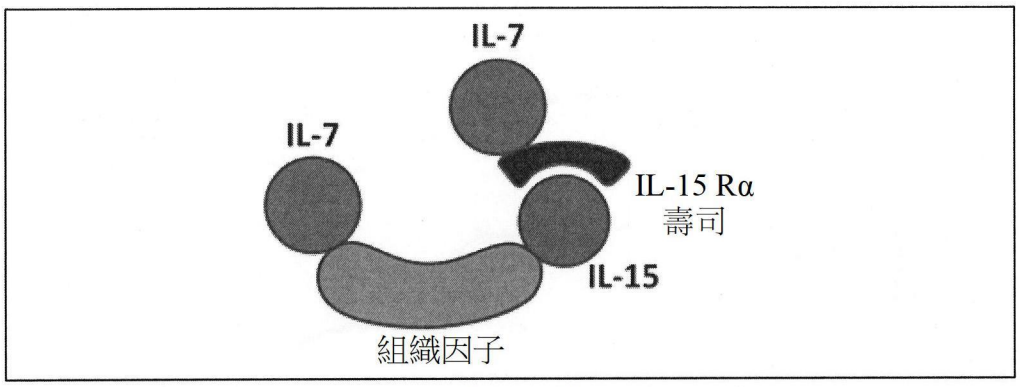
【圖70C】


28FEB19SampleElution07-141 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
110.49
溶離
排出廢液
ml

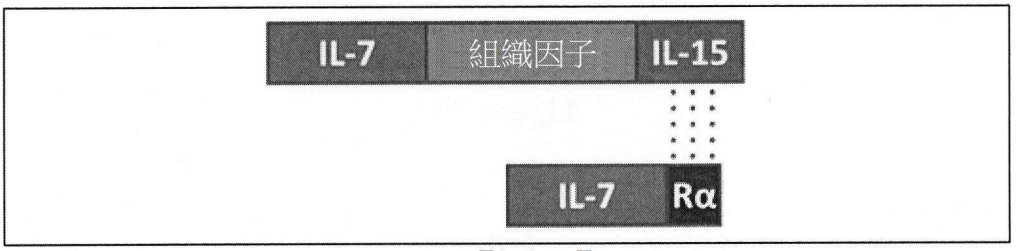
【圖71】


M
1
2
198
98
62
49
38
28
14
脫糖基化酶
TGFRt15, MW 69kD
16s21, MW 48kD

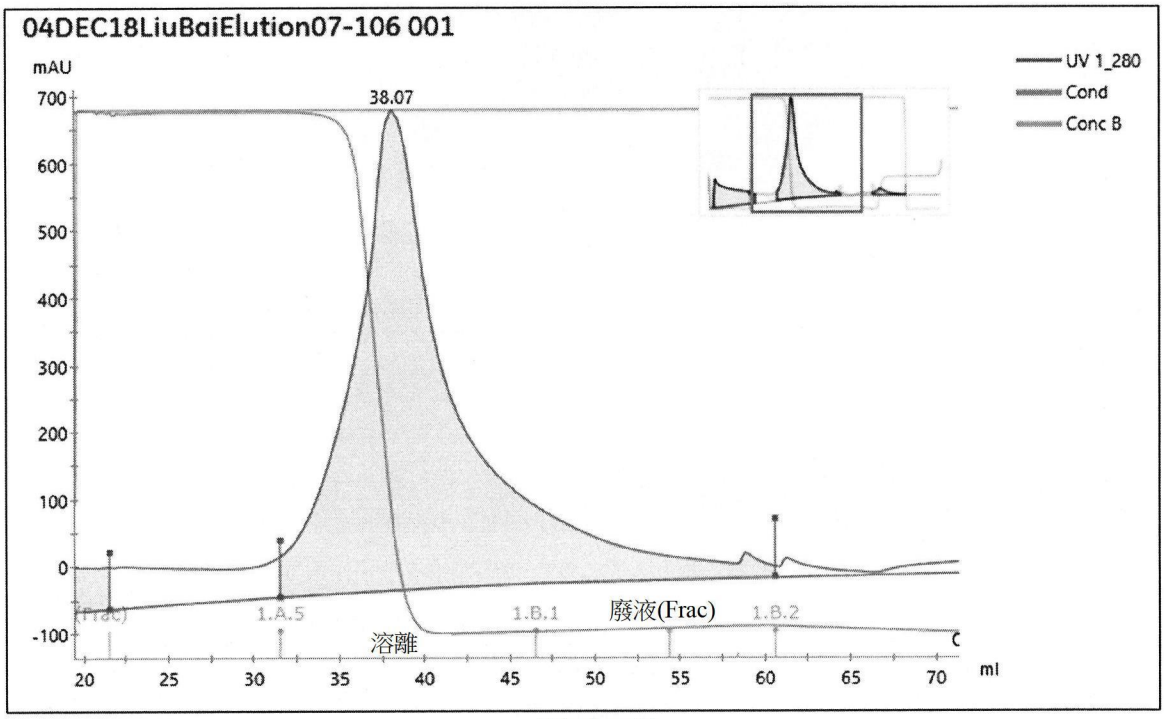
【圖72】


IL-7
IL-7
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

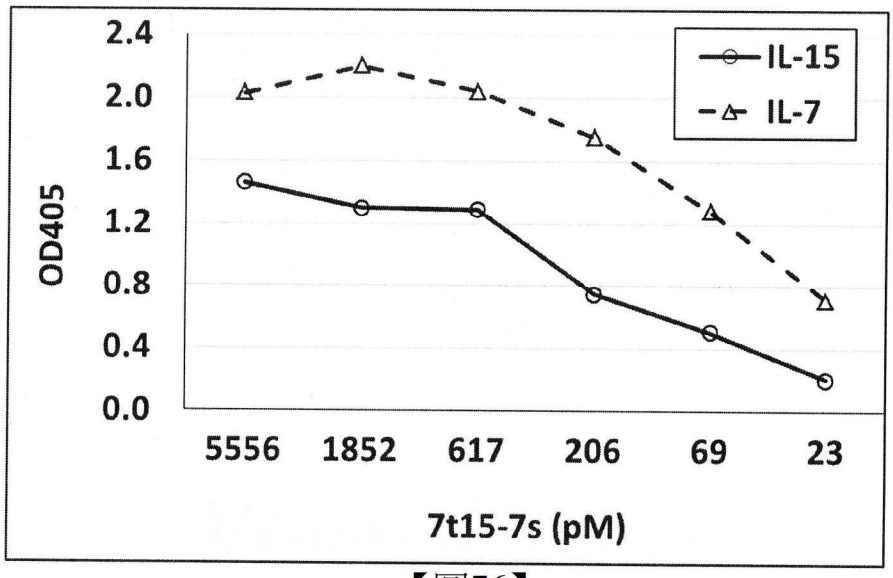
【圖73】


IL-7
組織因子
IL-15
IL-7
Rα

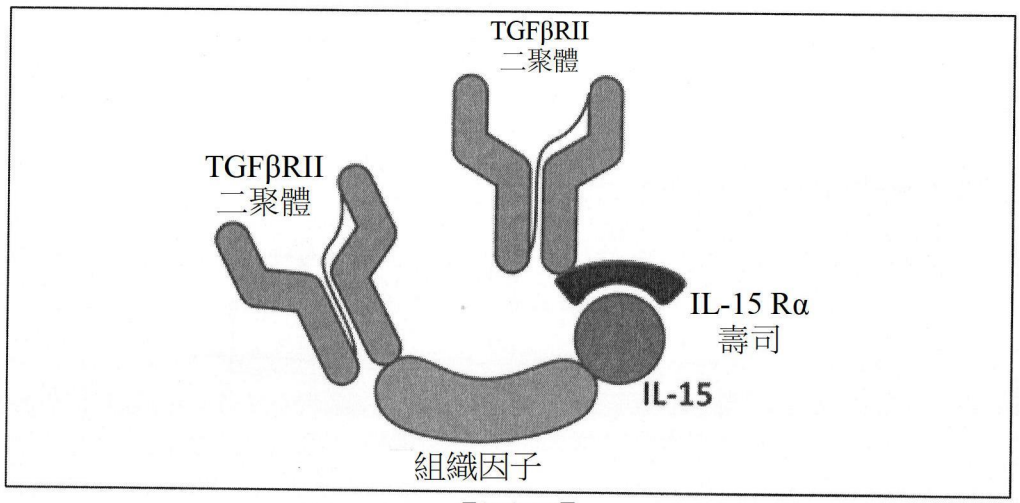
【圖74】


04DEC18LiuBaiElution07-106 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
38.07
700
600
500
400
300
200
100
0
-100
1.A.5
1.B.1
廢液(Frac)
1.B.2
溶離
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
ml

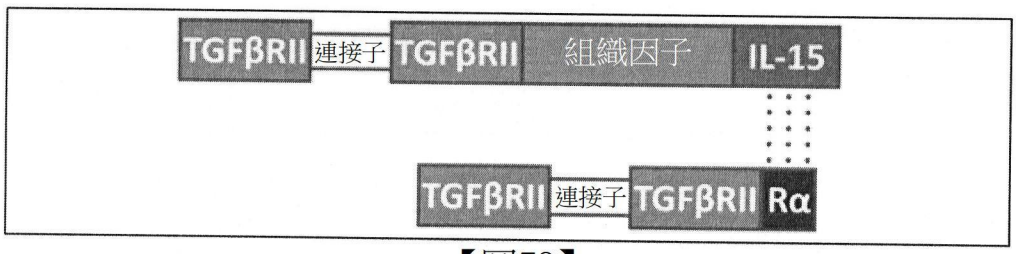
【圖75】


2.4
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
OD405
IL-15
IL-7
5556
1852
617
206
69
23
7t15-7s (pM)

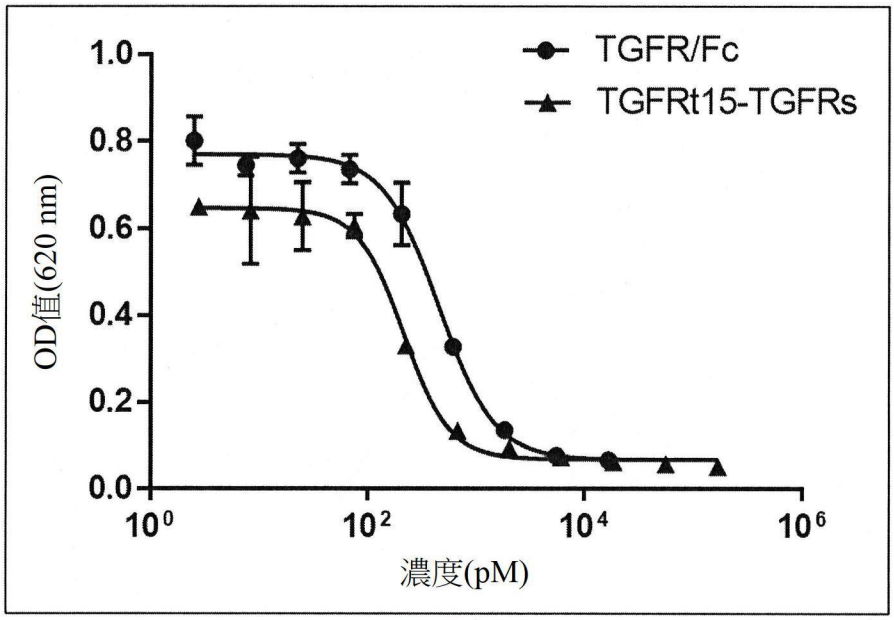
【圖76】


TGFβRII
二聚體
TGFβRII
二聚體
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

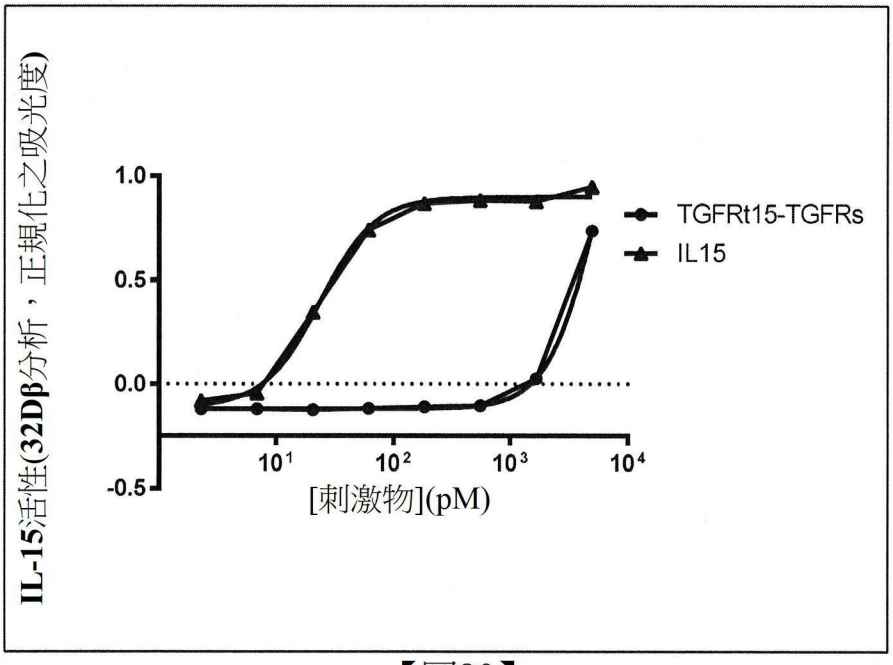
【圖77】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
TGFβRII
連接子
TGFβRII Rα

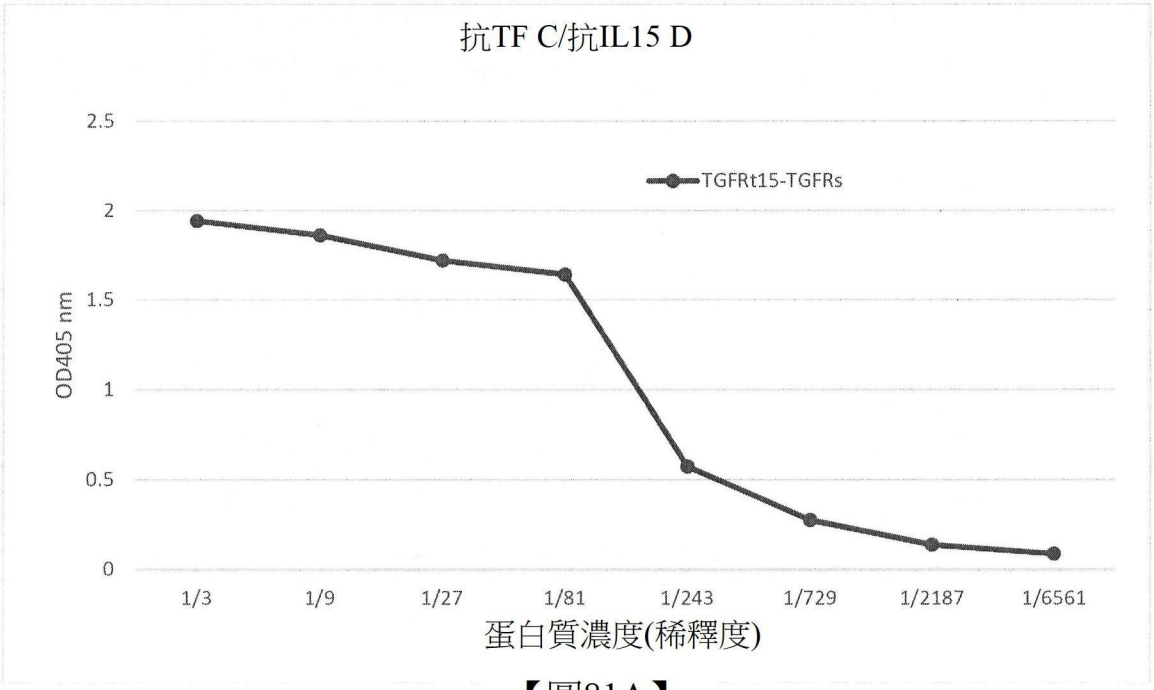
【圖78】


TGFR/Fc
TGFRt15-TGFRs
OD值(620 nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^0
10^2
10^4
10^6
濃度(pM)

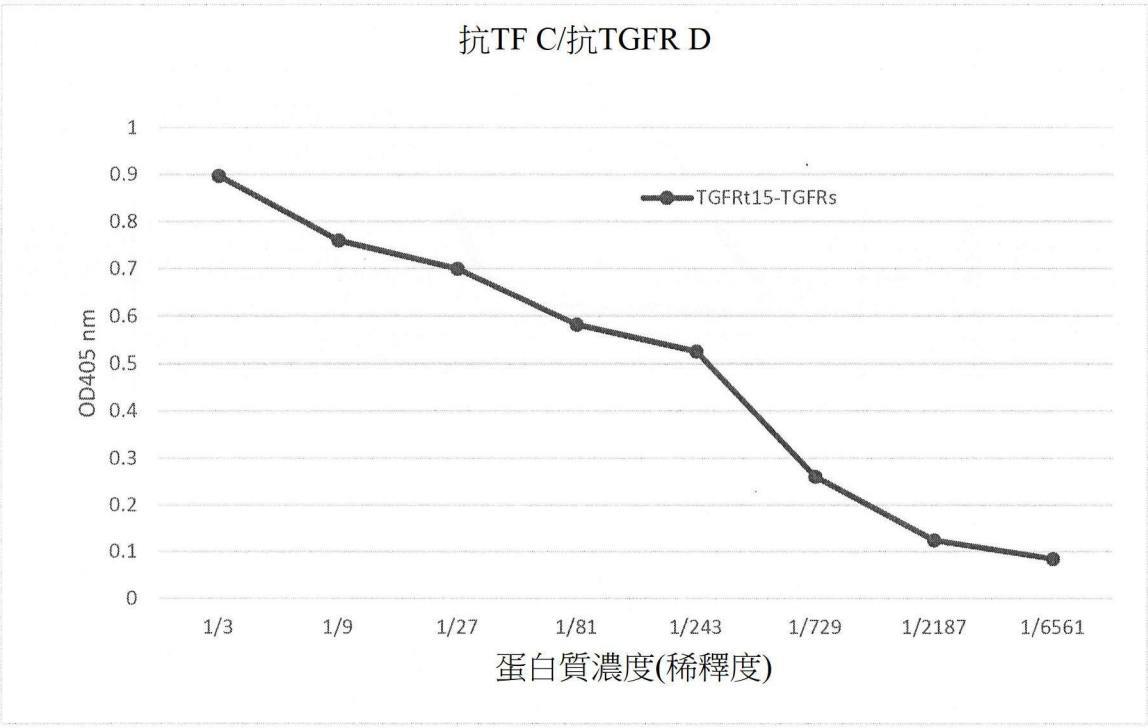
【圖79】


IL-15活性(32Dβ分析，正規化之吸光度)
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^1
10^2
10^3
10^4
[刺激物](pM)
TGFRt15-TGFRs
IL15

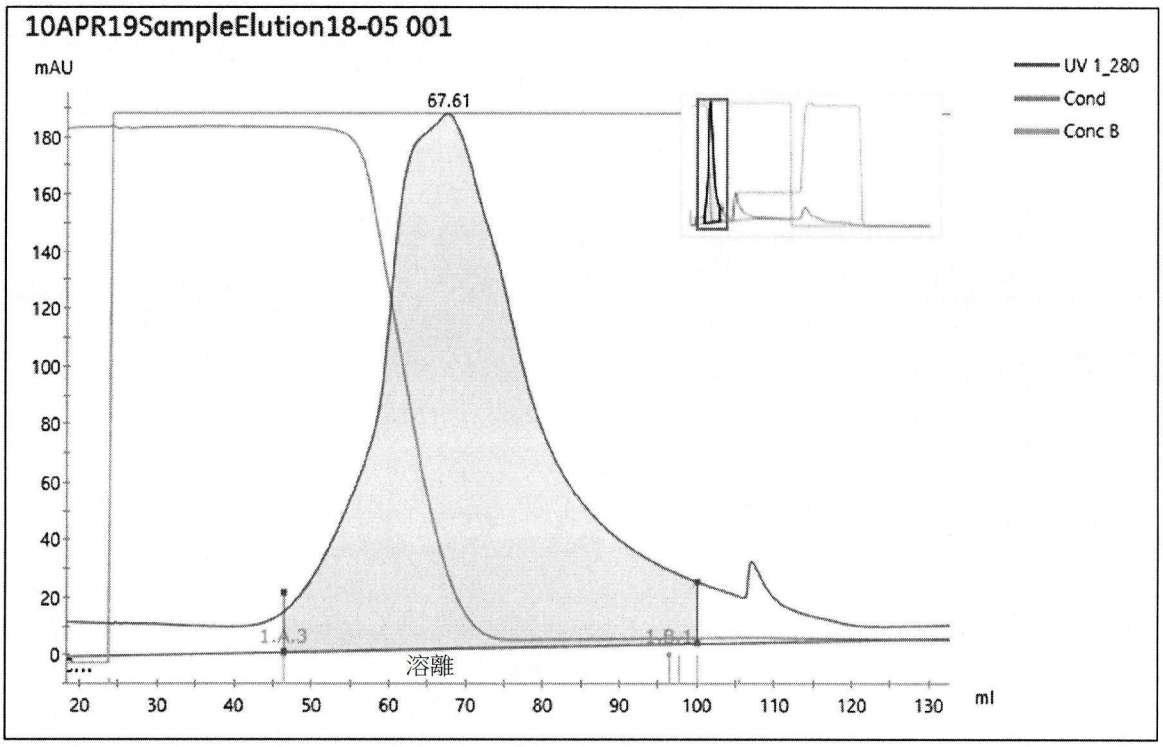
【圖80】


抗TF C/抗IL15 D
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405 nm
TGFRt15-TGFRs
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質濃度(稀釋度)

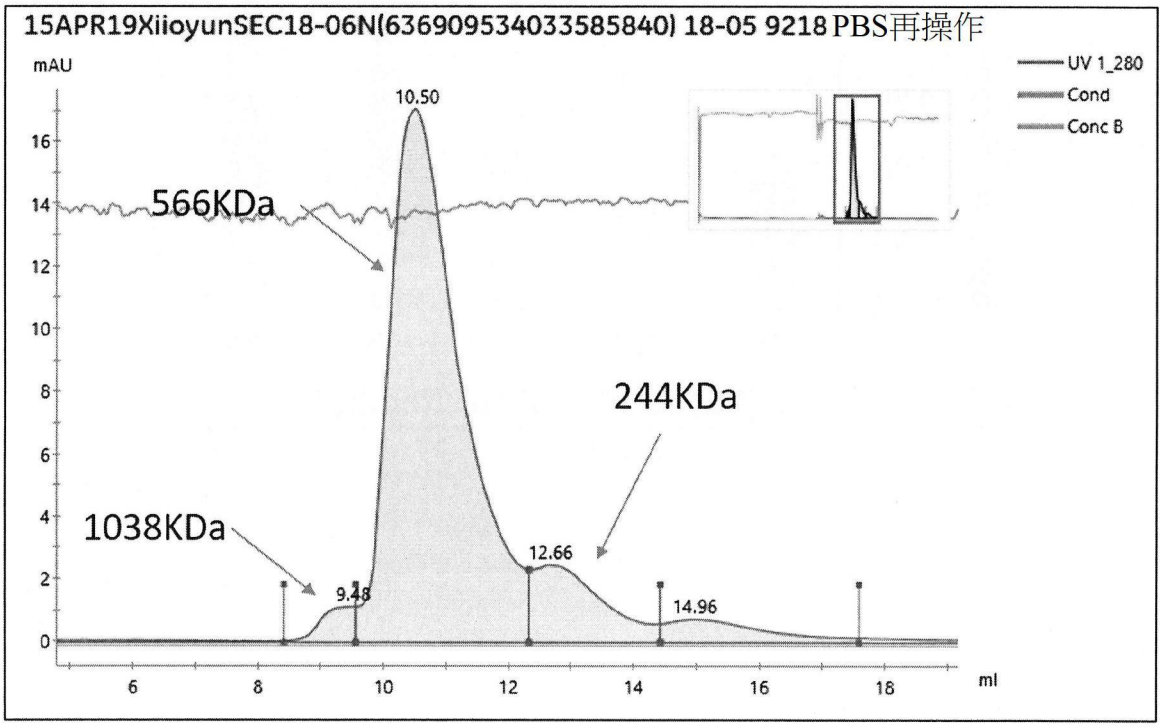
【圖81A】


抗TF C/抗TGFR D
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
OD405 nm
TGFRt15-TGFRs
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質濃度(稀釋度)

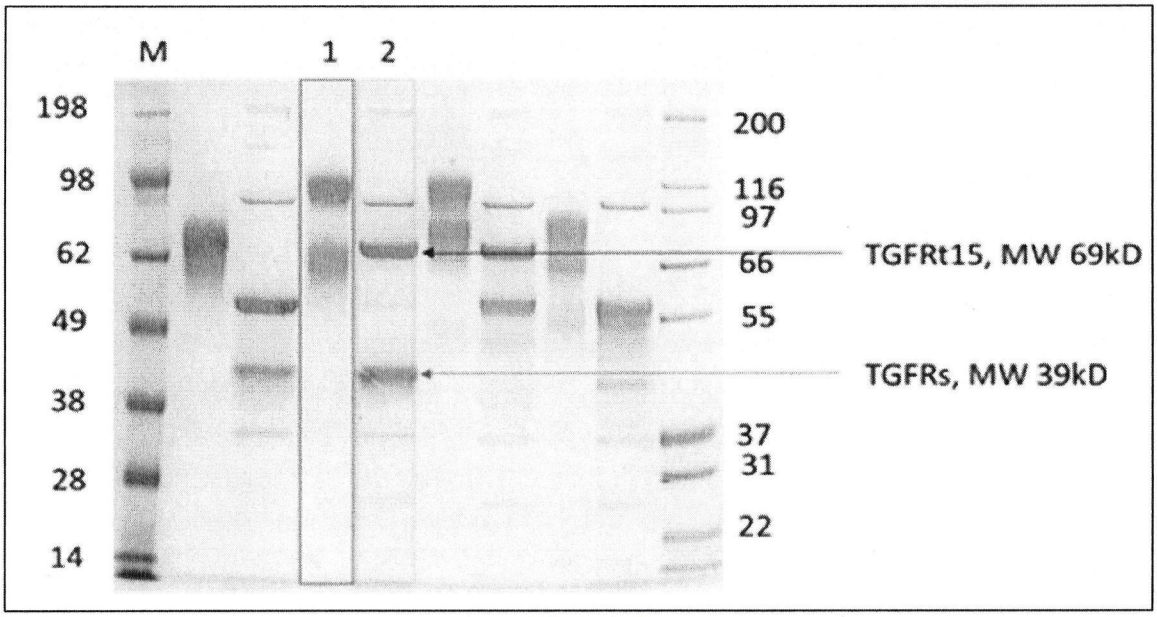
【圖81B】


10APR19SampleElution18-05 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
67.61
1.A.3
1.B.1
溶離
ml

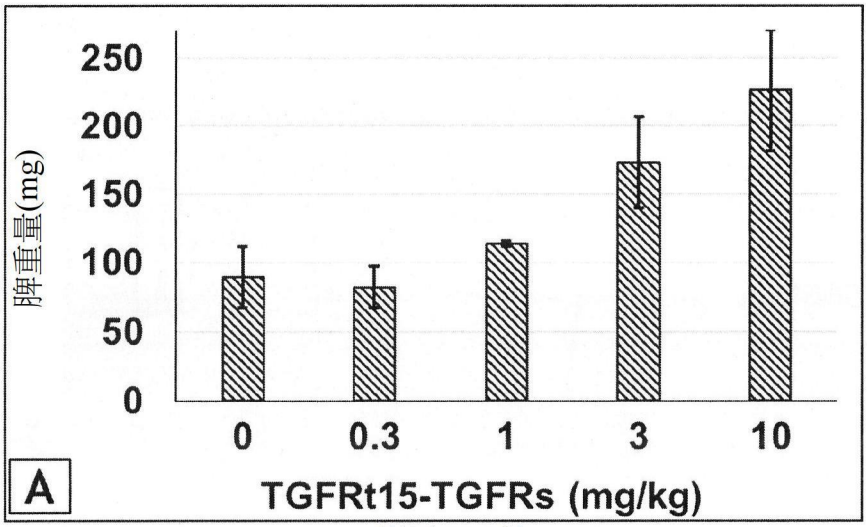
【圖82】


15APR19XiioyunSEC18-06N(636909534033585840) 18-05 9218 PBS再操作
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
10.50
566KDa
244KDa
1038KDa
9.48
12.66
14.96
ml

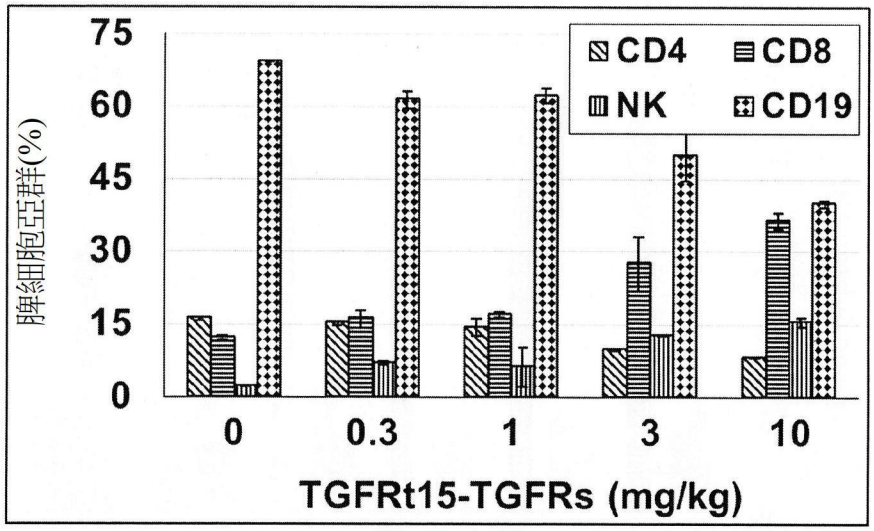
【圖83】


M
1
2
198
98
62
49
38
28
14
200
116
97
66
55
37
31
22
TGFRt15, MW 69kD
TGFRs, MW 39kD

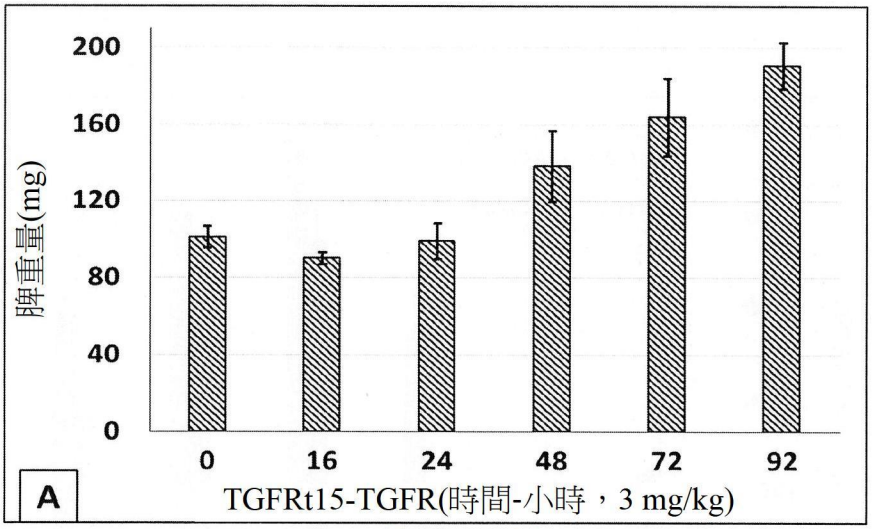
【圖84】


脾重量(mg)
250
200
150
100
50
0
0
0.3
1
3
10
A
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)

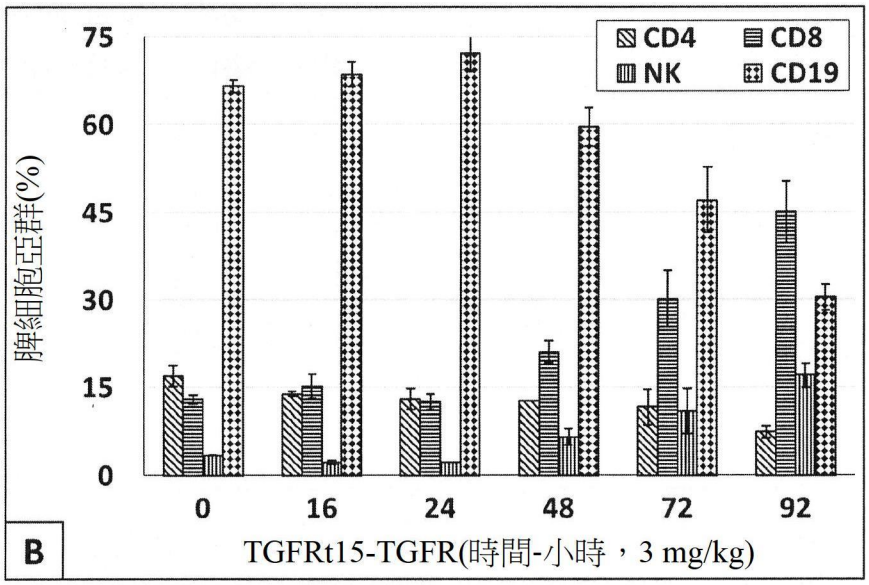
【圖85A】


脾細胞亞群(%)
75
60
45
30
15
0
CD4
CD8
NK
CD19
0
0.3
1
3
10
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)

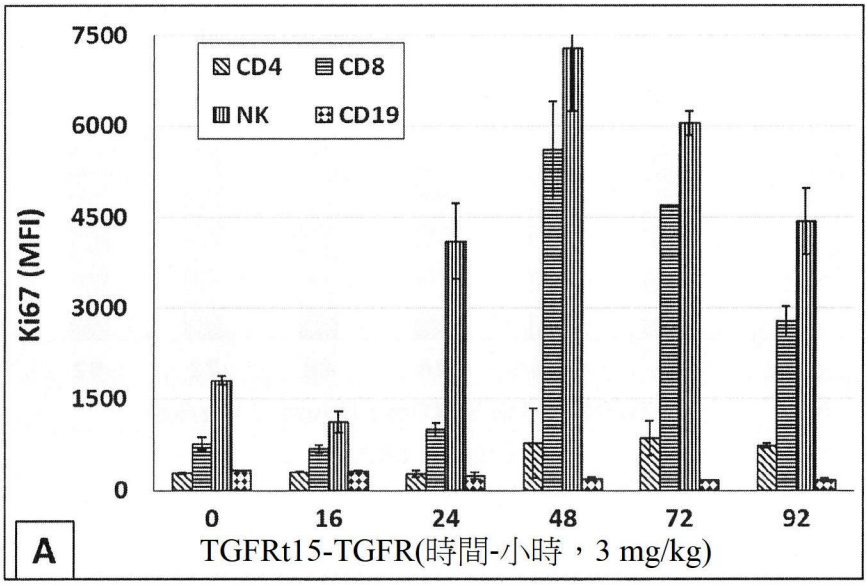
【圖85B】


脾重量(mg)
200
160
120
80
40
0
0
16
24
48
72
92
A
TGFRt15-TGFR(時間-小時，3 mg/kg)

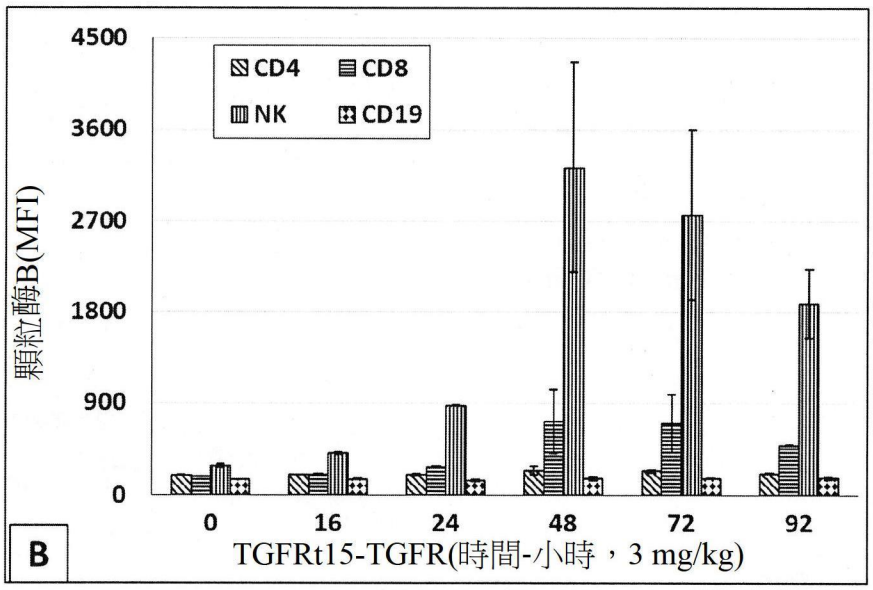
【圖86A】


CD4
CD8
NK
CD19
脾細胞亞群(%)
75
60
45
30
15
0
0
16
24
48
72
92
B
TGFRt15-TGFR(時間-小時，3 mg/kg)

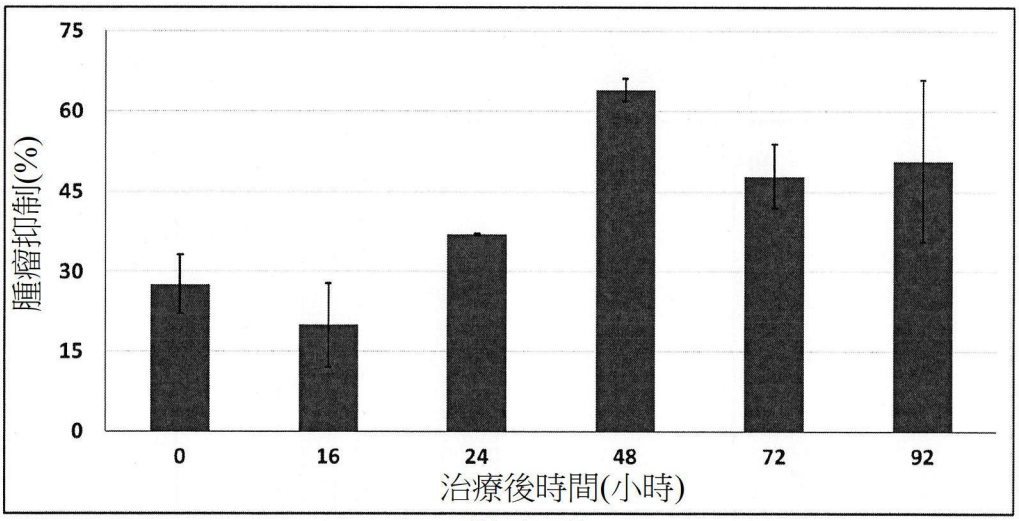
【圖86B】


CD4
CD8
NK
CD19
Ki67 (MFI)
7500
6000
4500
3000
1500
0
0
16
24
48
72
92
A
TGFRt15-TGFR(時間-小時，3 mg/kg)

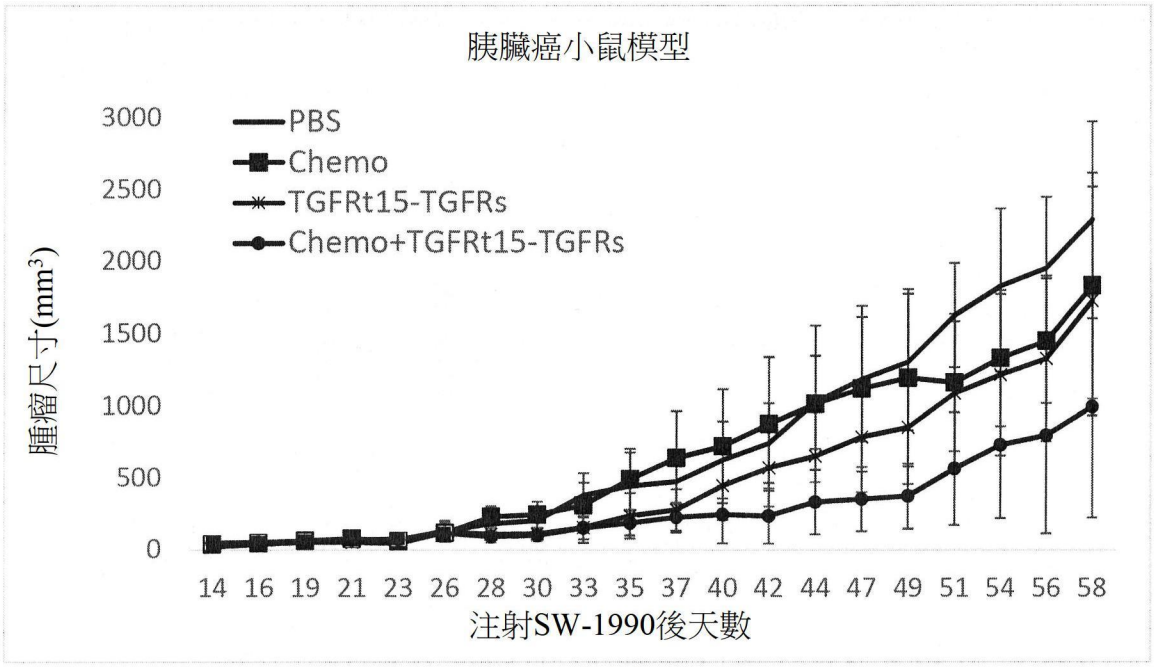
【圖87A】


4500
3600
2700
1800
900
0
CD4
CD8
NK
CD19
顆粒酶B(MFI)
0
16
24
48
72
92
B
TGFRt15-TGFR(時間-小時，3 mg/kg)

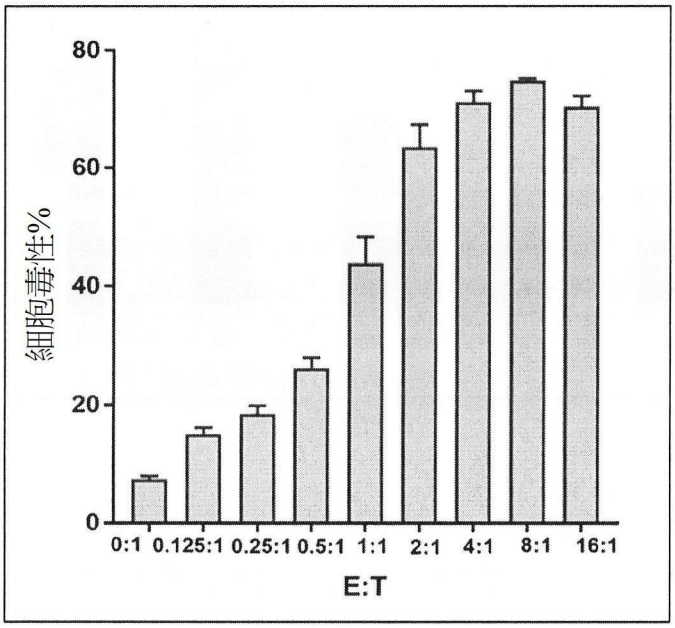
【圖87B】


75
60
45
30
15
0
腫瘤抑制(%)
0
16
24
48
72
92
治療後時間(小時)

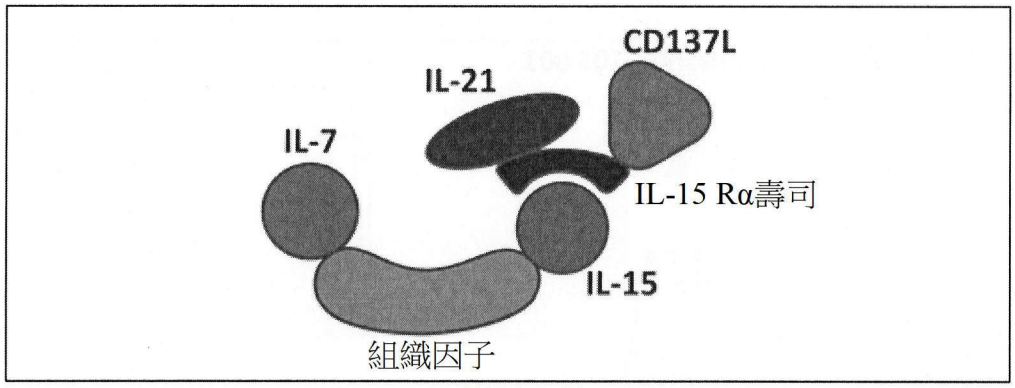
【圖88】


胰臟癌小鼠模型
PBS
Chemo
TGFRt15-TGFRs
Chemo+TGFRt15-TGFRs
腫瘤尺寸(mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
14 16 19 21 23 26 28 30 33 35 37 40 42 44 47 49 51 54 56 58
注射SW-1990後天數

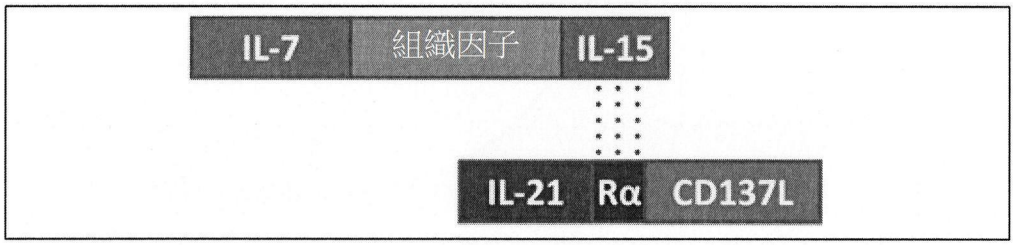
【圖89】


細胞毒性%
80
60
40
20
0
0:1 0.125:1 0.25:1 0.5:1 1:1 2:1 4:1 8:1 16:1
E:T

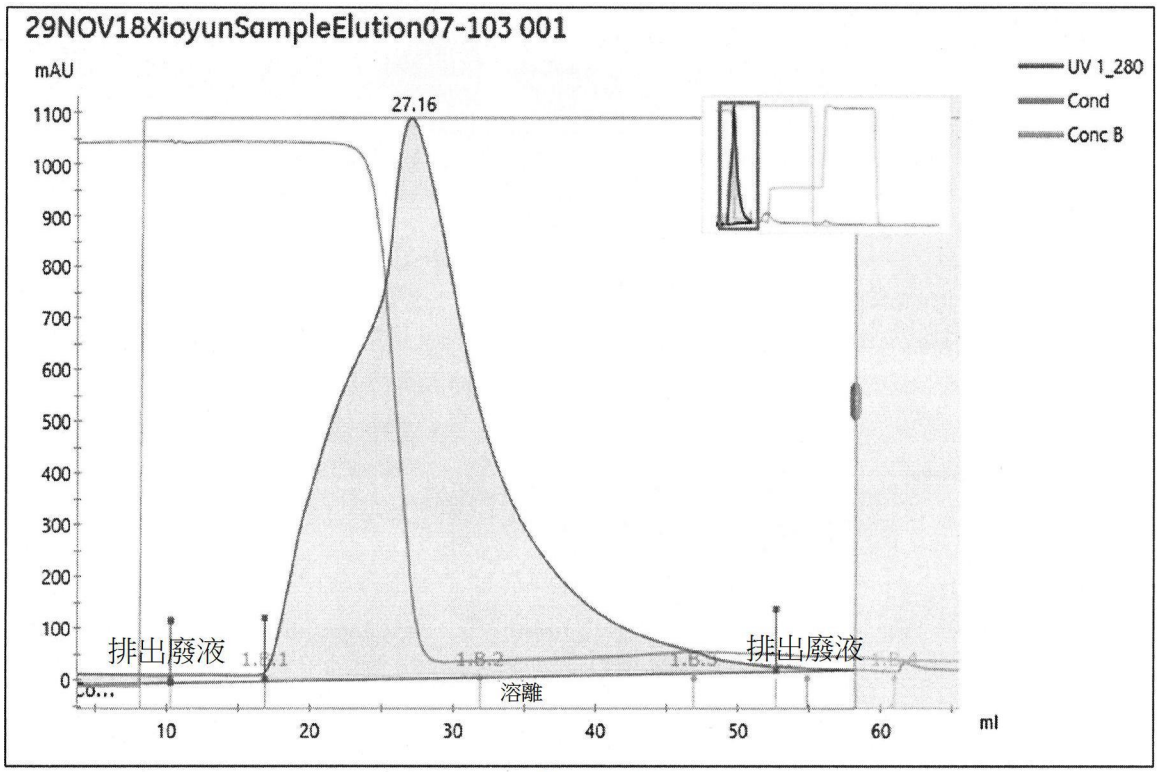
【圖90】


CD137L
IL-21
IL-7
IL-15 Rα壽司
IL-15
組織因子

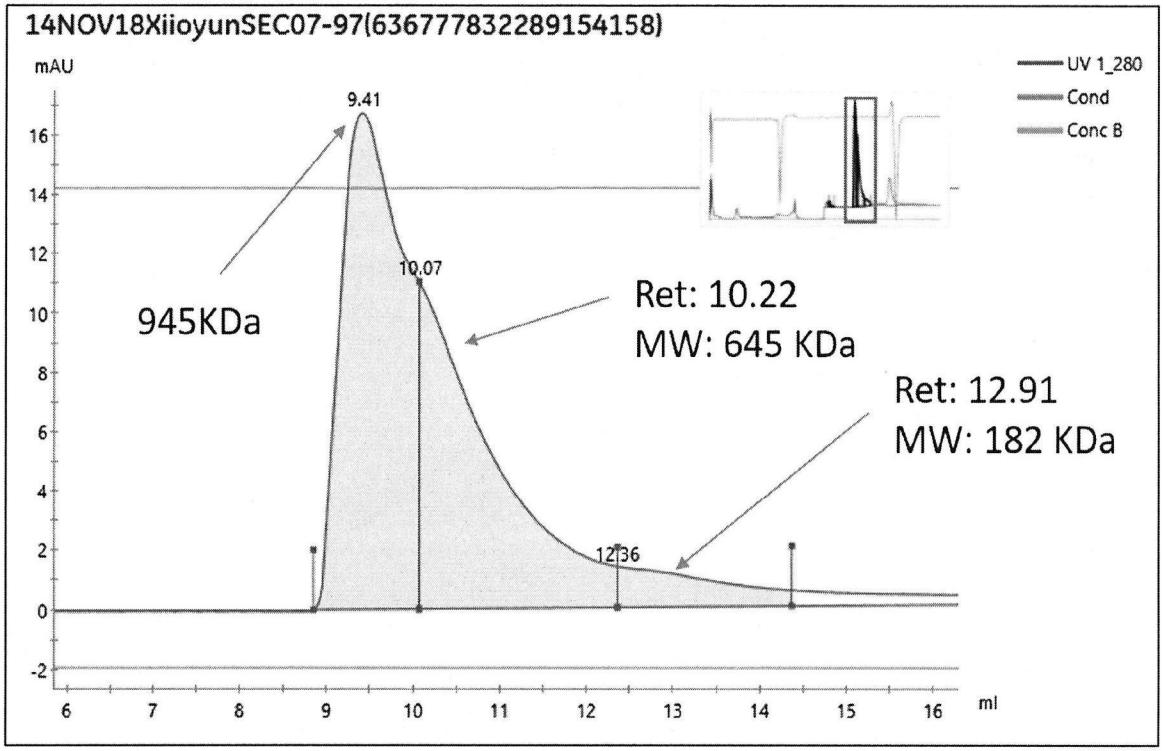
【圖91】


IL-7
組織因子
IL-15
IL-21
Rα
CD137L

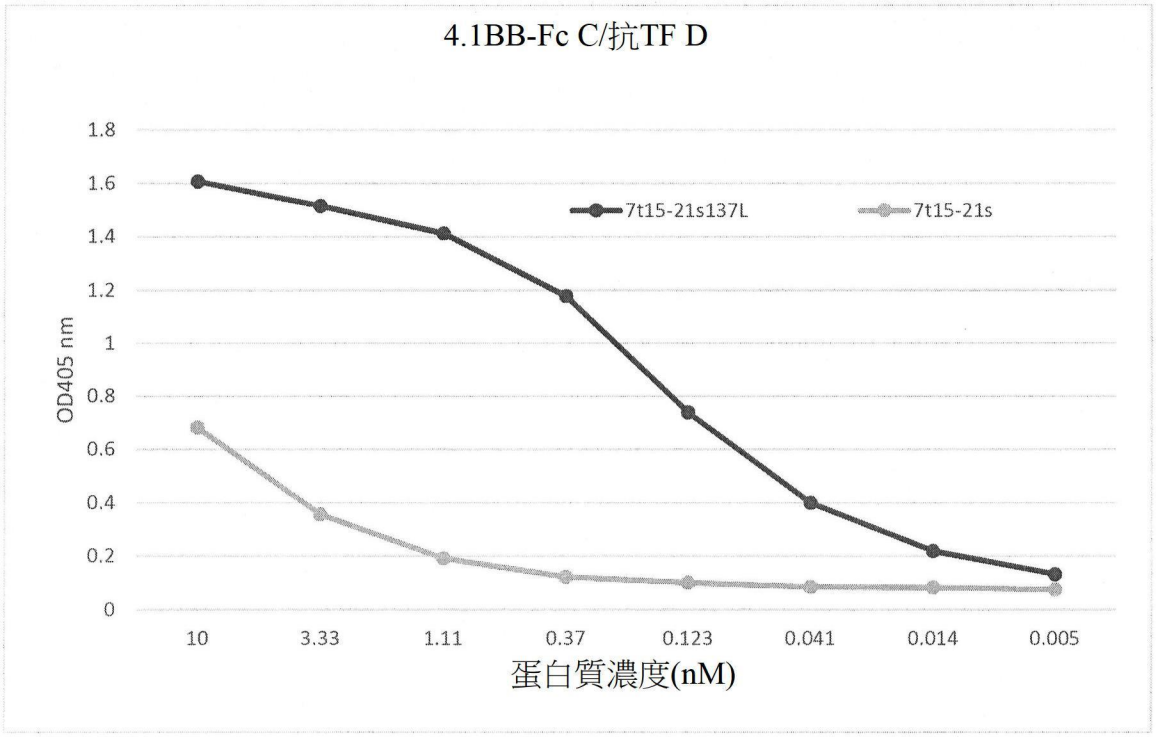
【圖92】


29NOV18XioyunSampleElution07-103 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
27.16
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
排出廢液
溶離
排出廢液
10
20
30
40
50
60
ml

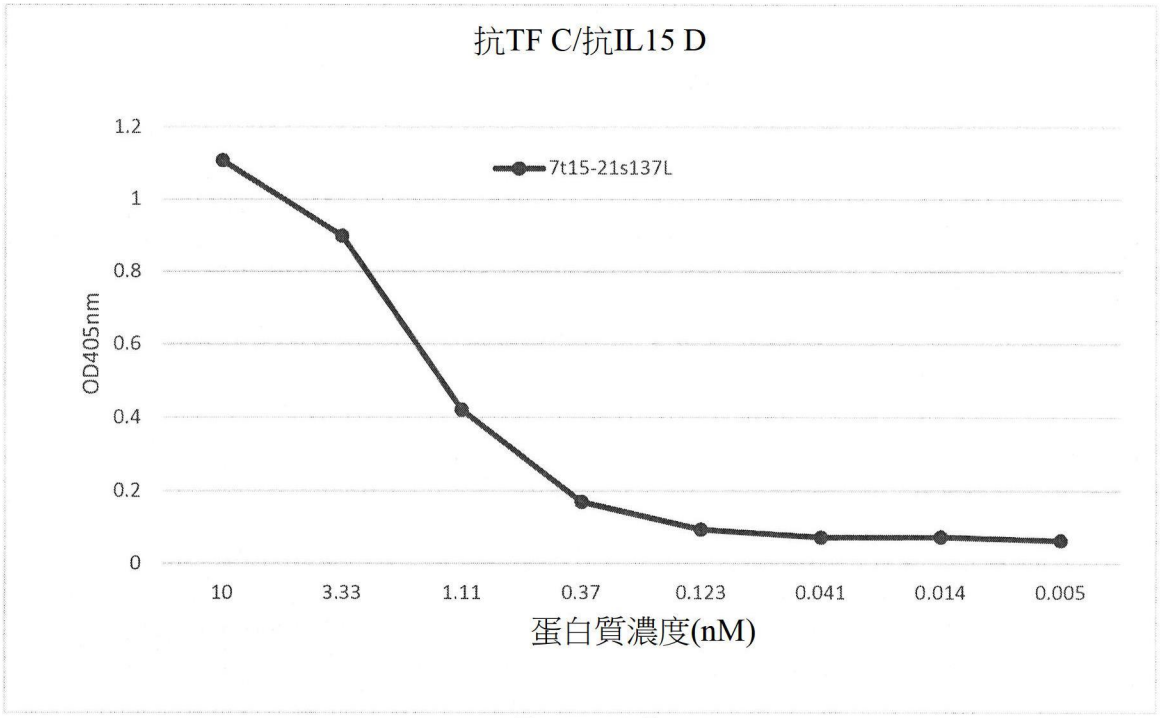
【圖93】


14NOV18XiioyunSEC07-97(636777832289154158)
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
9.41
10.07
12.36
945KDa
Ret: 10.22
MW: 645 KDa
Ret: 12.91
MW: 182 KDa
ml

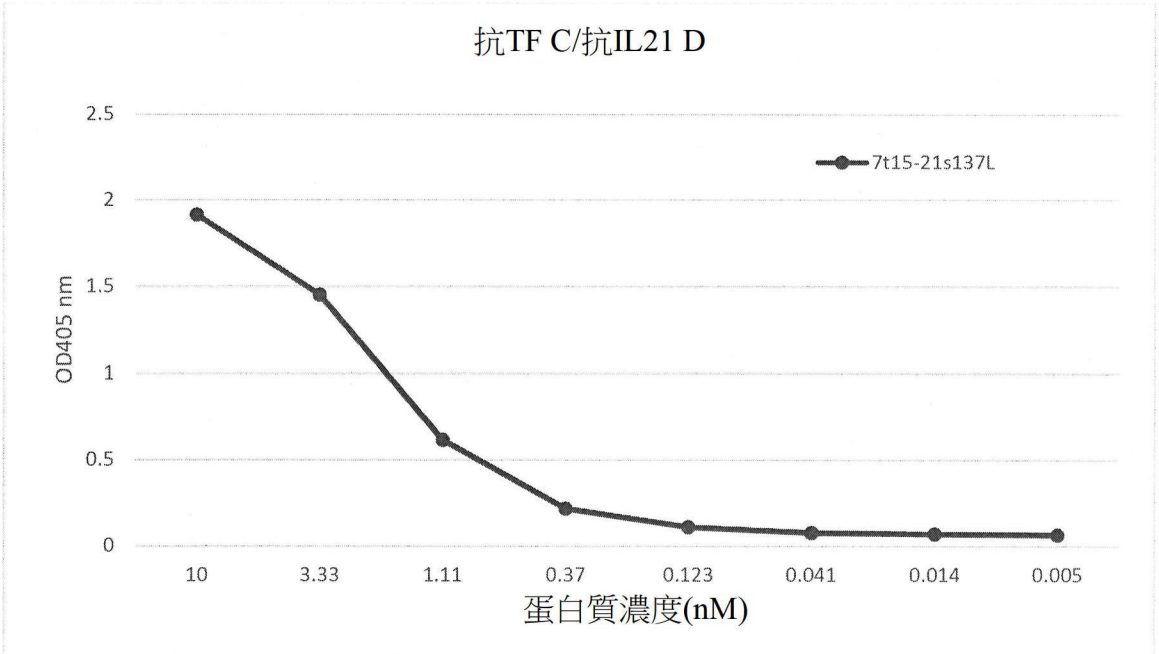
【圖94】


4.1BB-Fc C/抗TF D
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
OD405 nm
7t15-21s137L
7t15-21s
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

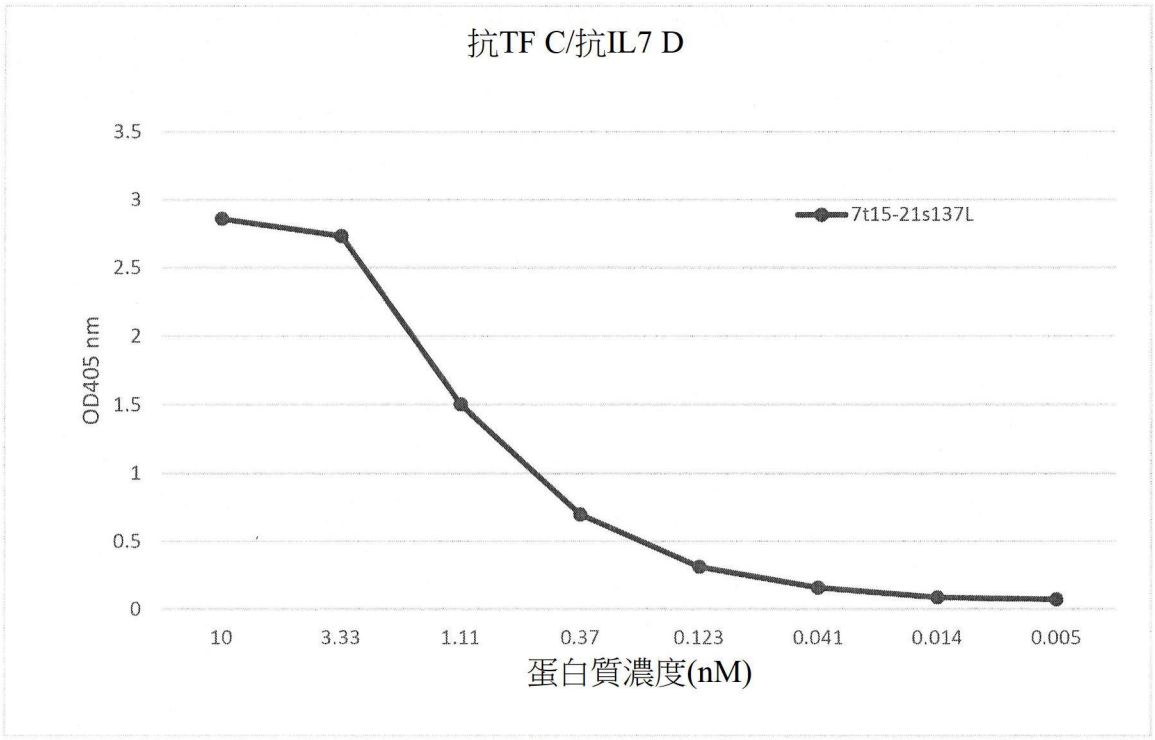
【圖95】


抗TF C/抗IL15 D
7t15-21s137L
OD405nm
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

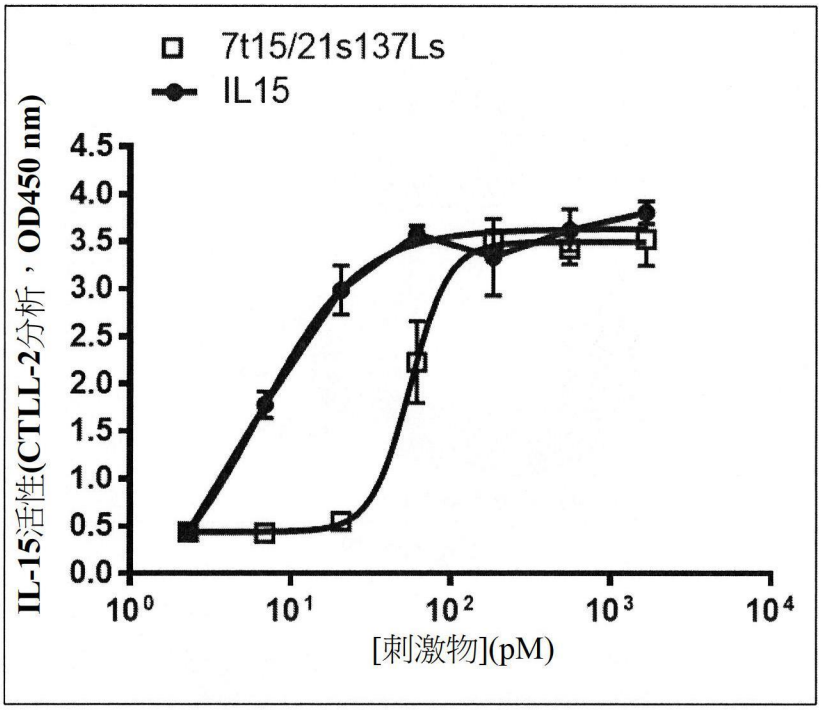
【圖96A】


抗TF C/抗IL21 D
7t15-21s137L
OD405 nm
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

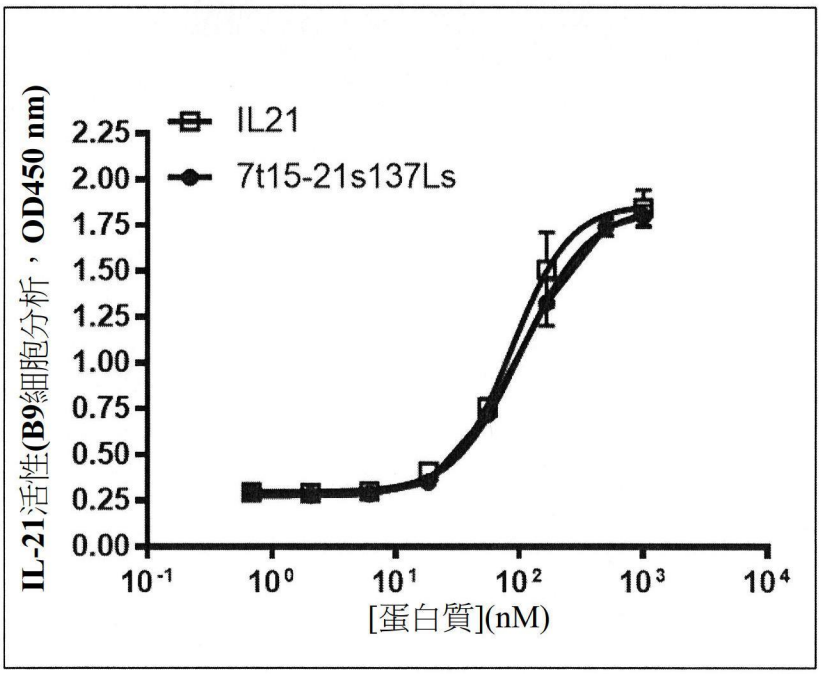
【圖96B】


抗TF C/抗IL7 D
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405 nm
7t15-21s137L
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

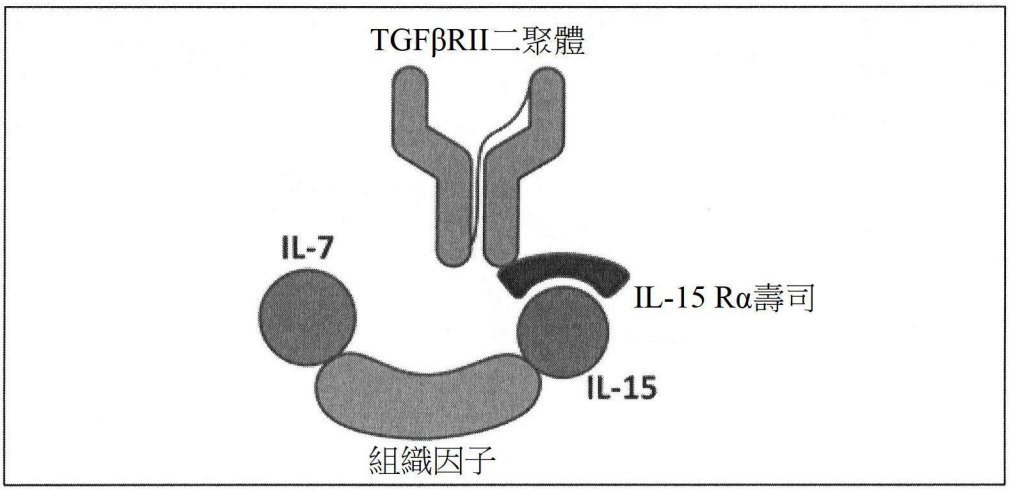
【圖96C】


7t15/21s137Ls
IL15
IL-15活性(CTLL-2分析，OD450 nm)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[刺激物](pM)

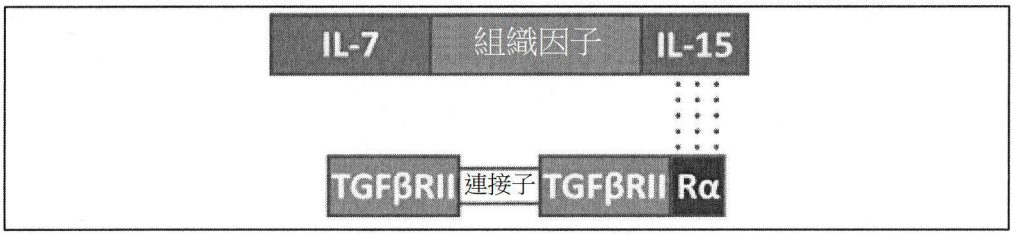
【圖97】


IL21
7t15-21s137Ls
IL-21活性(B9細胞分析，OD450 nm)
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[蛋白質](nM)

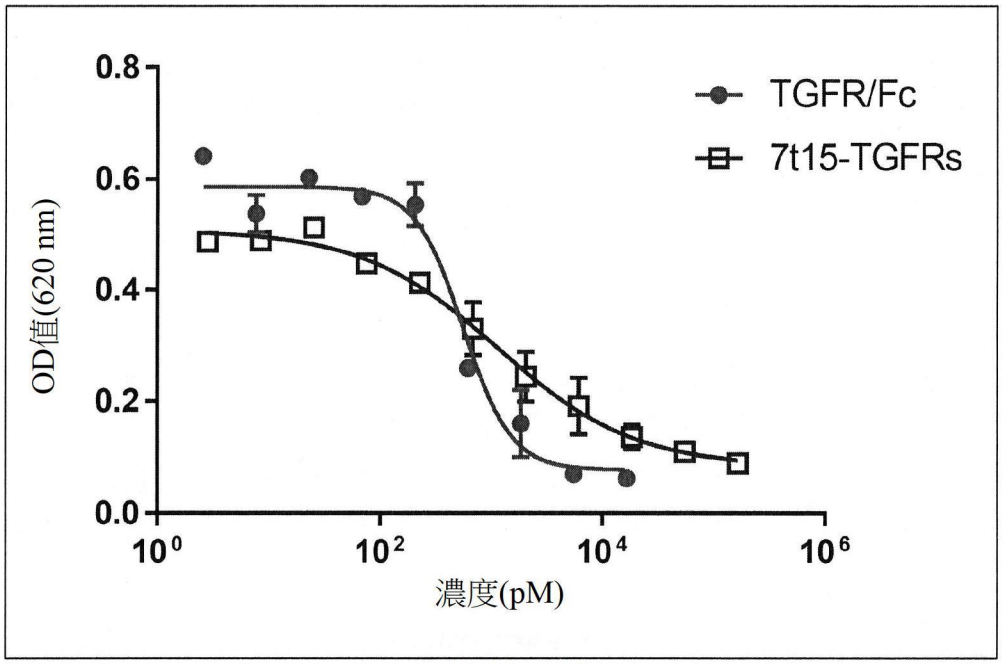
【圖98】


TGFβRII二聚體
IL-7
IL-15 Rα壽司
IL-15
組織因子

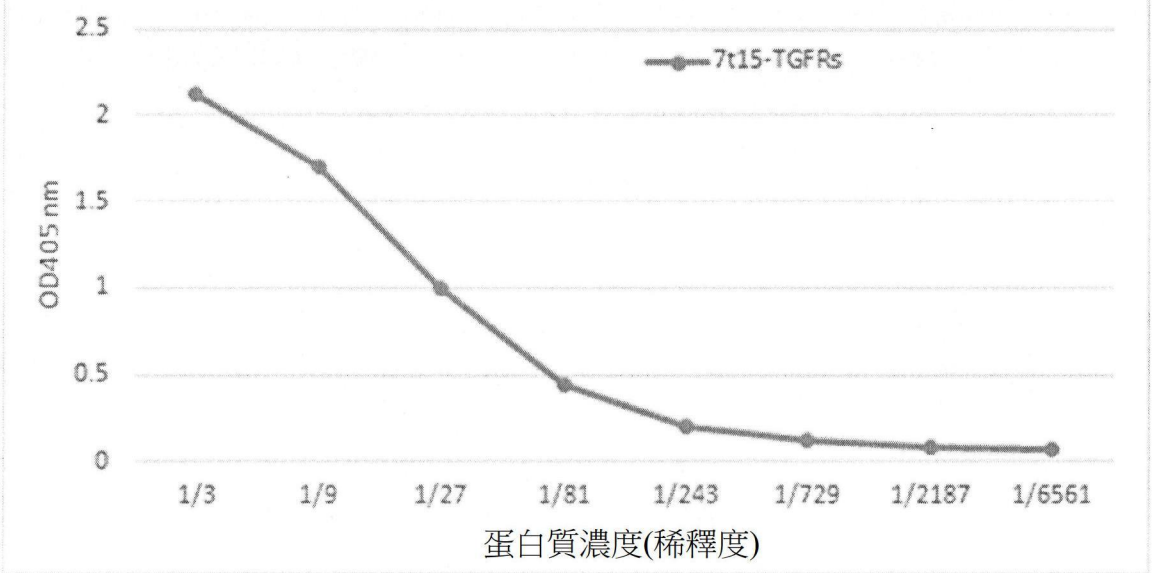
【圖99】


IL-7
組織因子
IL-15
TGFβRII
連接子
TGFβRII Rα

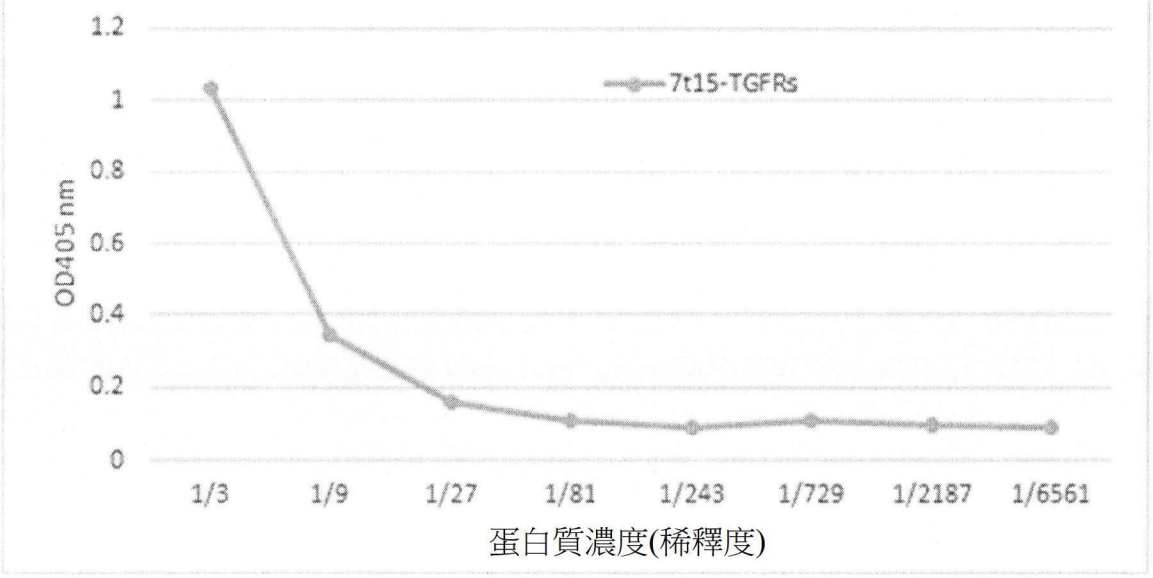
【圖100】



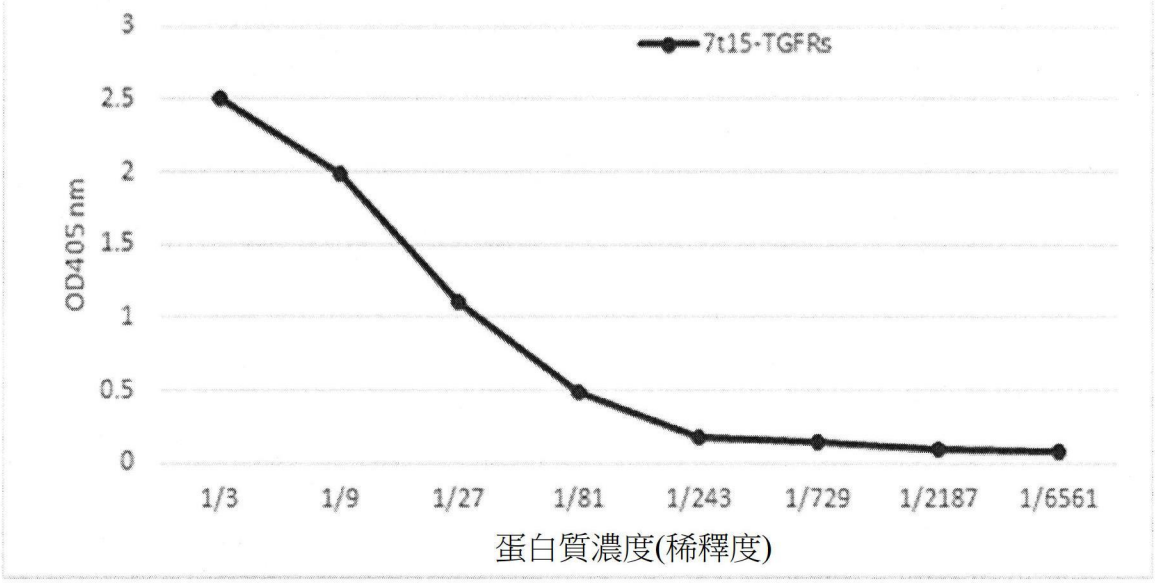
【圖101】


2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD405 nm
7t15-TGFRs
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質濃度(稀釋度)

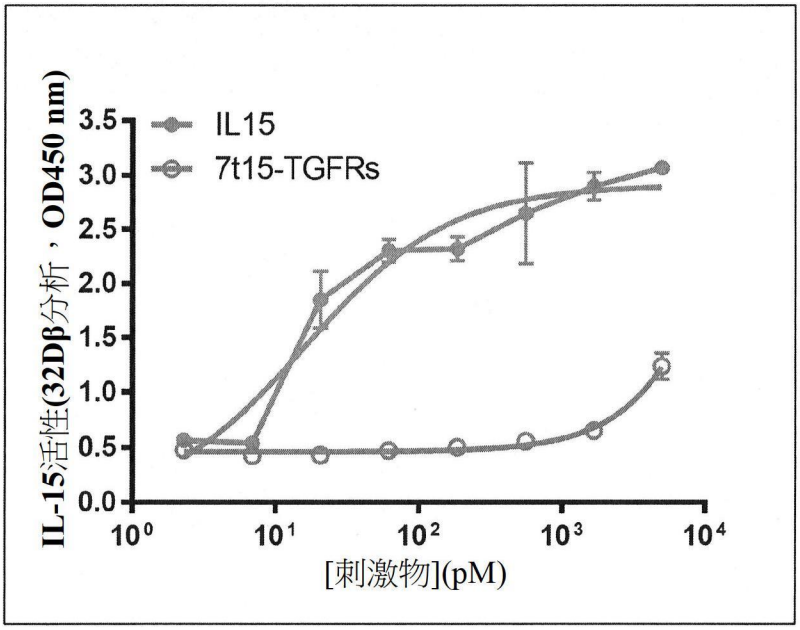
【圖102A】


1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
OD405 nm
7t15-TGFRs
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質濃度(稀釋度)

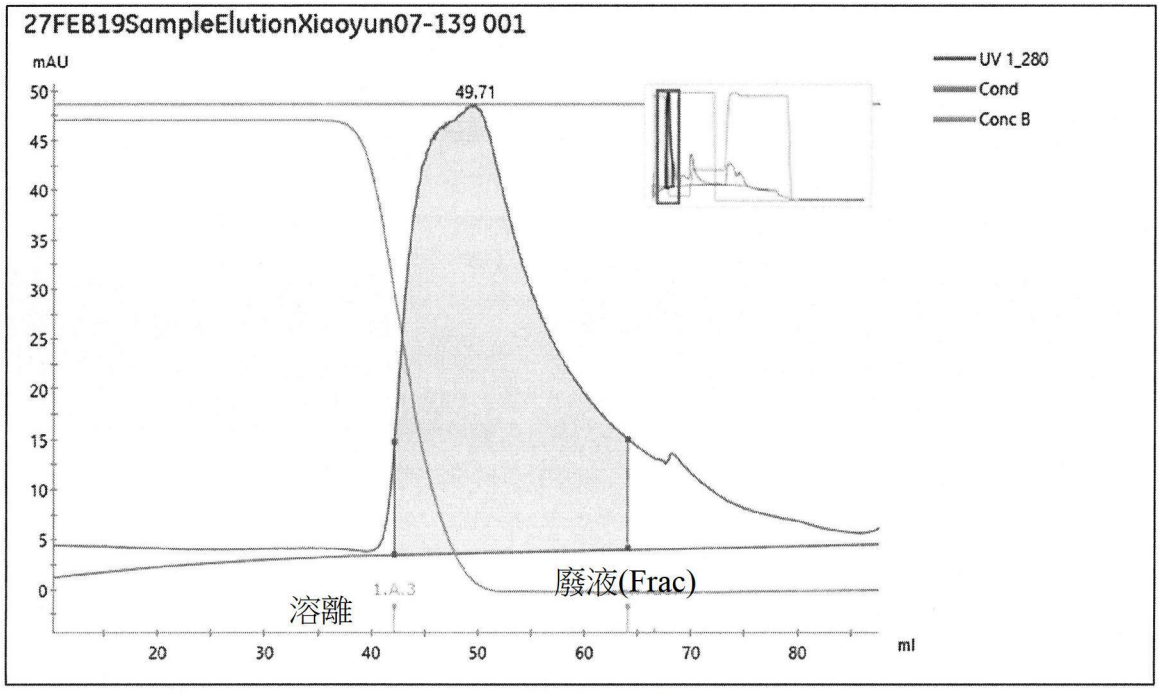
【圖102B】


7t15-TGFRs
OD405 nm
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1/3
1/9
1/27
1/81
1/243
1/729
1/2187
1/6561
蛋白質濃度(稀釋度)

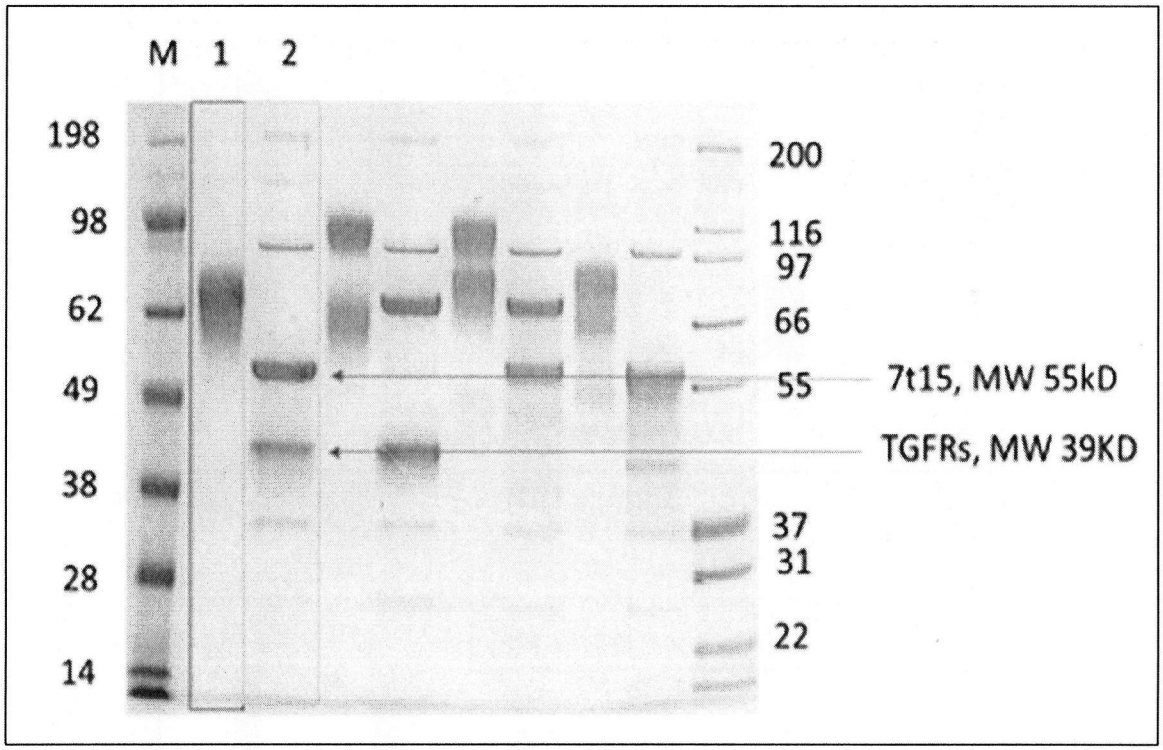
【圖102C】


IL-15活性(32Dβ分析，OD450 nm)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
IL15
7t15-TGFRs
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
[刺激物](pM)

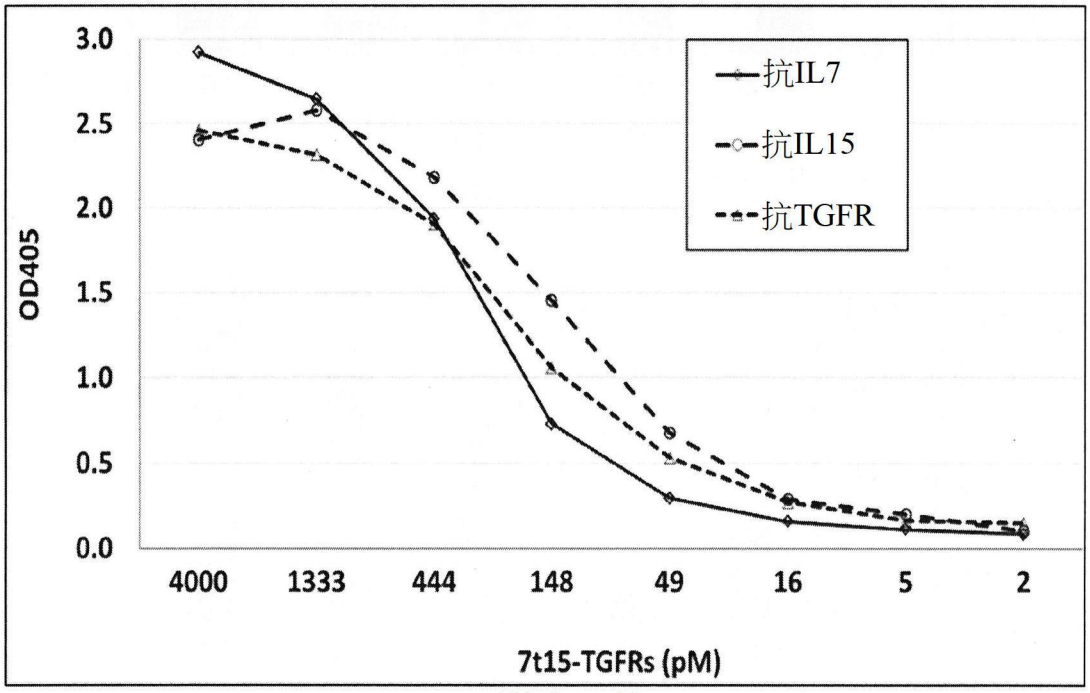
【圖103】


27FEB19SampleElutionXiaoyun07-139 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
49.71
溶離
1.A.3
廢液(Frac)
ml

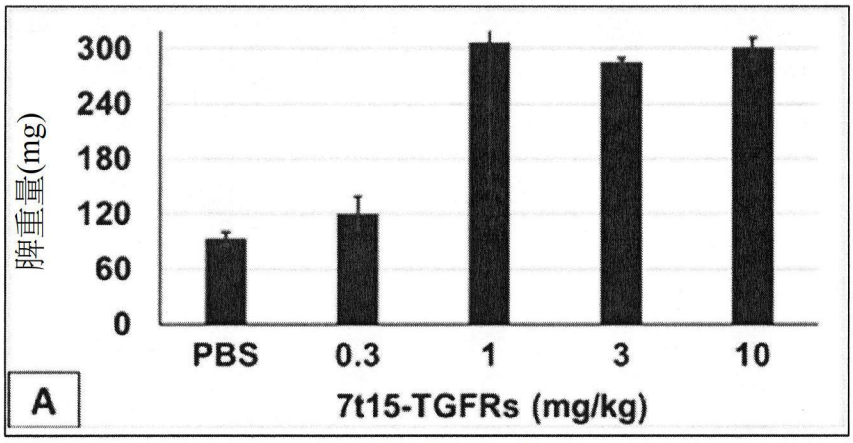
【圖104】


M 1 2
198
98
62
49
38
28
14
200
116
97
66
55
37
31
22
7t15, MW 55kD
TGFRs, MW 39KD

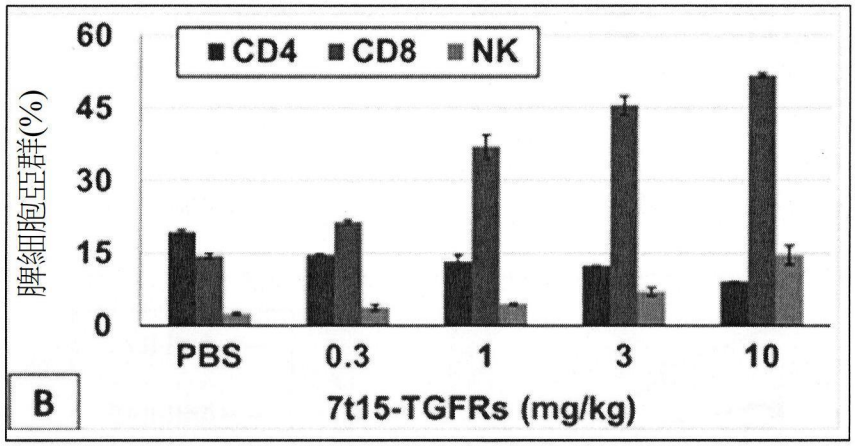
【圖105】


3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405
4000
1333
444
148
49
16
5
2
7t15-TGFRs (pM)
抗IL7
抗IL15
抗TGFR

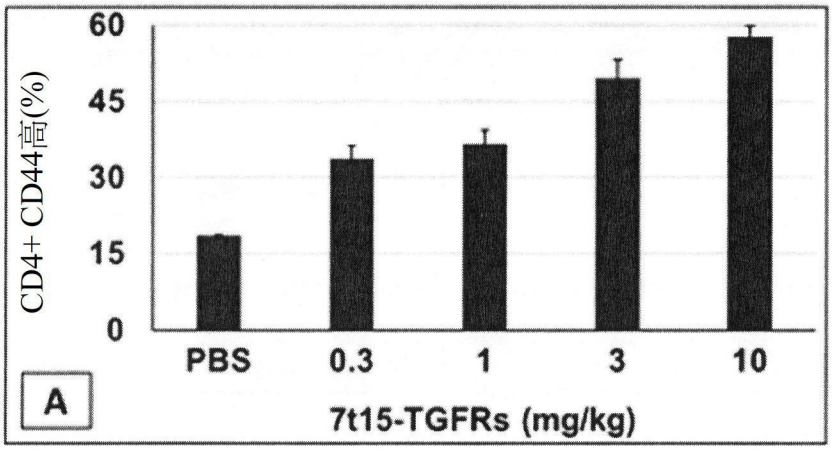
【圖106】



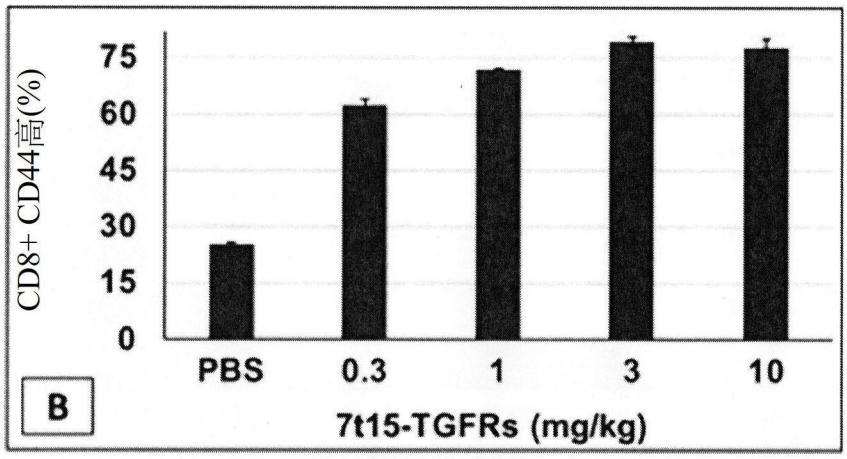
【圖107A】



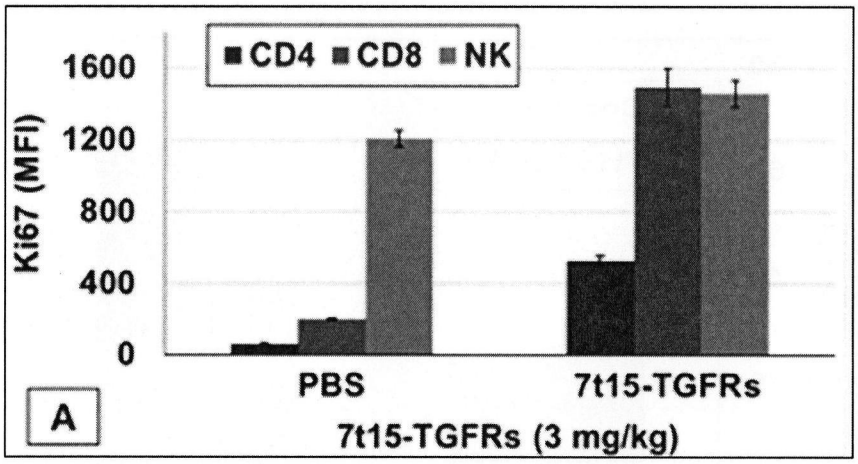
【圖107B】



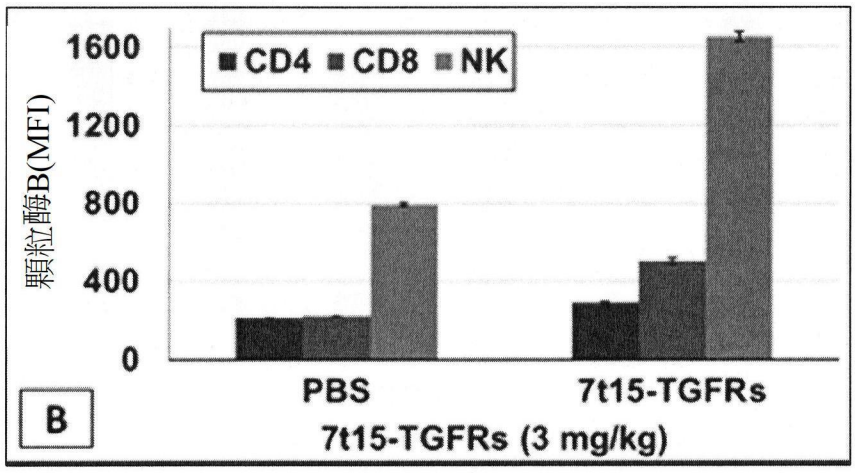
【圖108A】


CD8+ CD44高(%)
75
60
45
30
15
0
PBS
0.3
1
3
10
B
7t15-TGFRs (mg/kg)

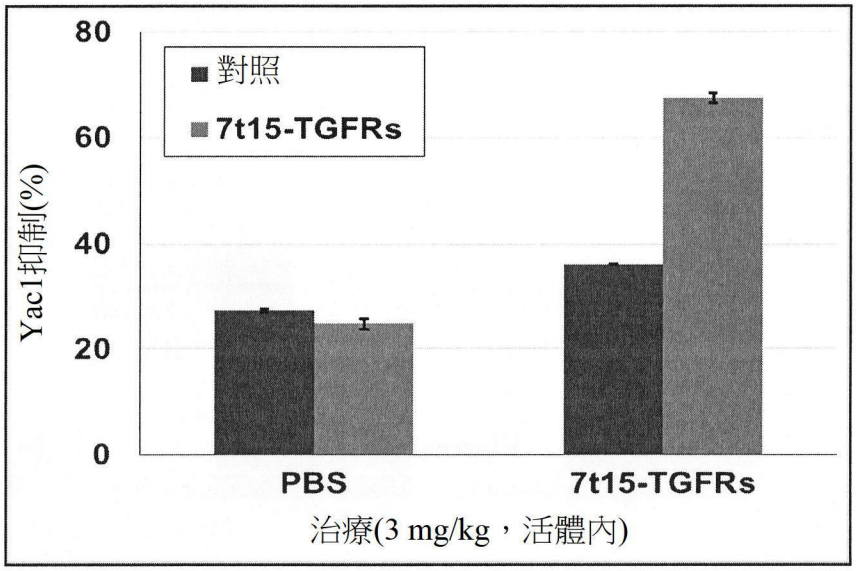
【圖108B】


CD4
CD8
NK
Ki67 (MFI)
1600
1200
800
400
0
PBS
7t15-TGFRs
A
7t15-TGFRs (3 mg/kg)

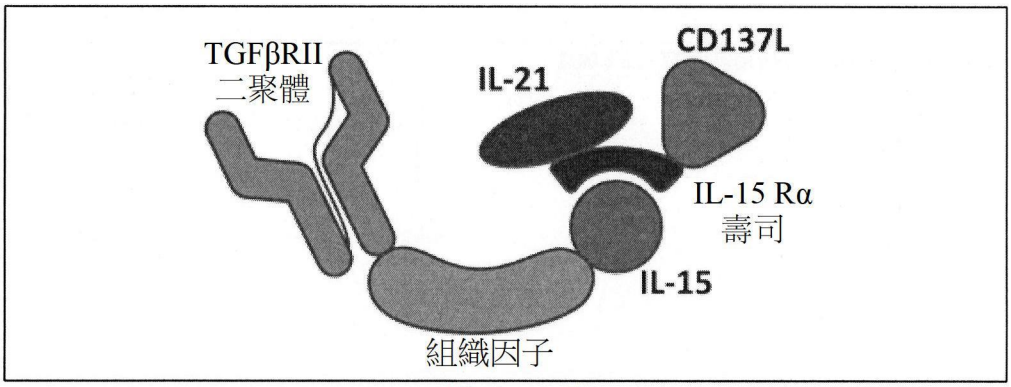
【圖109A】


1600
1200
800
400
0
CD4 CD8 NK
顆粒酶B(MFI)
B
PBS
7t15-TGFRs
7t15-TGFRs (3 mg/kg)

【圖109B】


80
60
40
20
0
對照
7t15-TGFRs
Yac1抑制(%)
PBS
7t15-TGFRs
治療(3 mg/kg，活體內)

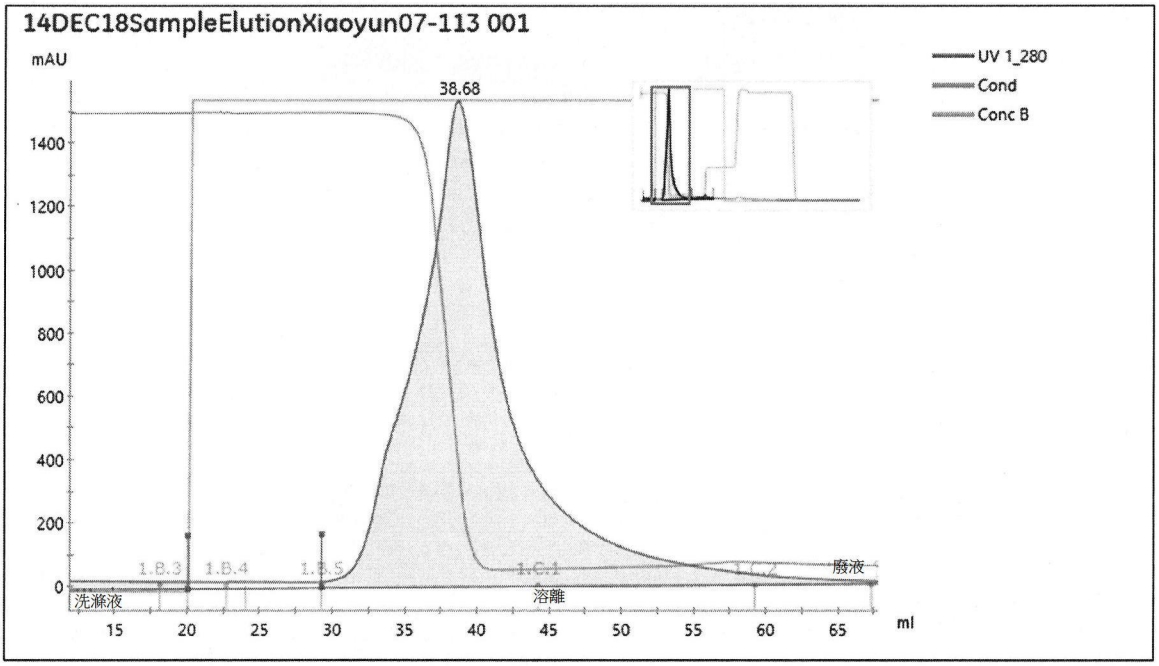
【圖110】


TGFβRII
二聚體
IL-21
CD137L
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

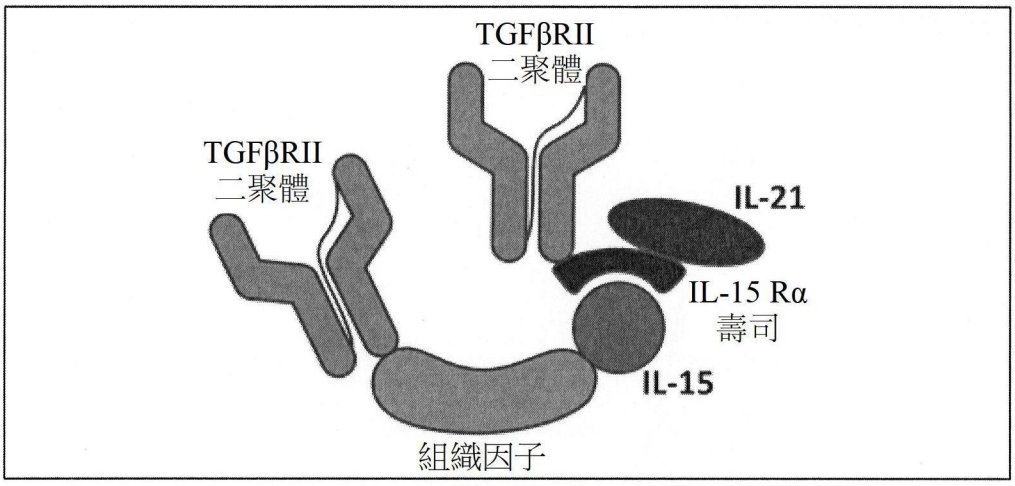
【圖111】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
IL-21
Rα
CD137L

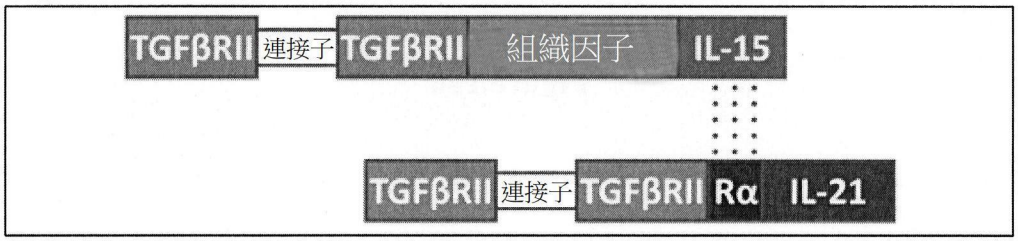
【圖112】


14DEC18SampleElutionXiaoyun07-113 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
38.68
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1.B.3
1.B.4
1.B.5
1.C.1
廢液
洗滌液
溶離
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
ml

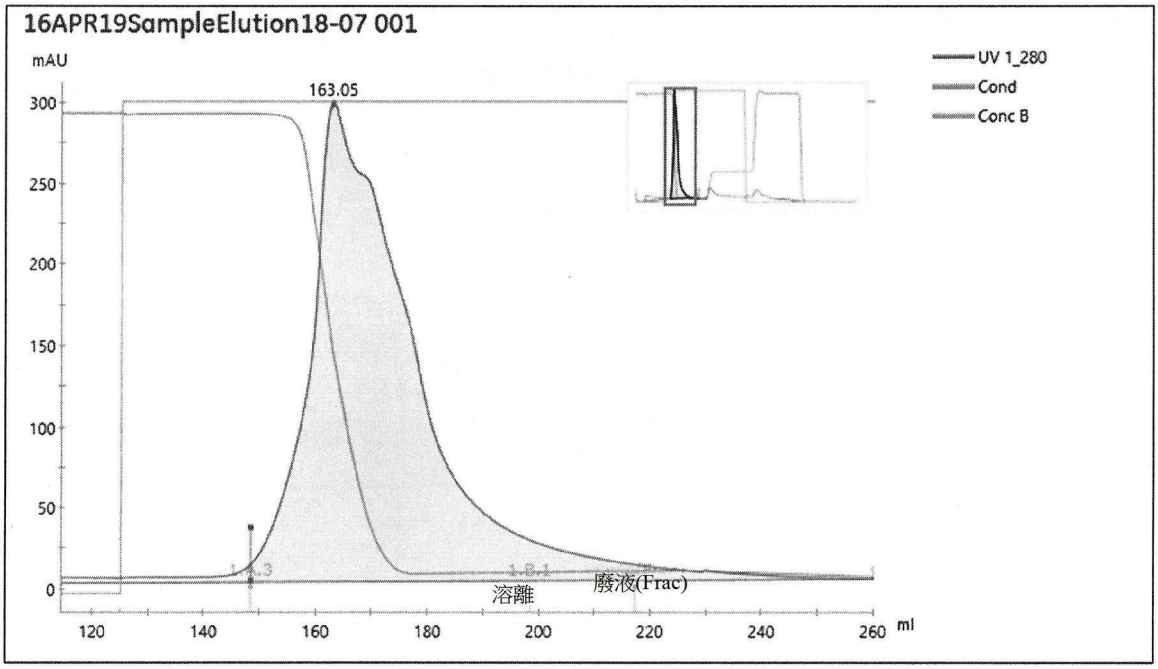
【圖113】


TGFβRII
二聚體
TGFβRII
二聚體
IL-21
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

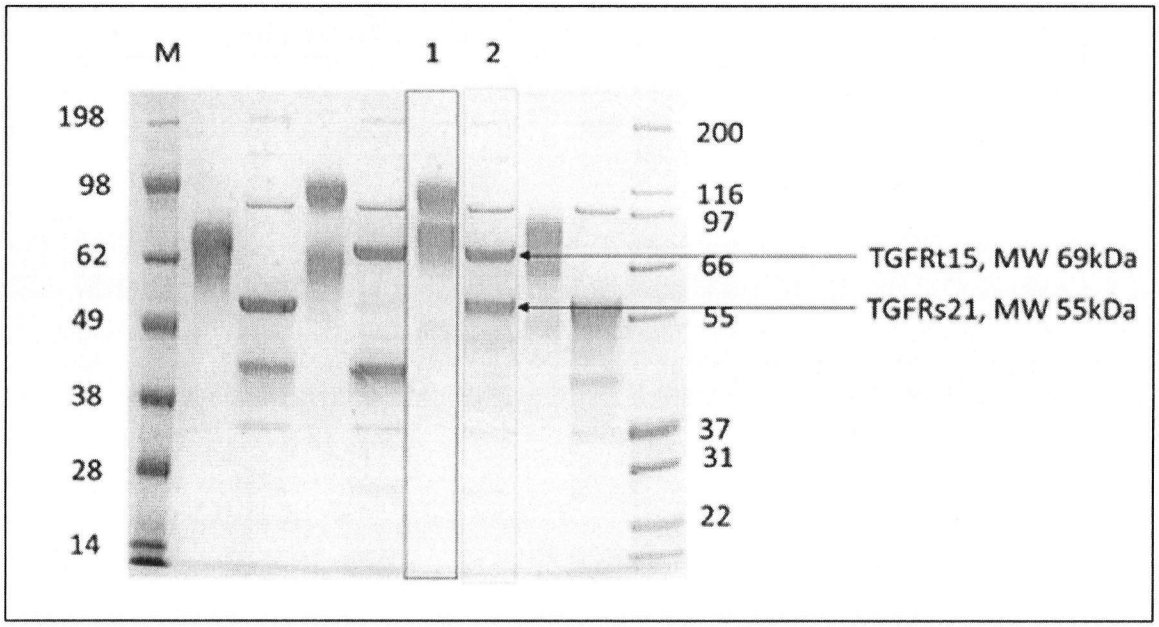
【圖114】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
TGFβRII
連接子
TGFβRII
Rα
IL-21

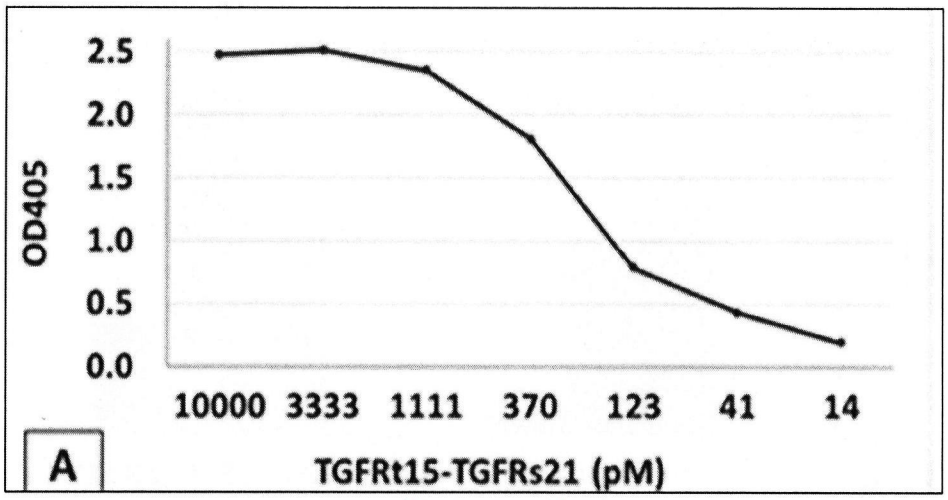
【圖115】


16APR19SampleElution18-07 001
mAU
UV 1_280
Cond
Conc B
163.05
300
250
200
150
100
50
0
120
140
160
180
200
220
240
260
ml
溶離
廢液(Frac)

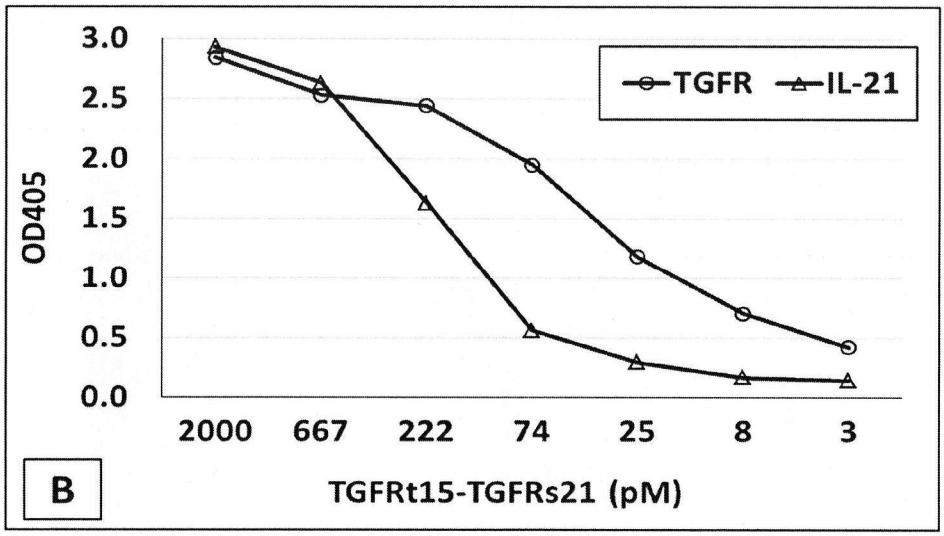
【圖116】


M
1
2
198
98
62
49
38
28
14
200
116
97
66
55
37
31
22
TGFRt15, MW 69kDa
TGFRs21, MW 55kDa

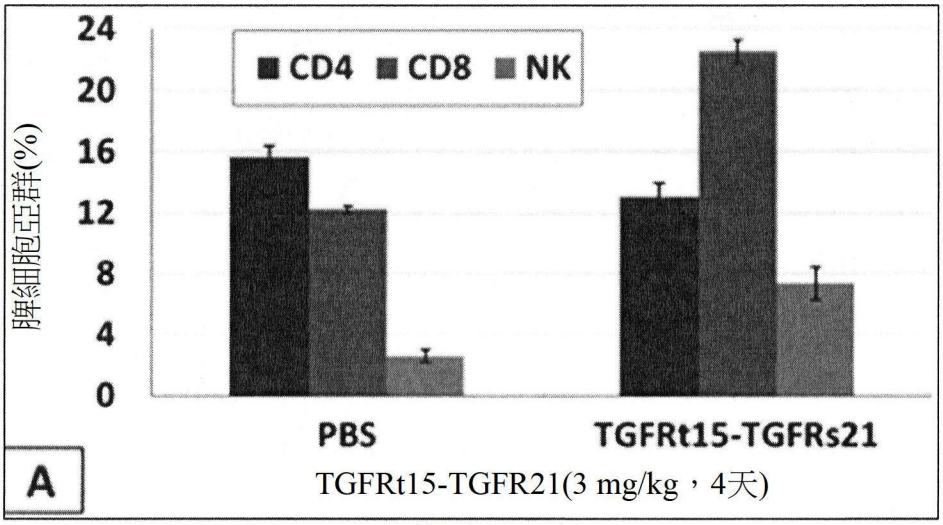
【圖117】


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405
10000 3333 1111 370 123 41 14
A
TGFRt15-TGFRs21 (pM)

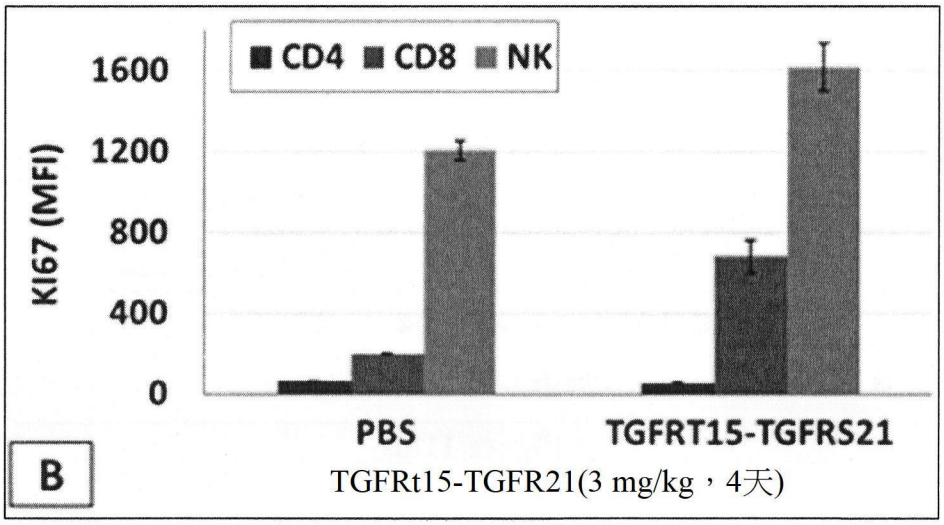
【圖118A】


3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405
TGFR
IL-21
2000 667 222 74 25 8 3
B
TGFRt15-TGFRs21 (pM)

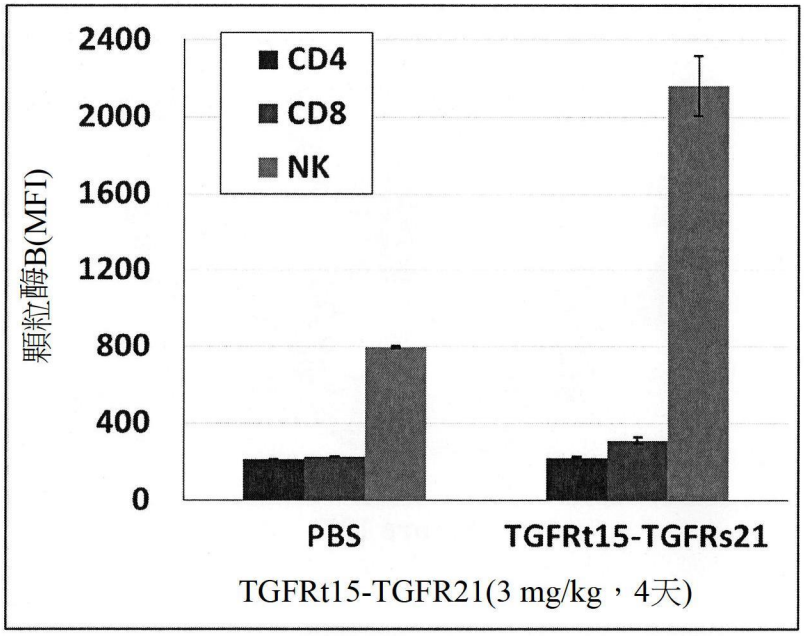
【圖118B】


24
20
16
12
8
4
0
脾細胞亞群(%)
CD4 CD8 NK
PBS
TGFRt15-TGFRs21
A
TGFRt15-TGFR21(3 mg/kg，4天)

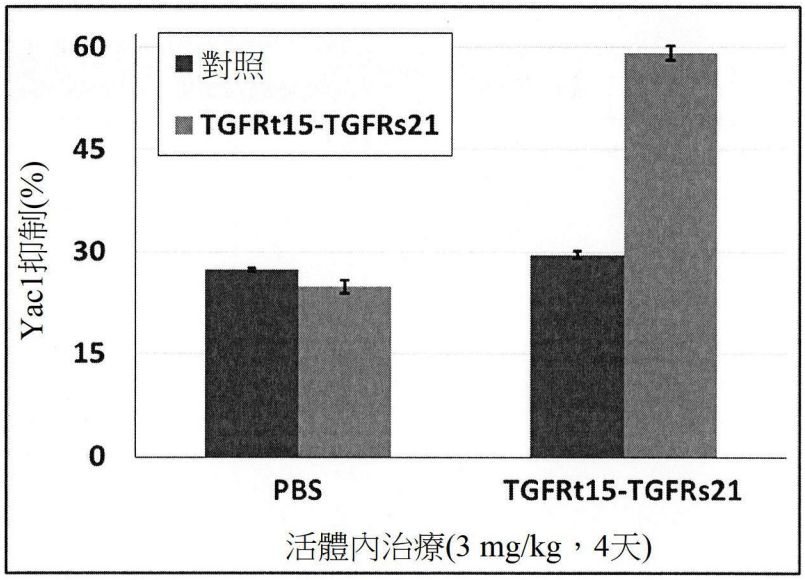
【圖119A】


1600
1200
800
400
0
KI67 (MFI)
CD4 CD8 NK
PBS
TGFRT15-TGFRS21
B
TGFRt15-TGFR21(3 mg/kg，4天)

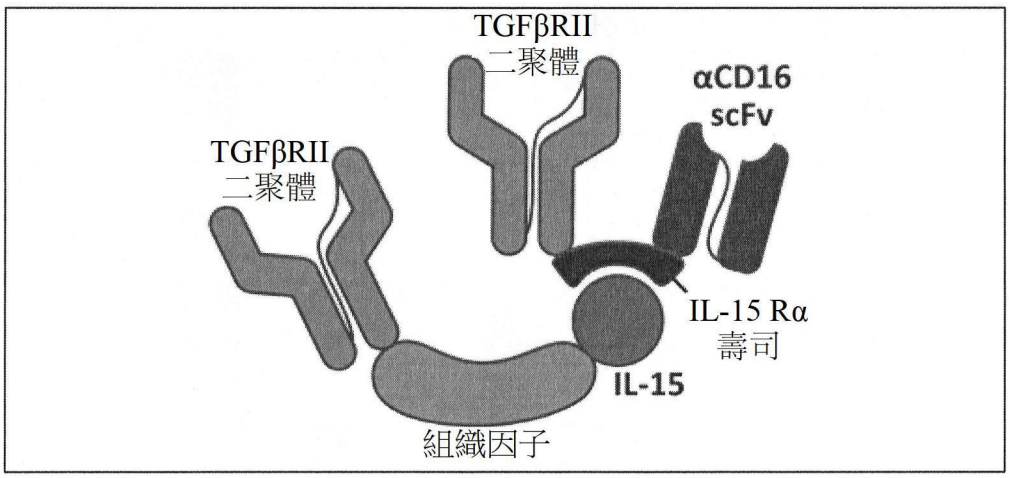
【圖119B】


2400
2000
1600
1200
800
400
0
顆粒酶B(MFI)
CD4
CD8
NK
PBS
TGFRt15-TGFRs21
TGFRt15-TGFR21(3 mg/kg，4天)

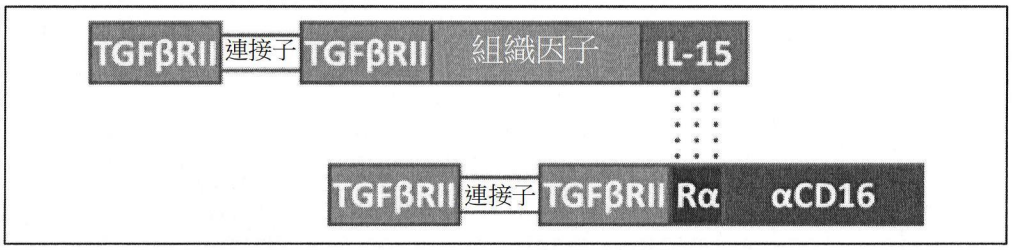
【圖120】


60
45
30
15
0
Yac1抑制(%)
對照
TGFRt15-TGFRs21
PBS
TGFRt15-TGFRs21
活體內治療(3 mg/kg，4天)

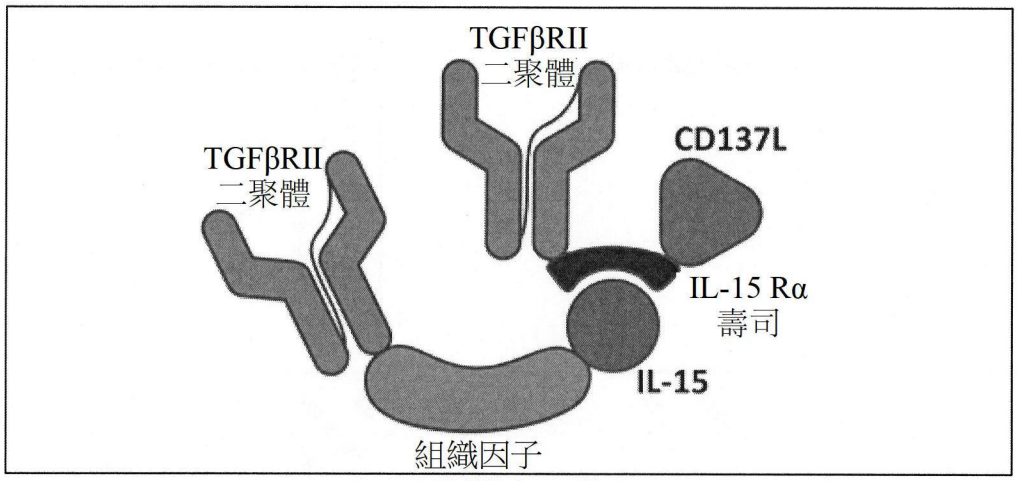
【圖121】


TGFβRII
二聚體
αCD16
scFv
TGFβRII
二聚體
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

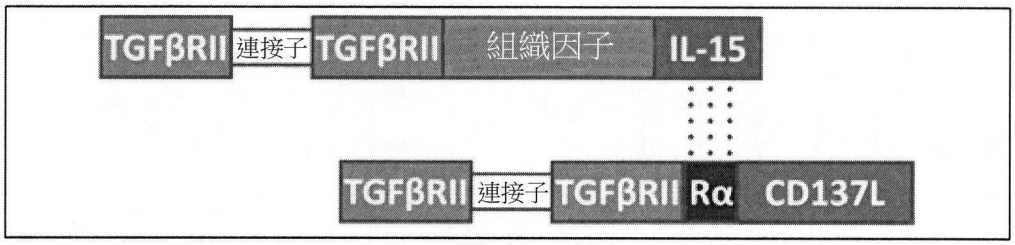
【圖122】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
TGFβRII
連接子
TGFβRII
Rα
αCD16

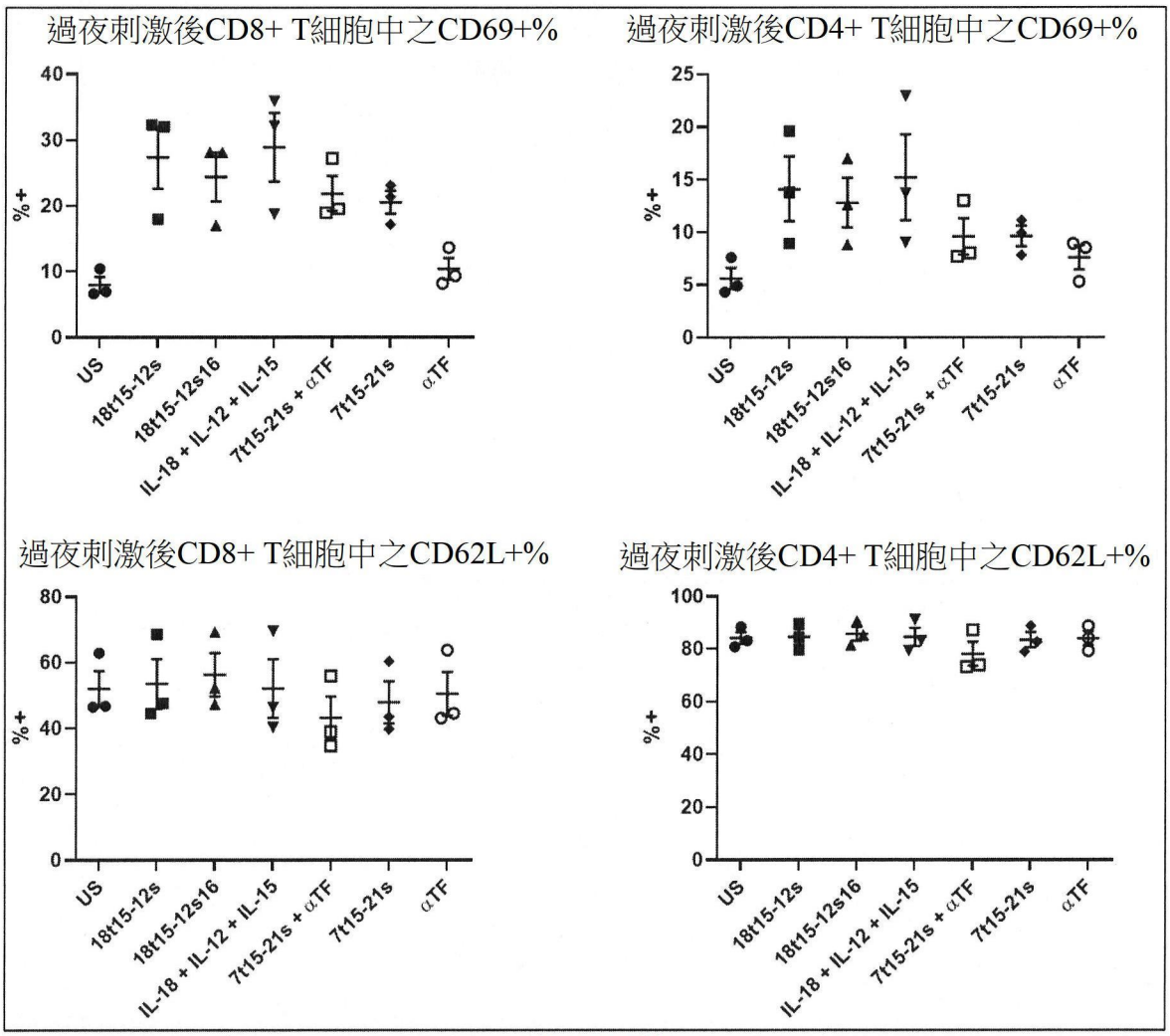
【圖123】


TGFβRII
二聚體
TGFβRII
二聚體
CD137L
IL-15 Rα
壽司
IL-15
組織因子

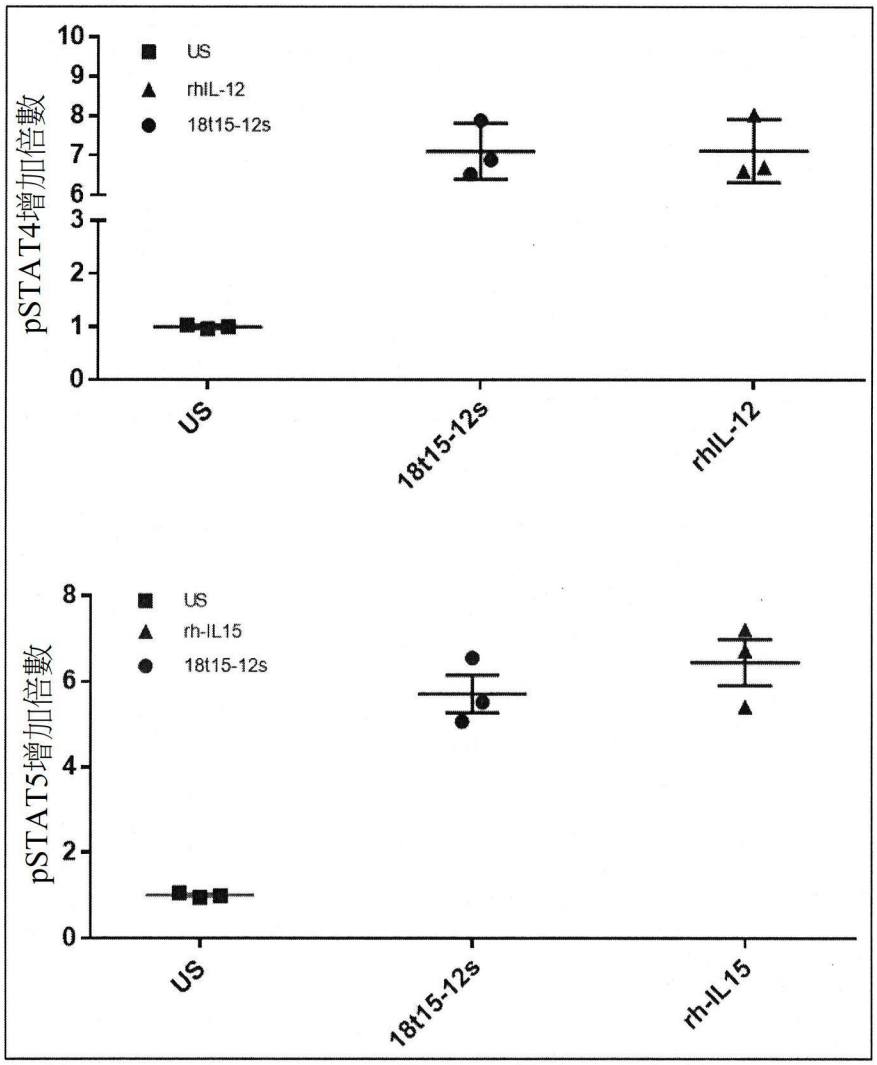
【圖124】


TGFβRII
連接子
TGFβRII
組織因子
IL-15
TGFβRII
連接子
TGFβRII
Rα
CD137L

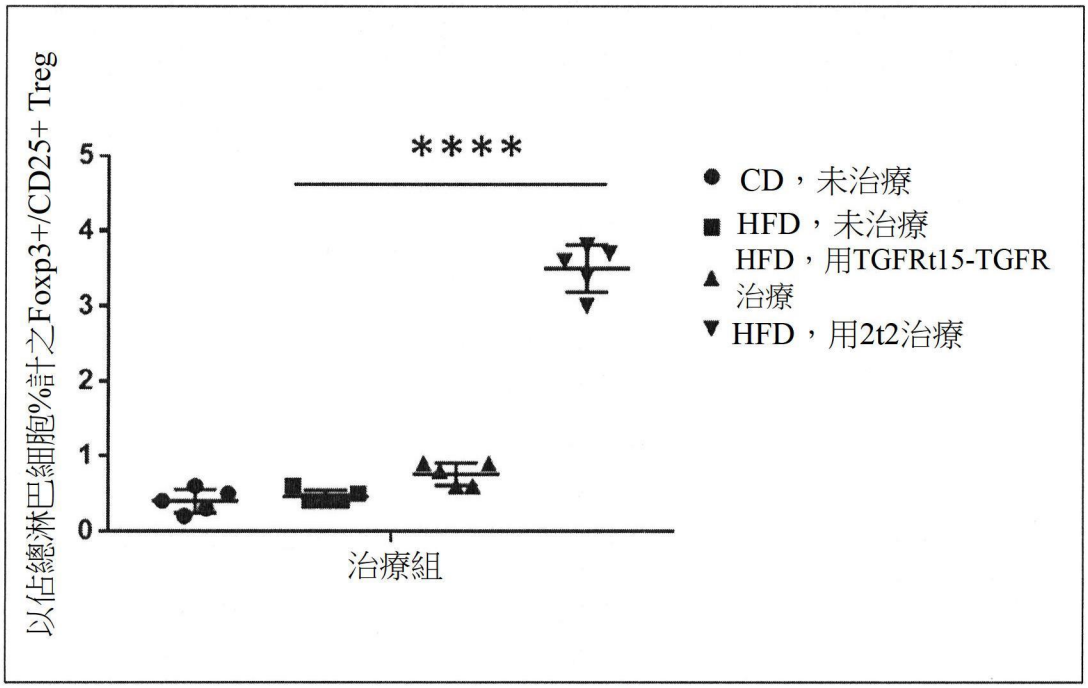
【圖125】


過夜刺激後CD8+ T細胞中之CD69+%
過夜刺激後CD4+ T細胞中之CD69+%
過夜刺激後CD8+ T細胞中之CD62L+%
過夜刺激後CD4+ T細胞中之CD62L+%
%+
US
18t15-12s
18t15-12s16
IL-18 + IL-12 + IL-15
7t15-21s + αTF
7t15-21s
αTF

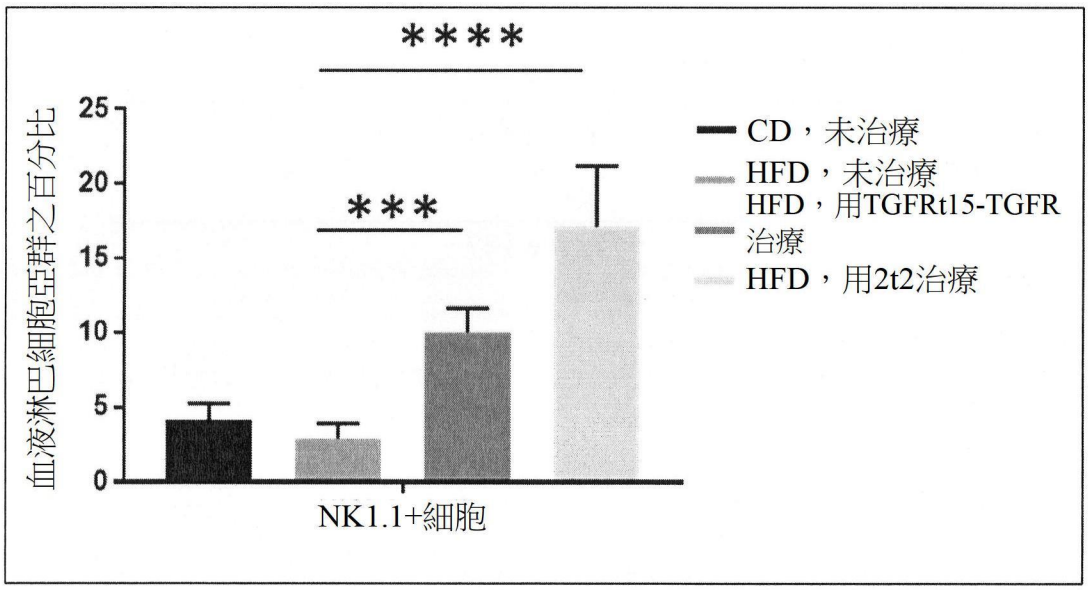
【圖126】


pSTAT4增加倍數
US
rhIL-12
18t15-12s
US
18t15-12s
rhIL-12
pSTAT5增加倍數
US
rh-IL15
18t15-12s
US
18t15-12s
rh-IL15

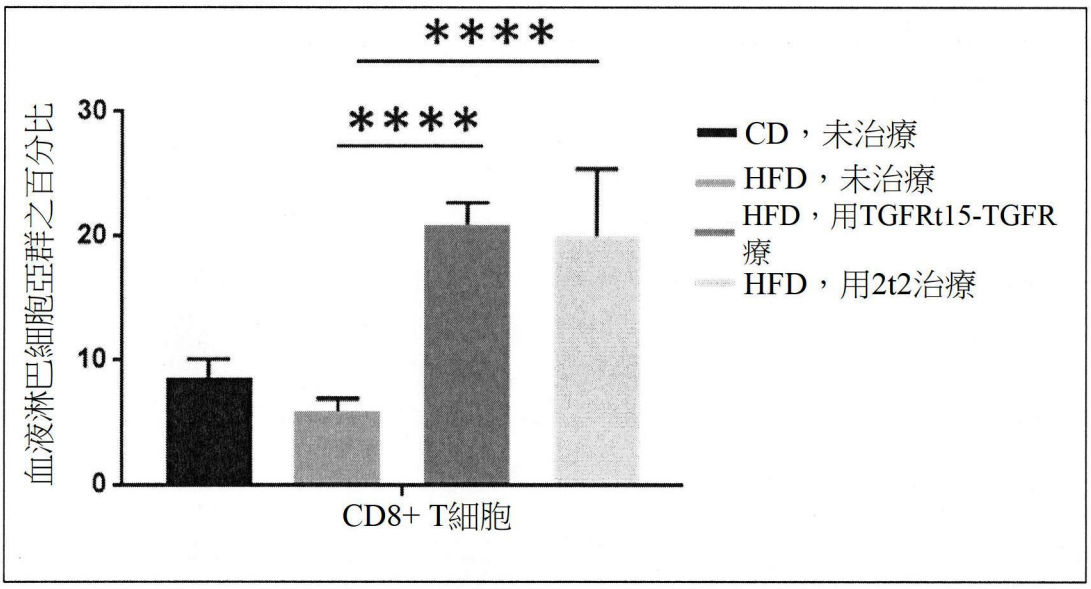
【圖127】


以佔總淋巴細胞%計之Foxp3+/CD25+ Treg
5
4
3
2
1
0
****
治療組
CD，未治療
HFD，未治療
HFD，用TGFRt15-TGFR治療
HFD，用2t2治療

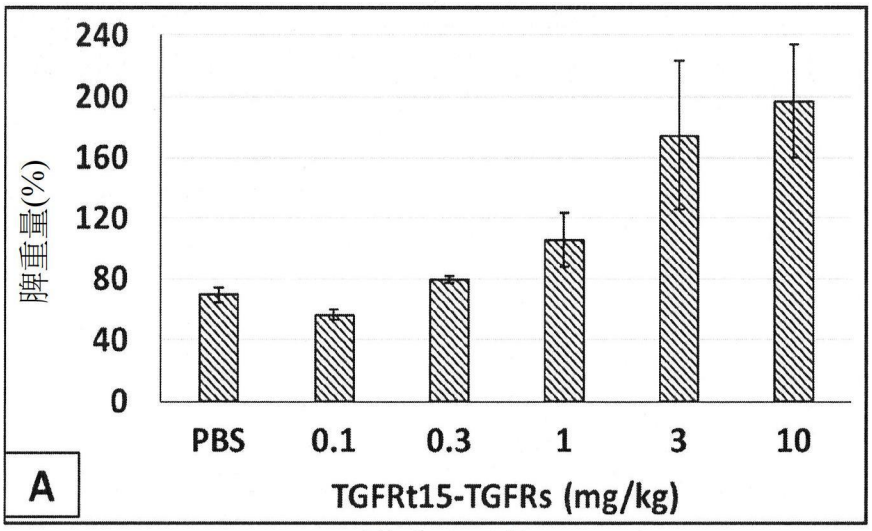
【圖128A】


血液淋巴細胞亞群之百分比
25
20
15
10
5
0
****
***
NK1.1+細胞
CD，未治療
HFD，未治療
HFD，用TGFRt15-TGFR治療
HFD，用2t2治療

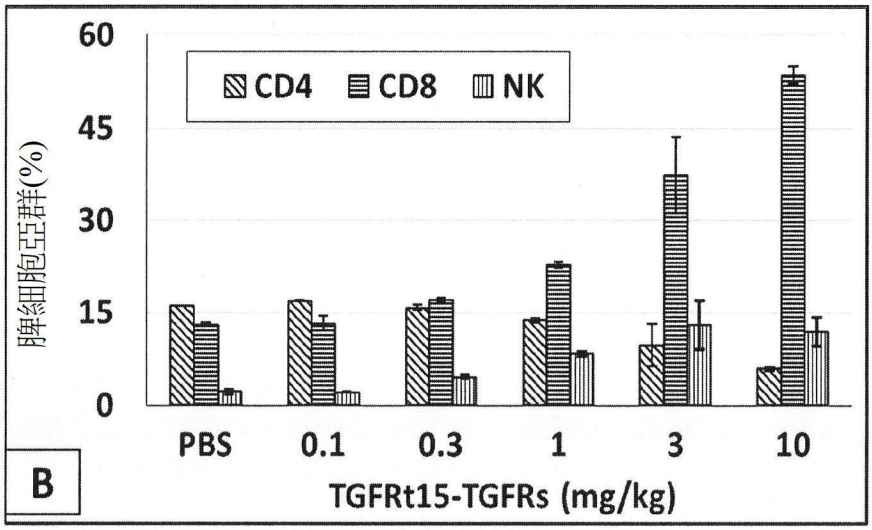
【圖128B】


****
****
血液淋巴細胞亞群之百分比
30
20
10
0
CD8+ T細胞
CD，未治療
HFD，未治療
HFD，用TGFRt15-TGFR
療
HFD，用2t2治療

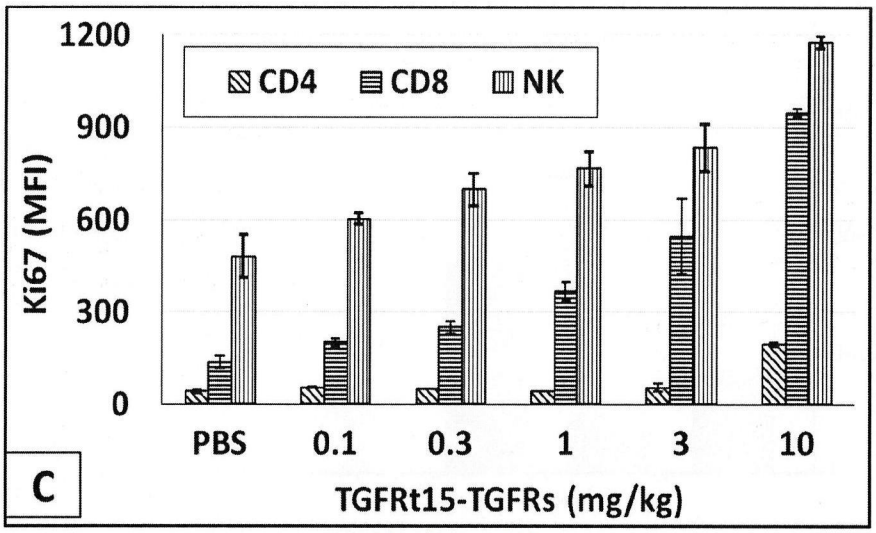
【圖128C】


240
200
160
120
80
40
0
脾重量(%)
PBS
0.1
0.3
1
3
10
A
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)

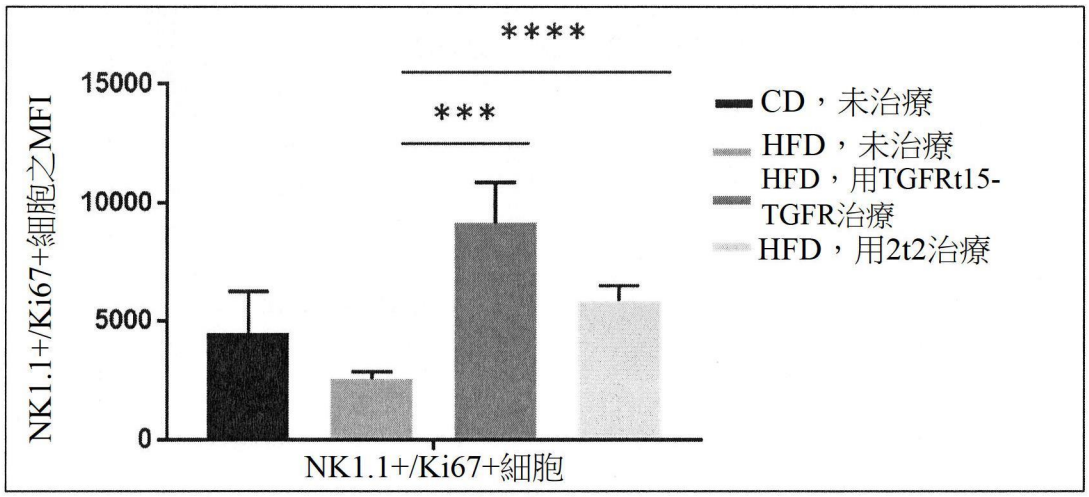
【圖129A】


60
45
30
15
0
脾細胞亞群(%)
CD4
CD8
NK
PBS
0.1
0.3
1
3
10
B
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)

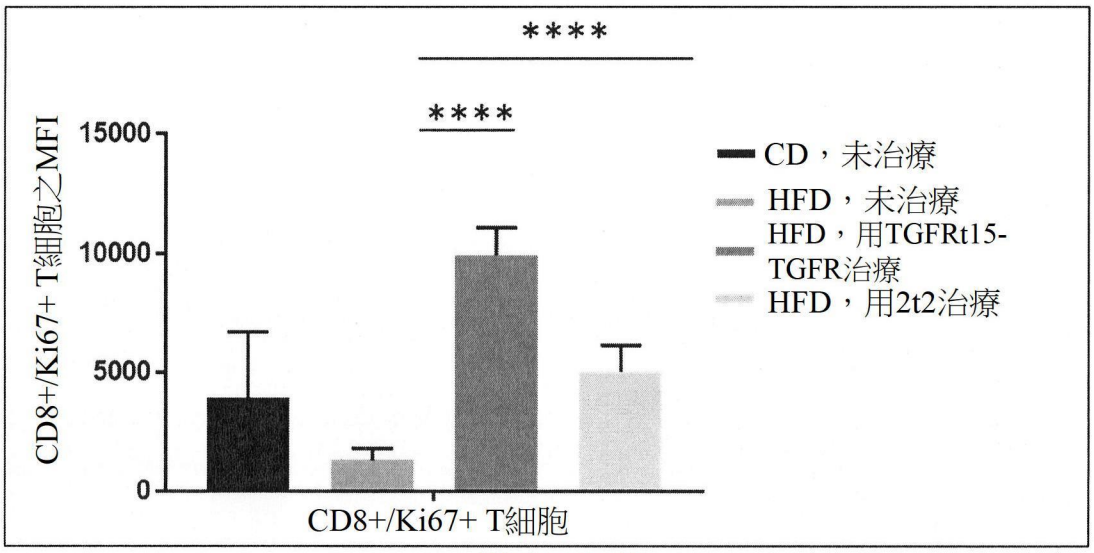
【圖129B】


1200
900
600
300
0
Ki67 (MFI)
CD4
CD8
NK
PBS
0.1
0.3
1
3
10
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)
C

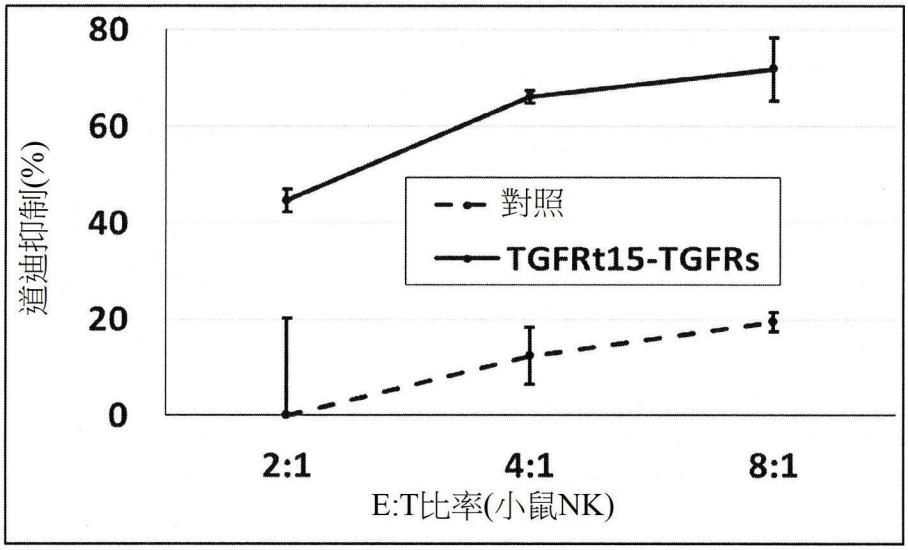
【圖129C】


****
***
15000
10000
5000
0
NK1.1+/Ki67+細胞之MFI
NK1.1+/Ki67+細胞
CD，未治療
HFD，未治療
HFD，用TGFRt15-TGFR治療
HFD，用2t2治療

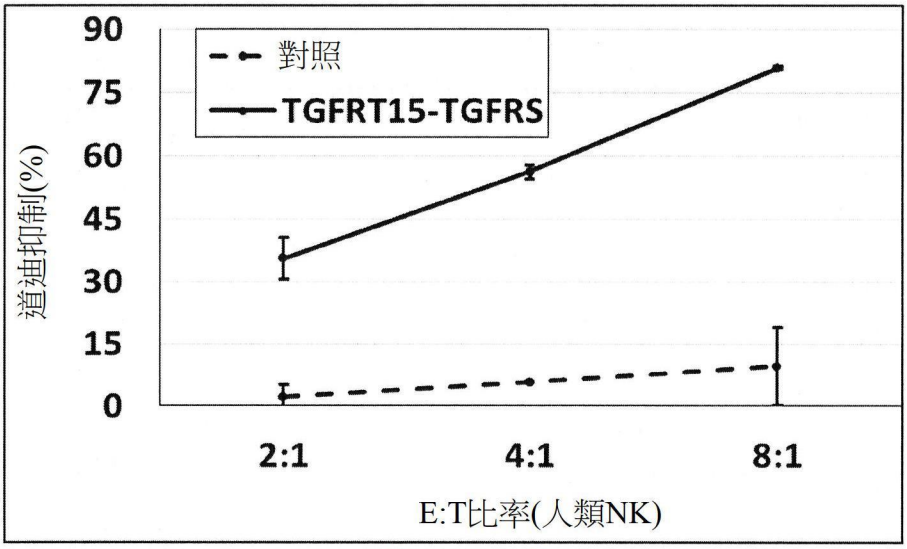
【圖130A】


****
****
15000
10000
5000
0
CD8+/Ki67+ T細胞之MFI
CD8+/Ki67+ T細胞
CD，未治療
HFD，未治療
HFD，用TGFRt15-TGFR治療
HFD，用2t2治療

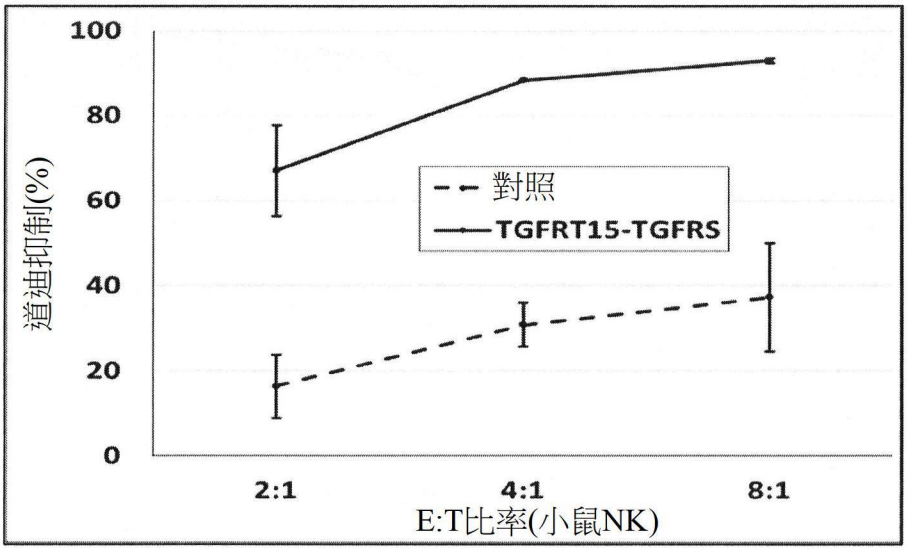
【圖130B】


80
60
40
20
0
道迪抑制(%)
對照
TGFRt15-TGFRs
2:1
4:1
8:1
E:T比率(小鼠NK)

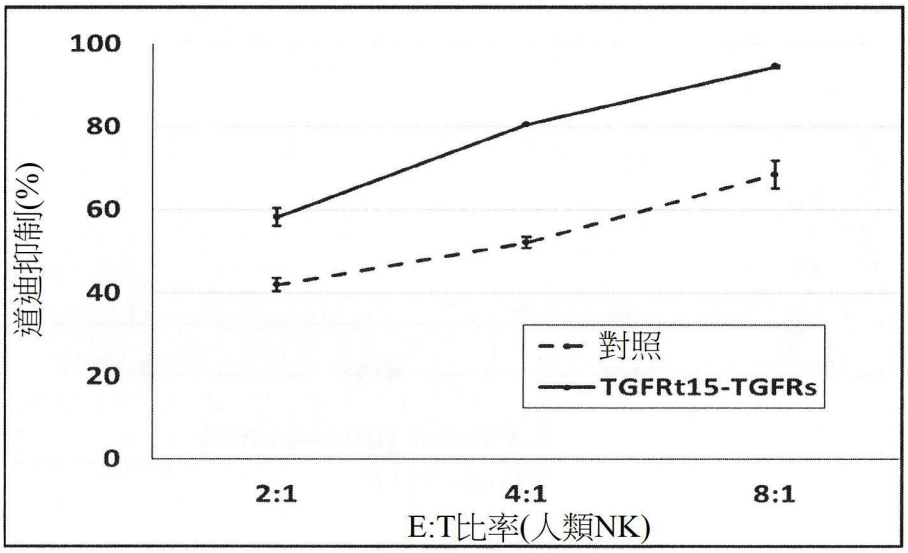
【圖131A】


90
75
60
45
30
15
0
道迪抑制(%)
對照
TGFRT15-TGFRS
2:1
4:1
8:1
E:T比率(人類NK)

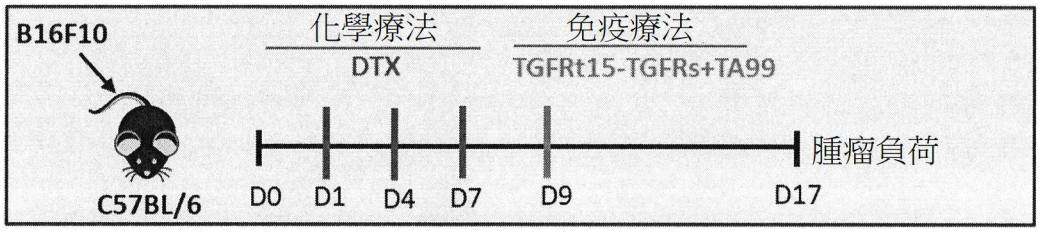
【圖131B】


100
80
60
40
20
0
道迪抑制(%)
對照
TGFRT15-TGFRS
2:1
4:1
8:1
E:T比率(小鼠NK)

【圖132A】

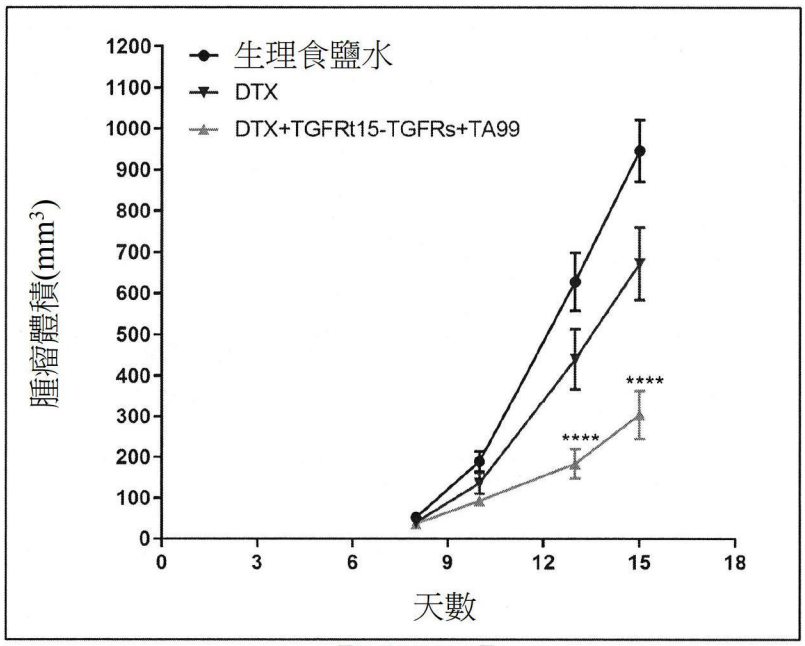

100
80
60
40
20
0
道迪抑制(%)
對照
TGFRt15-TGFRs
2:1
4:1
8:1
E:T比率(人類NK)

【圖132B】

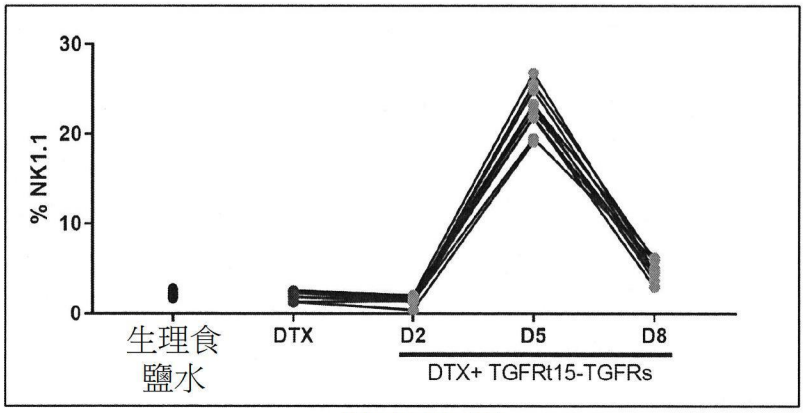


DTX (10 mg/kg), TGFRt15-TGFRs (3mg/kg), TA99 (200 μg)

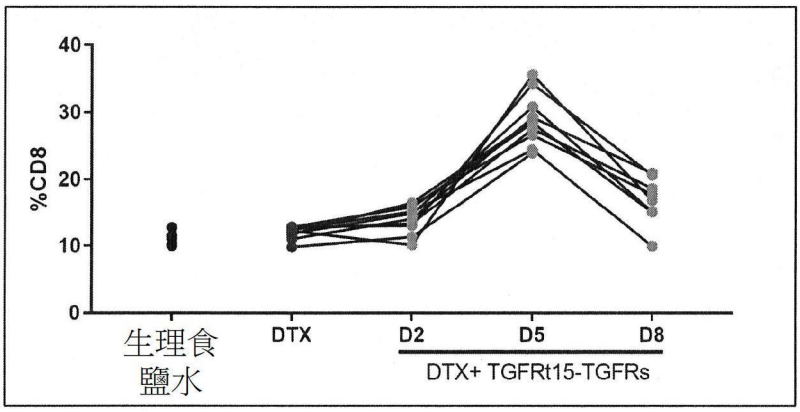
【圖133A】



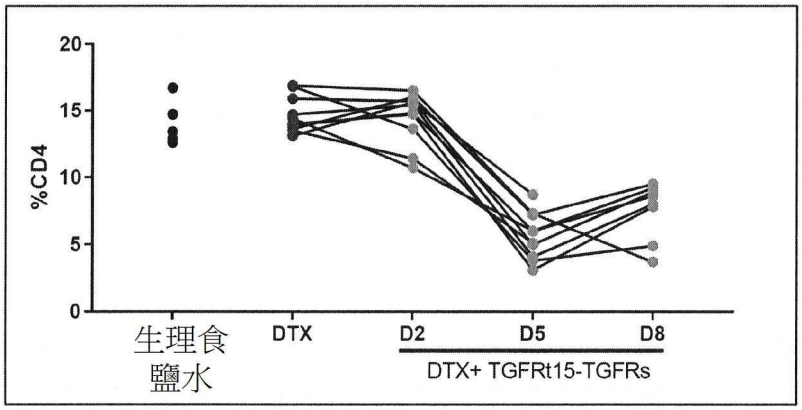
【圖133B】



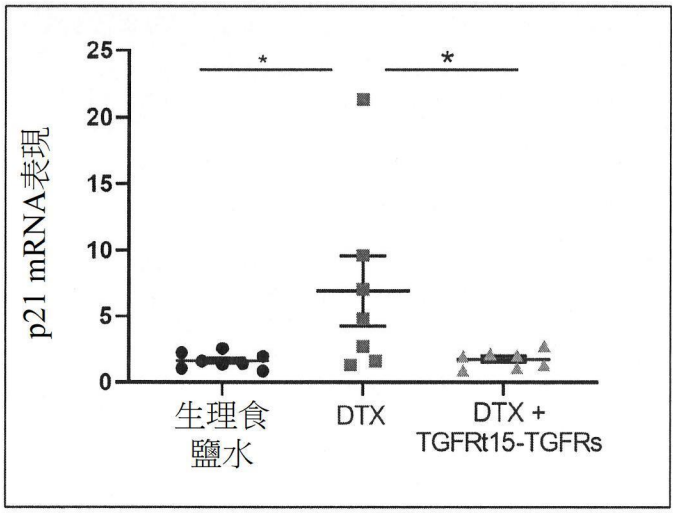
【圖133C】



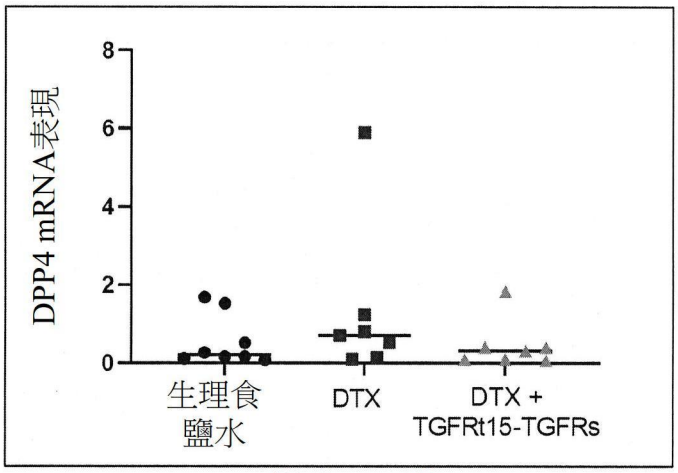
【圖133D】



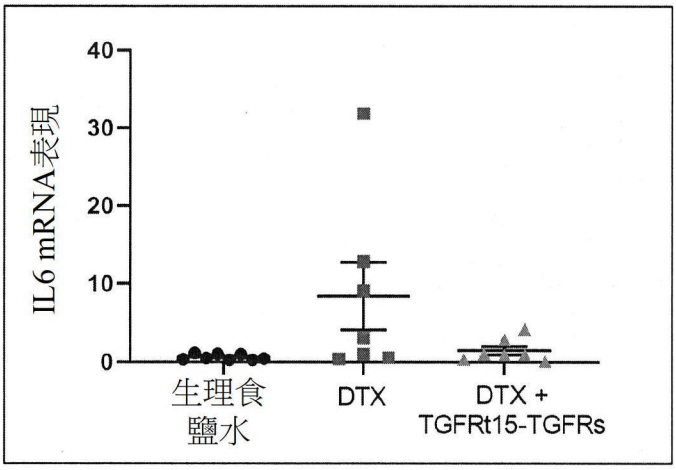
【圖133E】



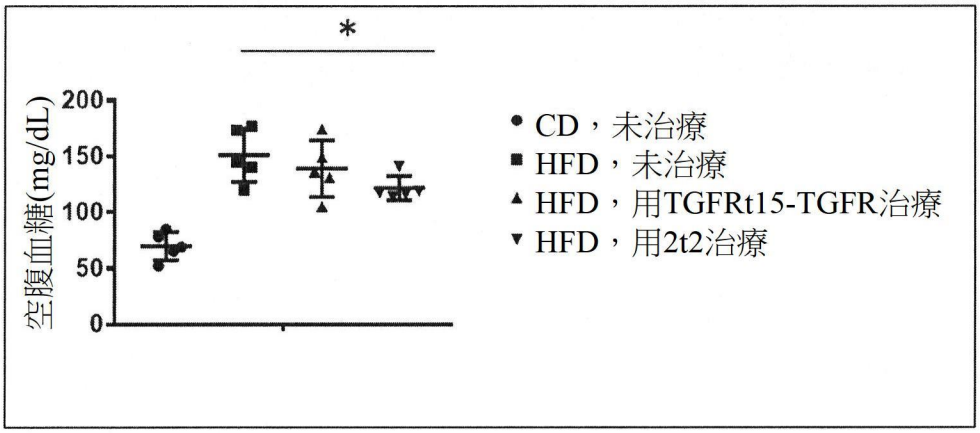
【圖133F】


DPP4 mRNA表現
8
6
4
2
0
生理食鹽水
DTX
DTX + TGFRt15-TGFRs

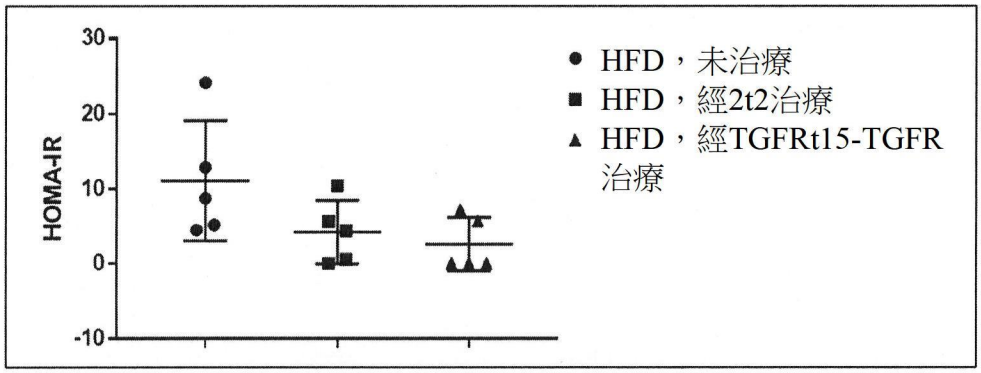
【圖133G】


IL6 mRNA表現
40
30
20
10
0
生理食鹽水
DTX
DTX + TGFRt15-TGFRs

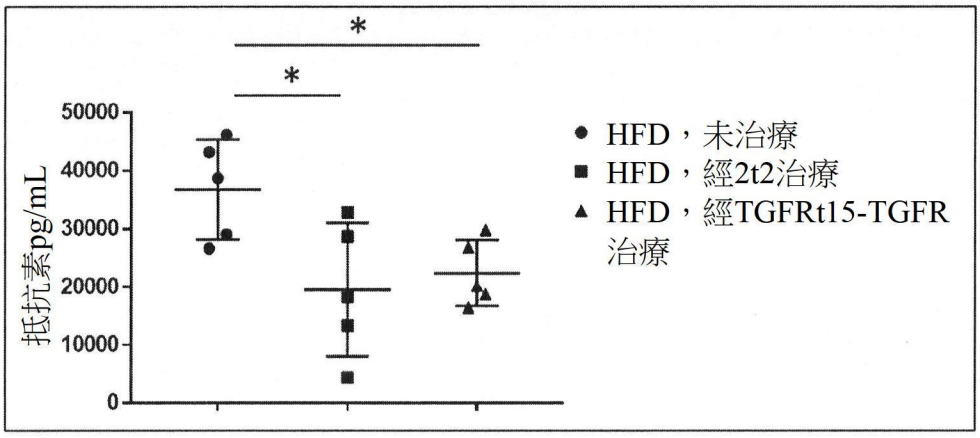
【圖133H】



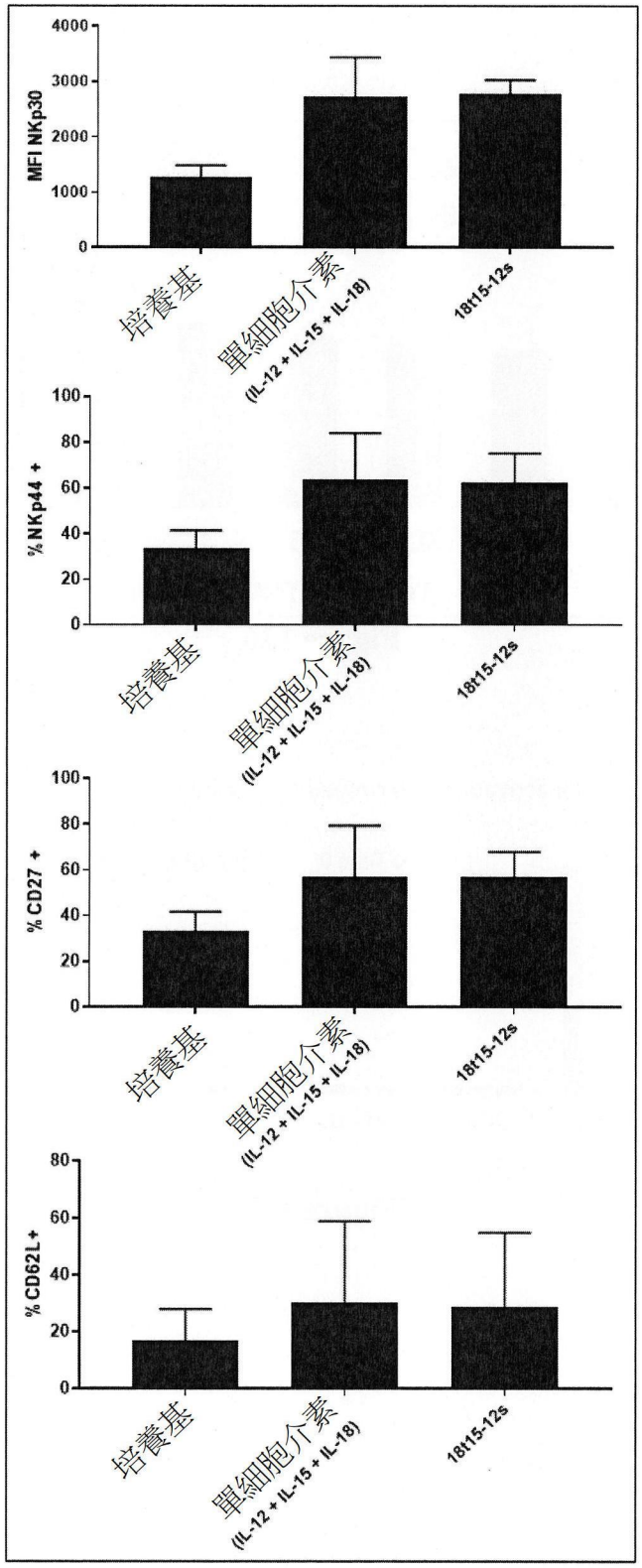
【圖134A】



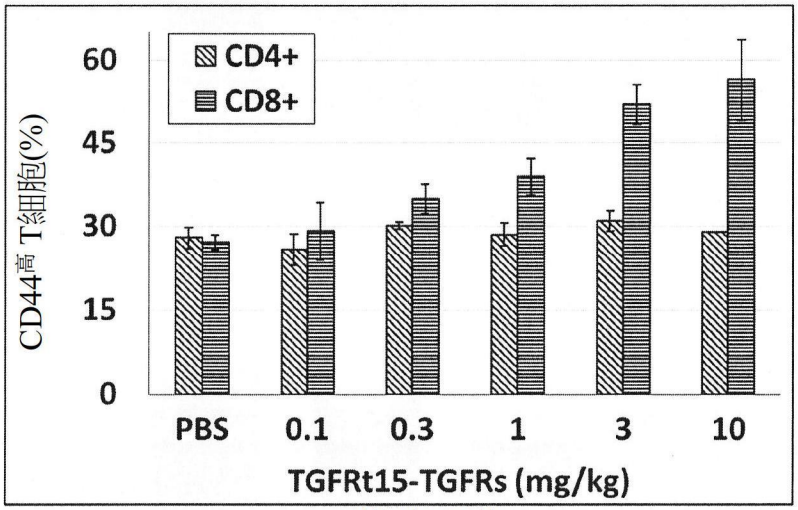
【圖134B】



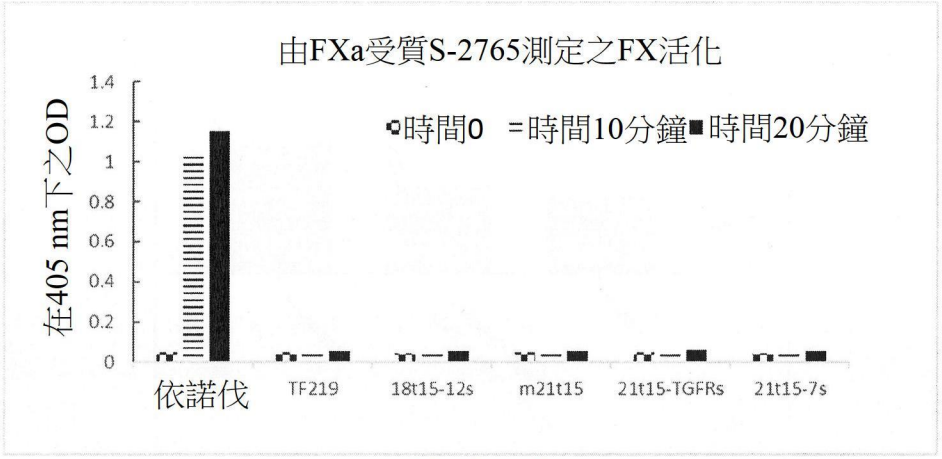
【圖134C】


MFI NKp30
4000
3000
2000
1000
0
培養基
單細胞介素 (IL-12 + IL-15 + IL-18)
18t15-12s
% NKp44 +
100
80
60
40
20
0
培養基
單細胞介素 (IL-12 + IL-15 + IL-18)
18t15-12s
% CD27 +
100
80
60
40
20
0
培養基
單細胞介素 (IL-12 + IL-15 + IL-18)
18t15-12s
% CD62L+
80
60
40
20
0
培養基
單細胞介素 (IL-12 + IL-15 + IL-18)
18t15-12s

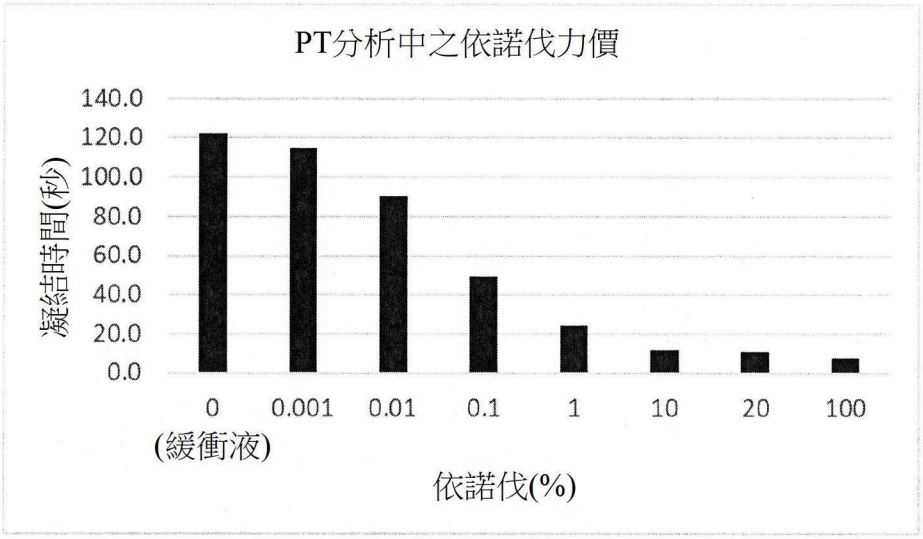
【圖135】


CD4+
CD8+
CD44高 T細胞(%)
60
45
30
15
0
PBS
0.1
0.3
1
3
10
TGFRt15-TGFRs (mg/kg)

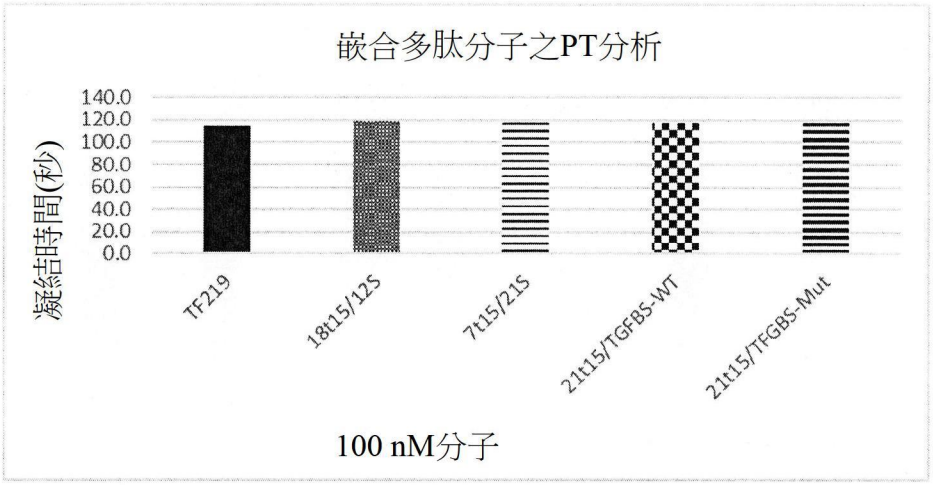
【圖136】


由FXa受質S-2765測定之FX活化
時間0 =時間10分鐘■時間20分鐘
在405 nm下之OD
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
依諾伐
TF219
18t15-12s
m21t15
21t15-TGFRs
21t15-7s

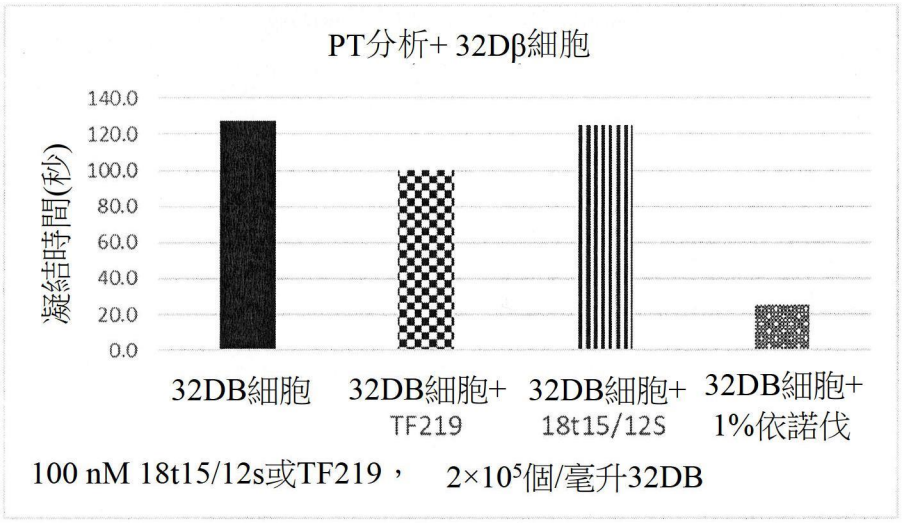
【圖137】


PT分析中之依諾伐力價
凝結時間(秒)
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
(緩衝液)
0.001
0.01
0.1
1
10
20
100
依諾伐(%)

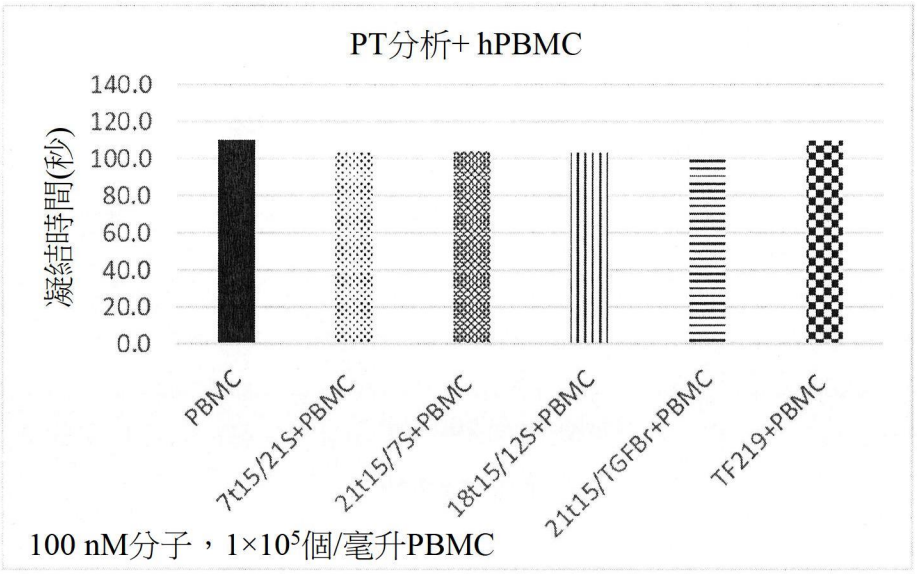
【圖138】


嵌合多肽分子之PT分析
凝結時間(秒)
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
TF219
18t15/12S
7t15/21S
21t15/TGFBS-WT
21t15/TFGBS-Mut
100 nM分子

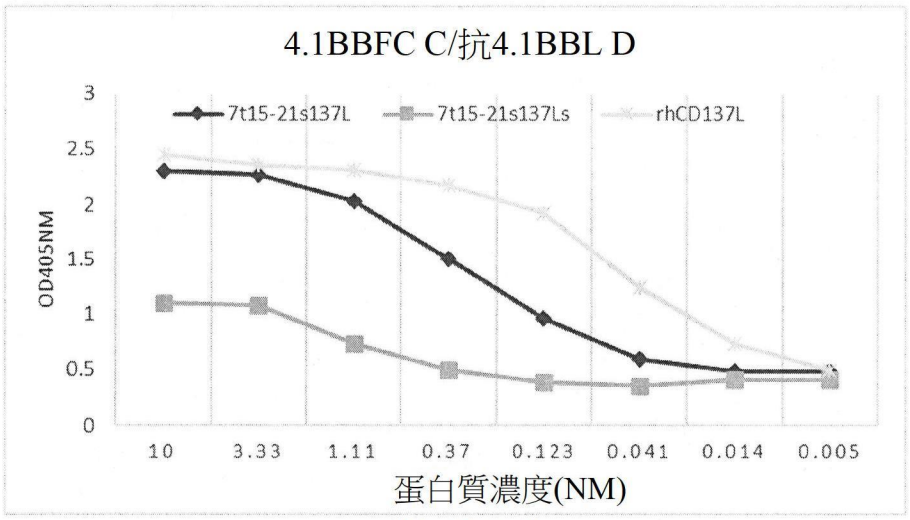
【圖139】


PT分析+ 32Dβ細胞
凝結時間(秒)
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
32DB細胞
32DB細胞+ TF219
32DB細胞+ 18t15/12S
32DB細胞+ 1%依諾伐
100 nM 18t15/12s或TF219， 2×10⁵個/毫升32DB

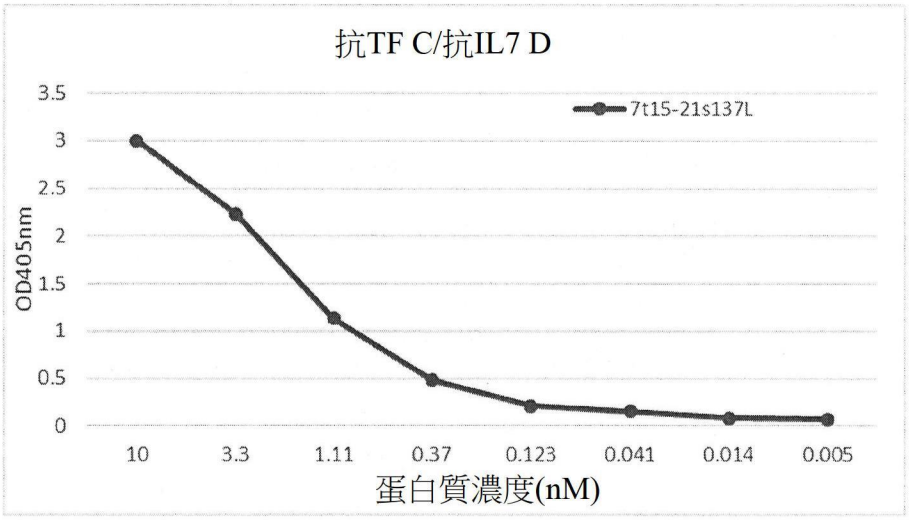
【圖140】


PT分析+ hPBMC
凝結時間(秒)
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
PBMC
7t15/21S+PBMC
21t15/7S+PBMC
18t15/12S+PBMC
21t15/TGFBr+PBMC
TF219+PBMC
100 nM分子，1×10⁵個/毫升PBMC

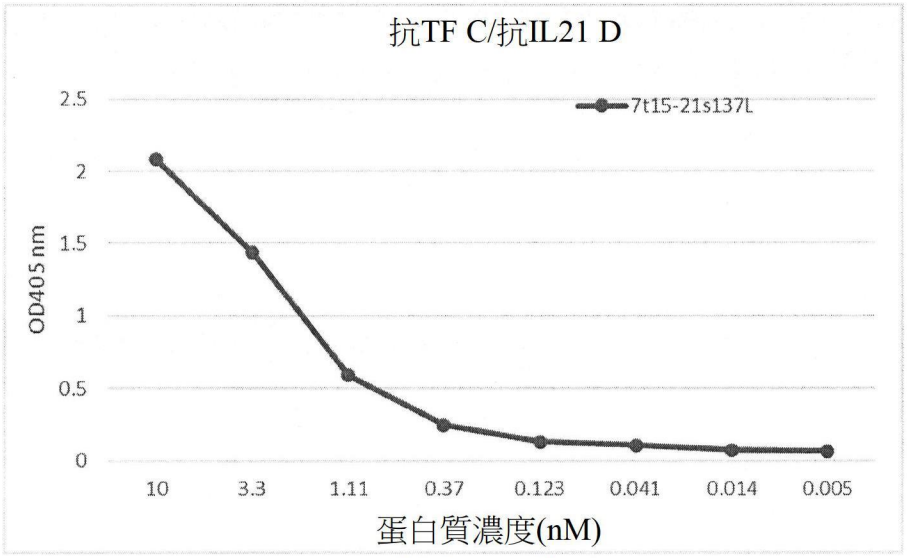
【圖141】


4.1BBFC C/抗4.1BBL D
7t15-21s137L
7t15-21s137Ls
rhCD137L
OD405NM
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.33
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(NM)

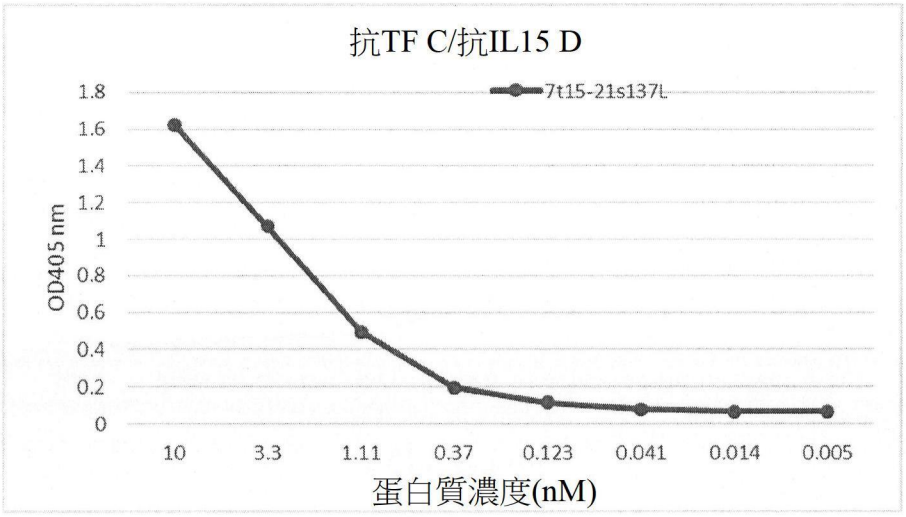
【圖142】


抗TF C/抗IL7 D
7t15-21s137L
OD405nm
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.3
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

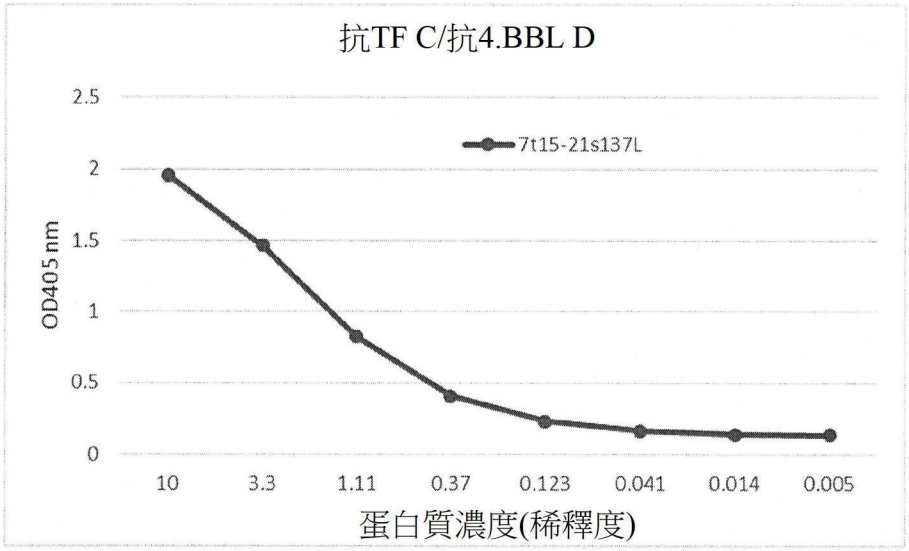
【圖143A】


抗TF C/抗IL21 D
7t15-21s137L
OD405 nm
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.3
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

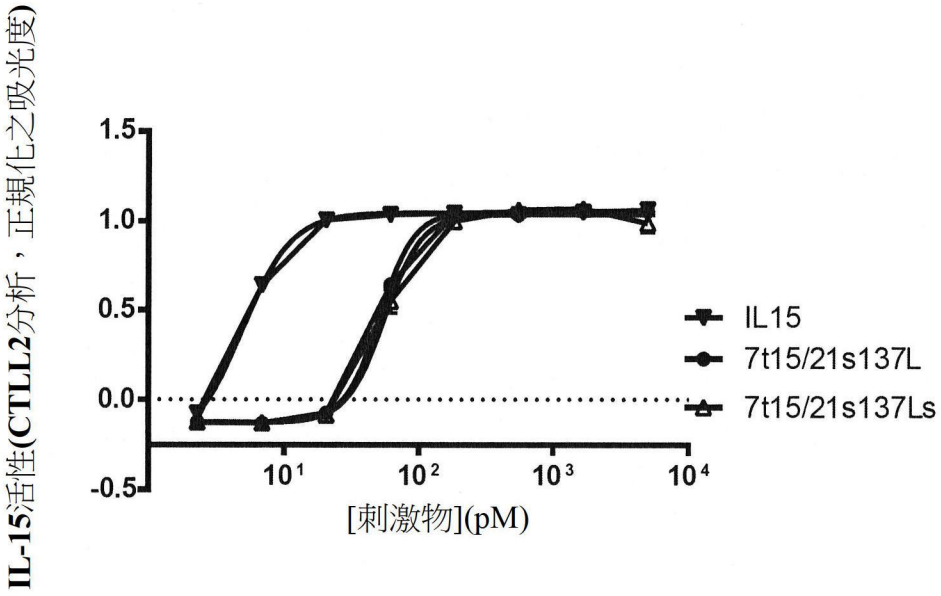
【圖143B】


抗TF C/抗IL15 D
7t15-21s137L
OD405 nm
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10
3.3
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(nM)

【圖143C】


抗TF C/抗4.BBL D
7t15-21s137L
OD405 nm
2.5
2
1.5
1
0.5
0
10
3.3
1.11
0.37
0.123
0.041
0.014
0.005
蛋白質濃度(稀釋度)

【圖143D】


IL-15活性(CTLL2分析，正規化之吸光度)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10¹
10²
10³
10⁴
[刺激物](pM)
IL15
7t15/21s137L
7t15/21s137Ls

【圖144】