202118792

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202118792 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：109124996　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 23 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/30* (2006.01)　*C07K16/40* (2006.01)

*C07K14/725* (2006.01)　*A61K39/00* (2006.01)

*A61P35/00* (2006.01)

(30)優先權：2019/07/26　美國　62/878,958

2019/09/11　美國　62/898,635

2019/10/04　美國　62/910,645

2020/05/27　美國　63/030,522

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

美國

(72)發明人：布里汀漢　雷蒙德 BRITTINGHAM, RAYMOND (US)；甘尼桑　拉庫瑪 GANESAN, RAJKUMAR (US)；里普瑞特　雪莉 LA PORTE, SHERRY (US)；李　約翰 LEE, JOHN T. (US)；羅　金泉 LUO, JINQUAN (US)；麥克德維特　泰瑞莎 MCDEVITT, THERESA (US)；沈飛 SHEN, FEI (CN)；辛格　桑賈亞 SINGH, SANJAYA (US)；宋德剛 SONG, DEGANG (CN)；文卡塔拉瑪尼　薩耶德維 VENKATARAMANI, SATHYADEVI (US)；伊方 YI, FANG (CN)；趙　永紅 ZHAO, YONGHONG (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：42 項　圖式數：17　共 804 頁

(54)名稱

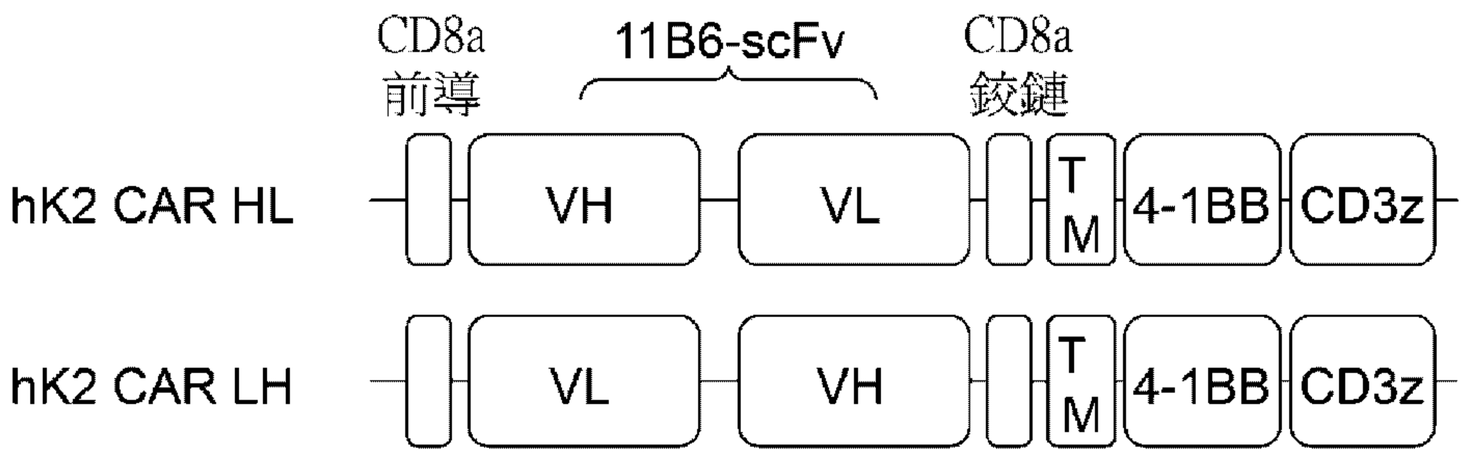
抗 HK2 嵌合抗原受體(CAR)

(57)摘要

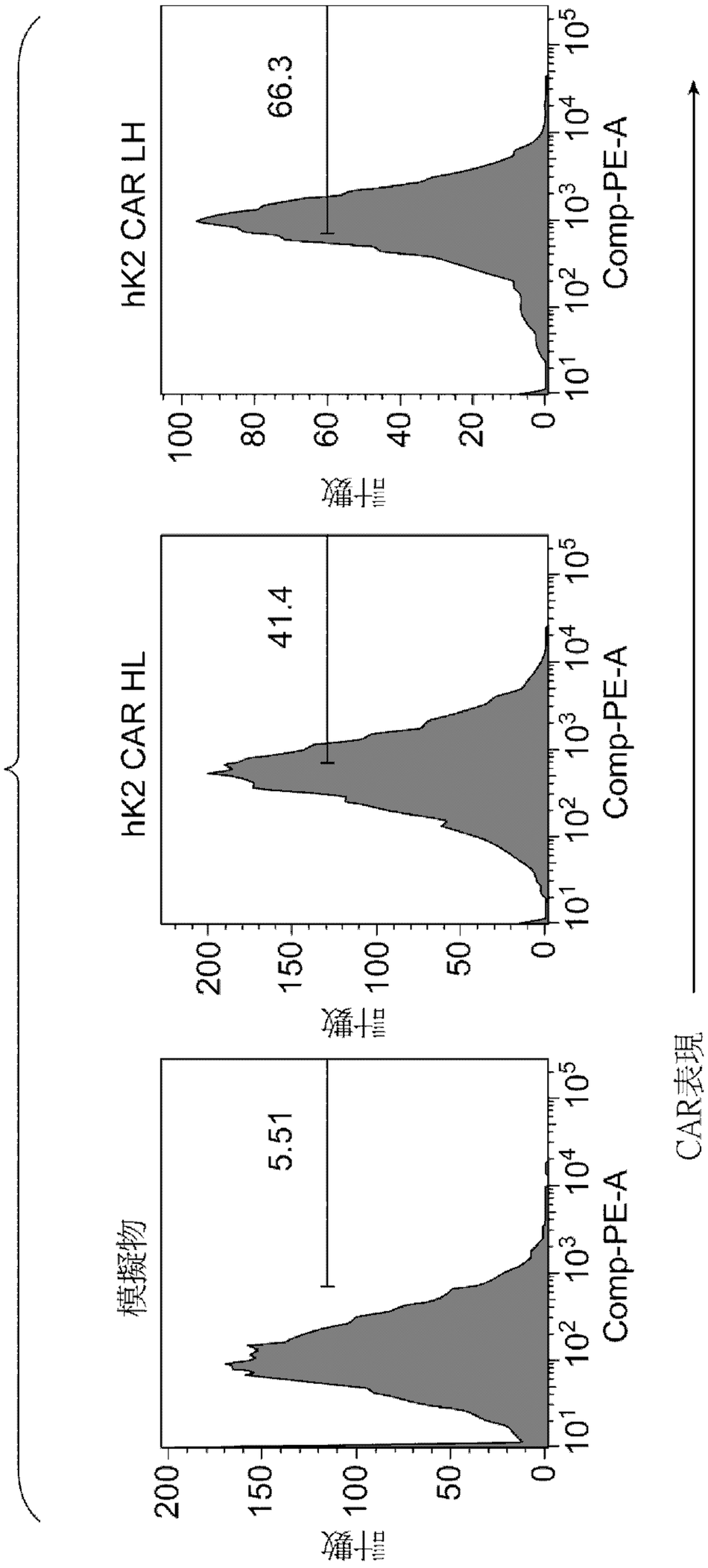
本揭露提供特異性靶向人類血管舒緩素 2 (hK2)之嵌合抗原受體(CAR)、及包含此類 CAR 之免疫反應性細胞，其等係用於治療癌症。

The present disclosure provides for chimeric antigen receptors (CARs) that specifically target a human Kallikrein-2 (hK2), and immunoresponsive cells comprising such CARs, for the treatment of cancer.

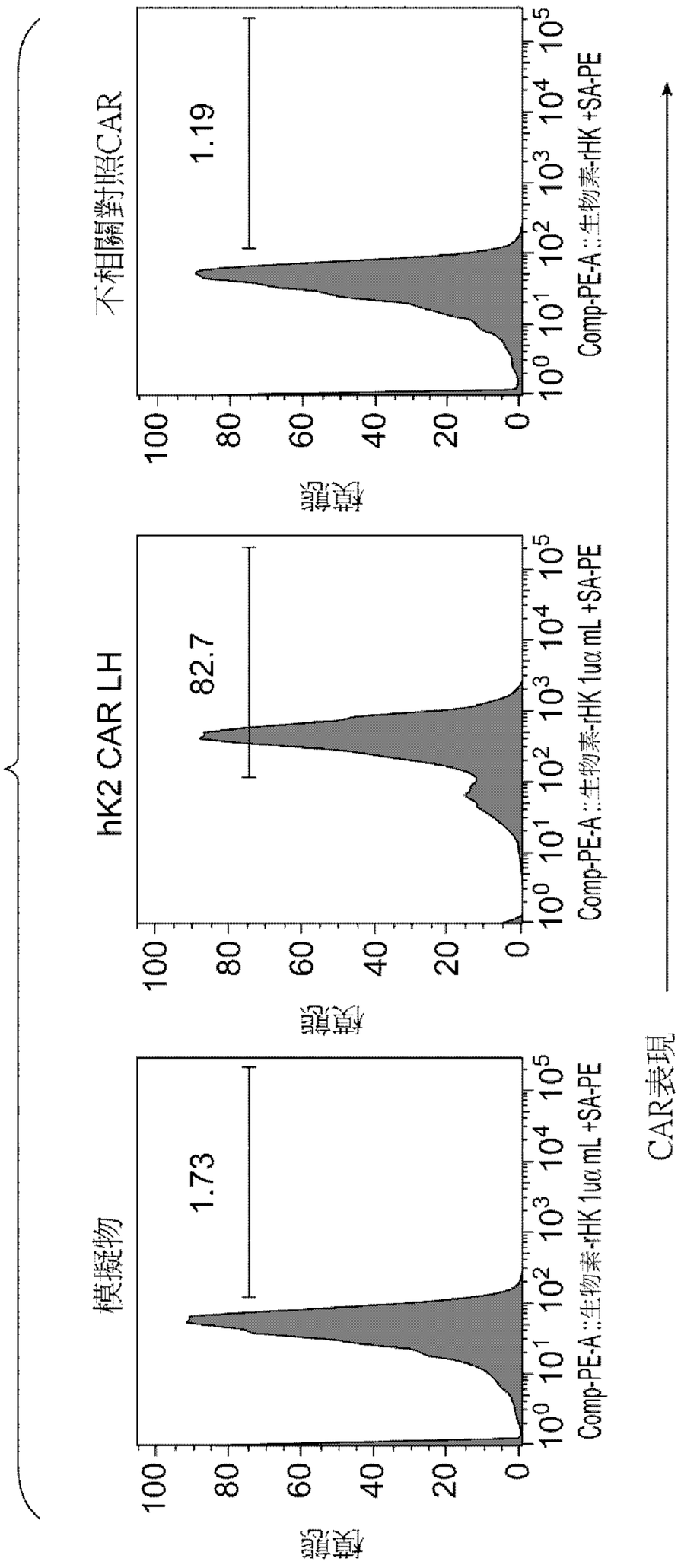
指定代表圖：



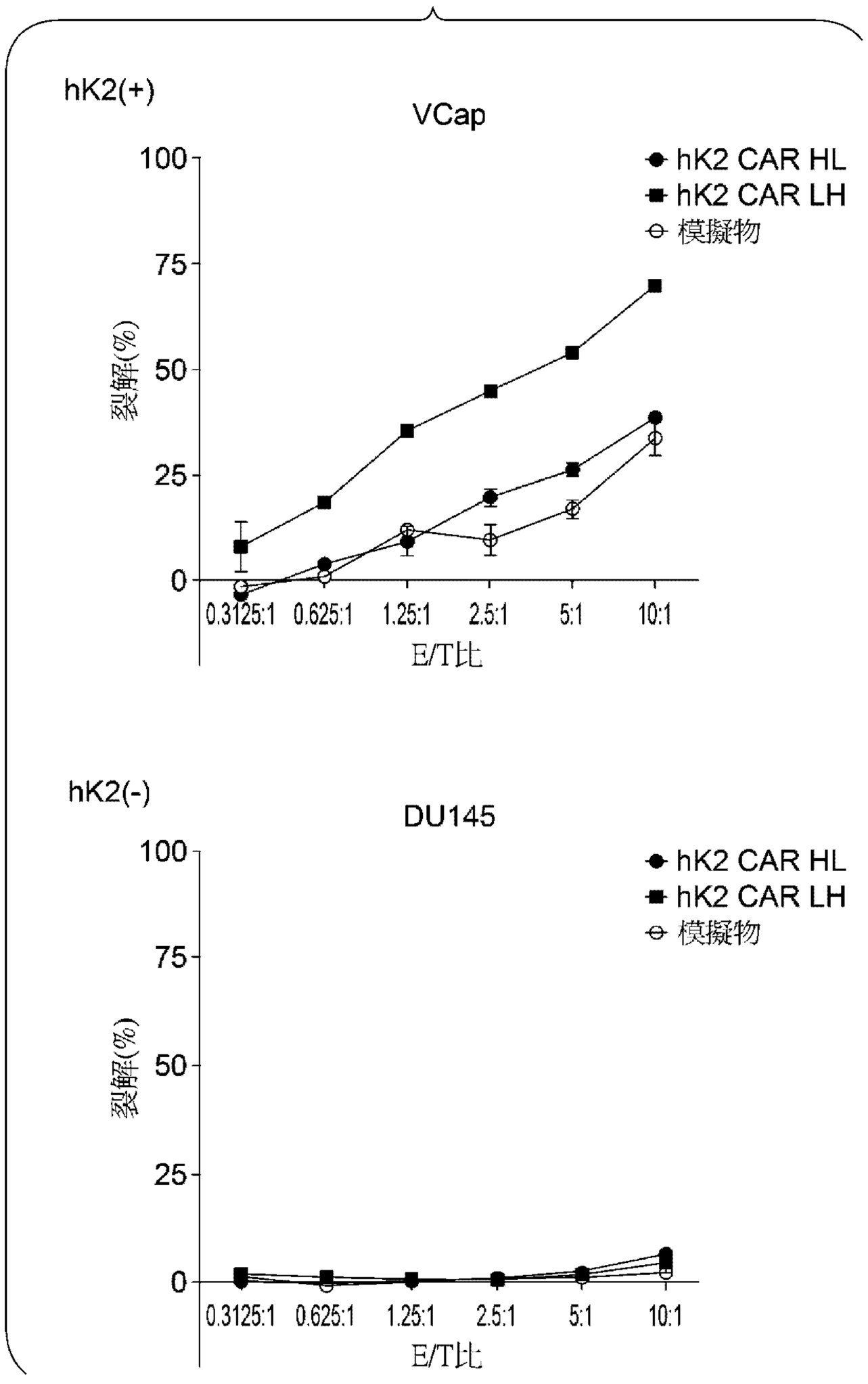

【圖1A】



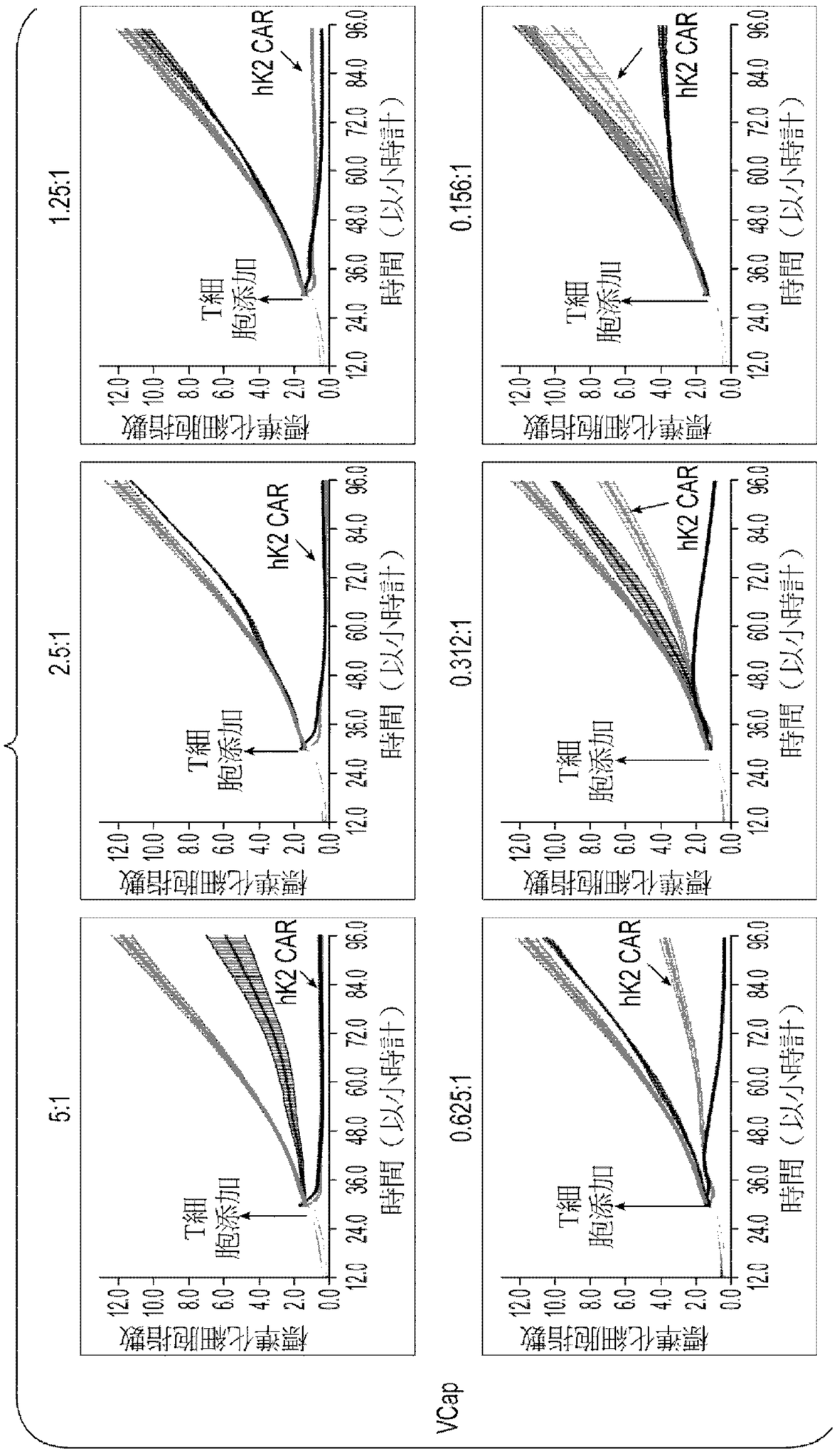

【圖1B】


不相關對照CAR
1.19
hK2 CAR LH
82.7
模擬物
1.73
計數
Comp-PE-A::生物素-rHK 1ug mL +SA-PE
CAR表現

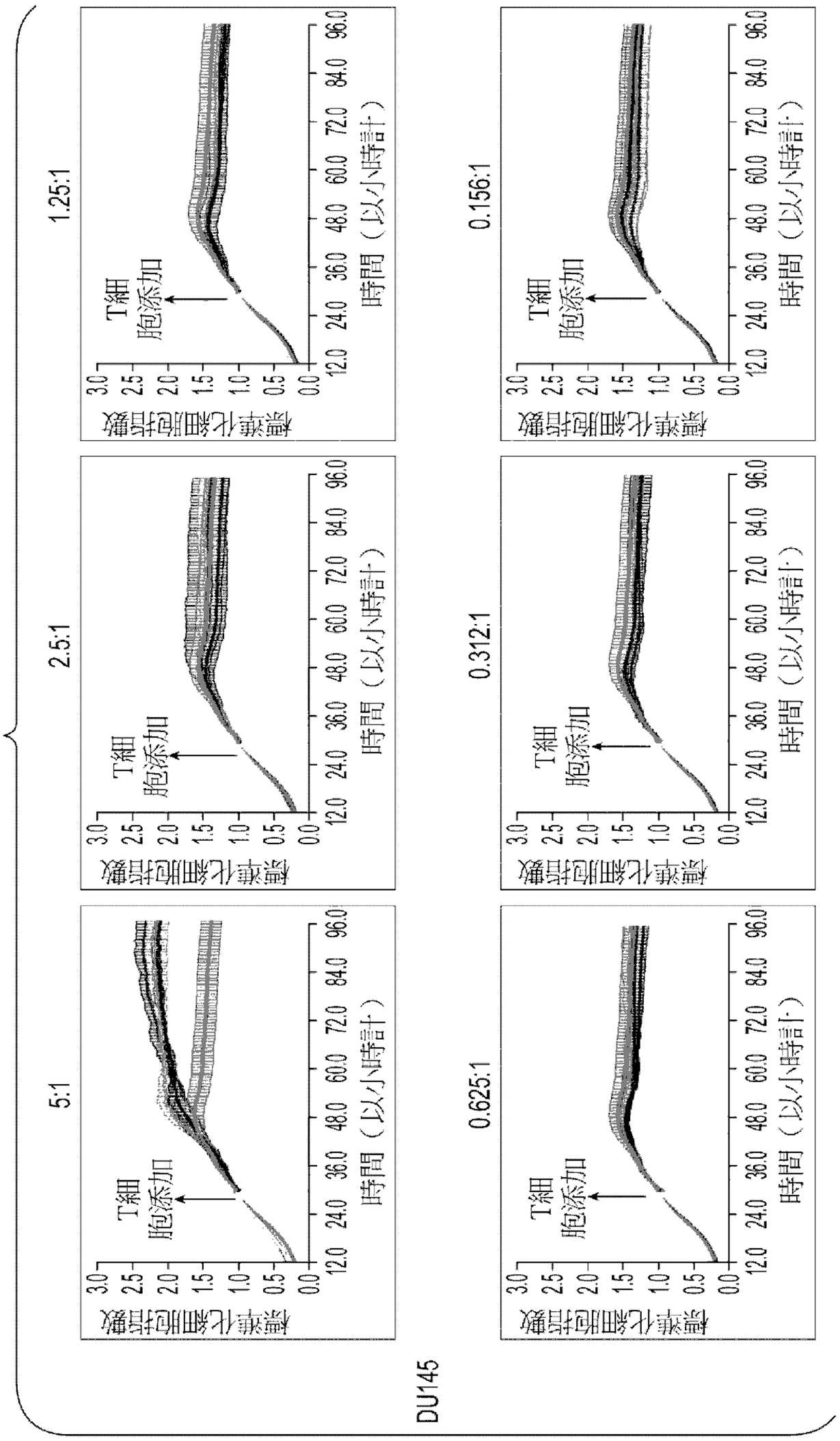
【圖1C】


hK2(+)
VCap
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
模擬物
100
75
50
25
0
裂解(%)
0.3125:1
0.625:1
1.25:1
2.5:1
5:1
10:1
E/T比
hK2(-)
DU145
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
模擬物
100
75
50
25
0
裂解(%)
0.3125:1
0.625:1
1.25:1
2.5:1
5:1
10:1
E/T比

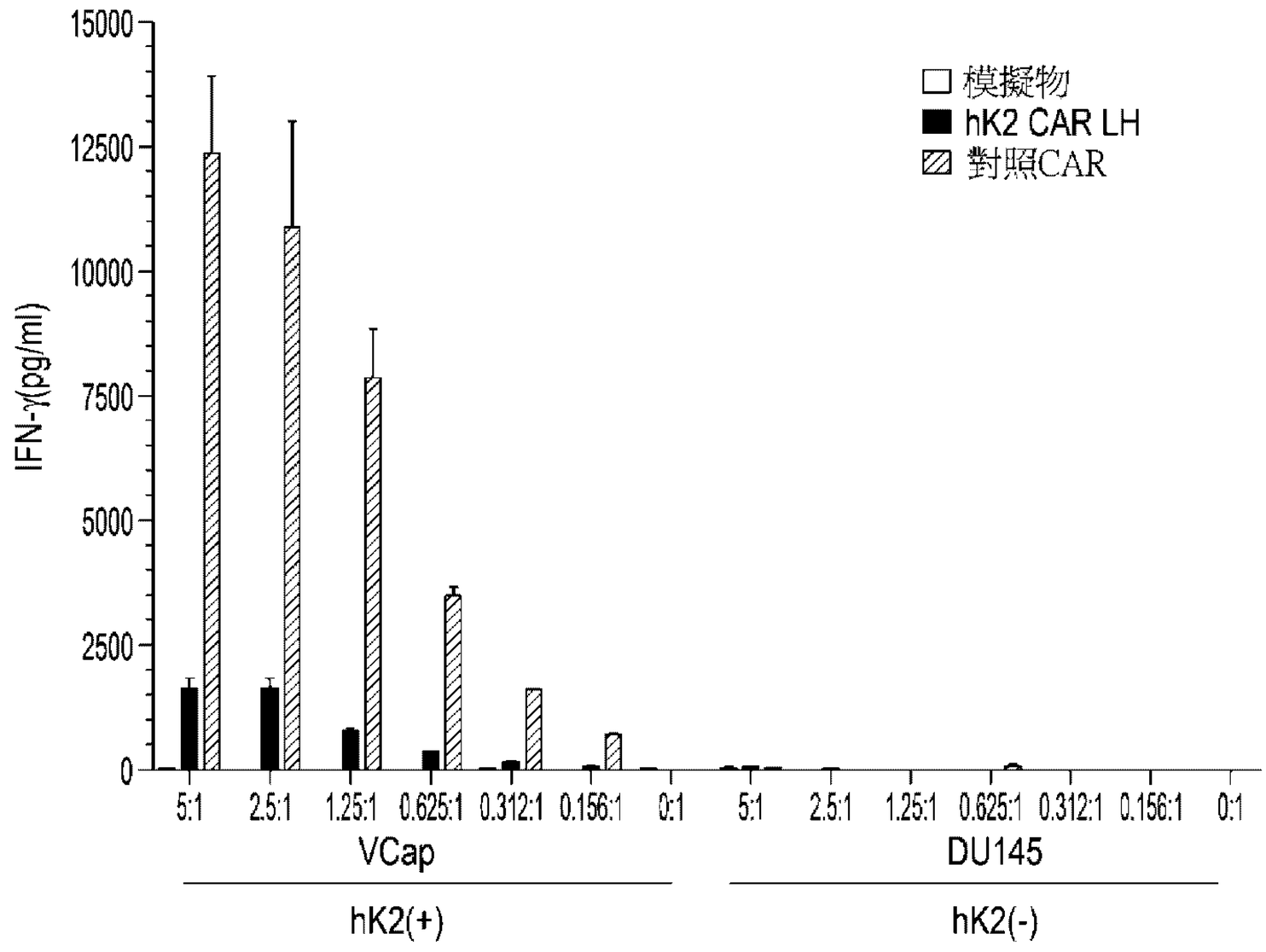
【圖2】


VCap
1.25:1
0.156:1
2.5:1
0.312:1
5:1
0.625:1
T細胞添加
hK2 CAR
標準化細胞貪食指數
時間（以小時計）
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
24.0
36.0
48.0
60.0
72.0
84.0
96.0

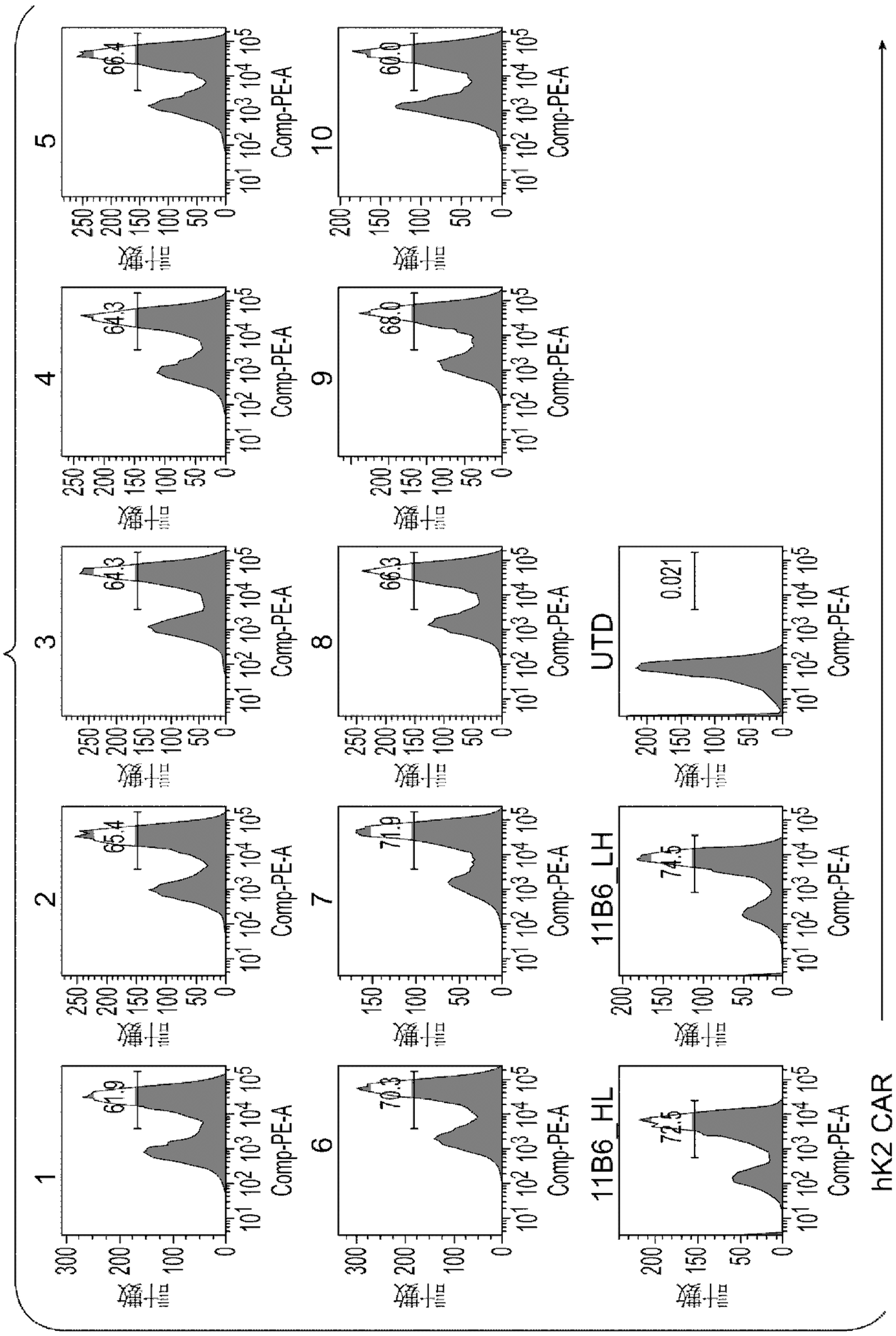
【圖3A】


1.25:1
0.156:1
2.5:1
0.312:1
5:1
0.625:1
T細胞添加
標準化細胞指數
時間（以小時計）
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
12.0
24.0
36.0
48.0
60.0
72.0
84.0
96.0
DU145

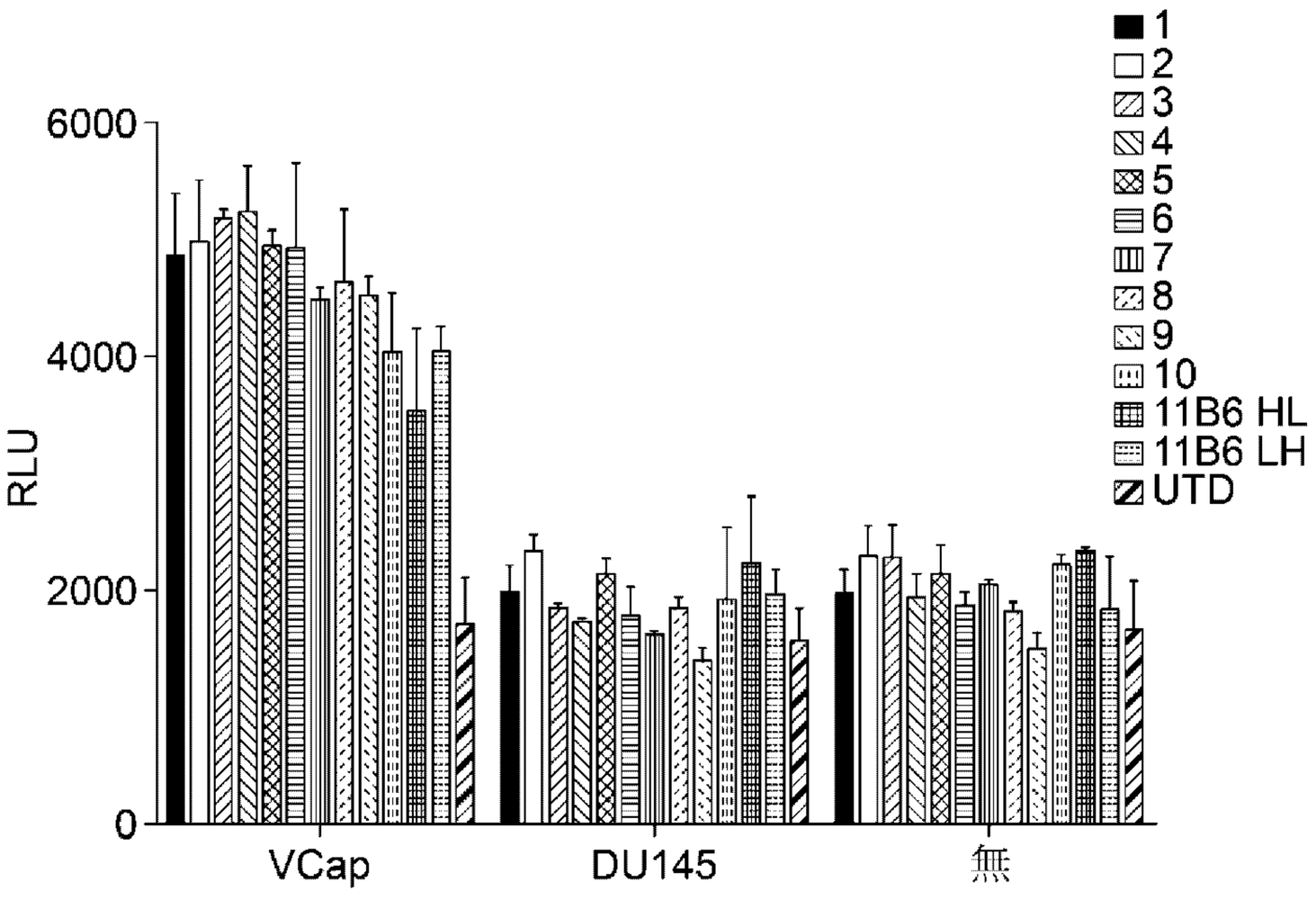
【圖3B】


15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ(pg/ml)
模擬物
hK2 CAR LH
對照CAR
5:1
2.5:1
1.25:1
0.625:1
0.312:1
0.156:1
0:1
VCap
DU145
hK2(+)
hK2(-)

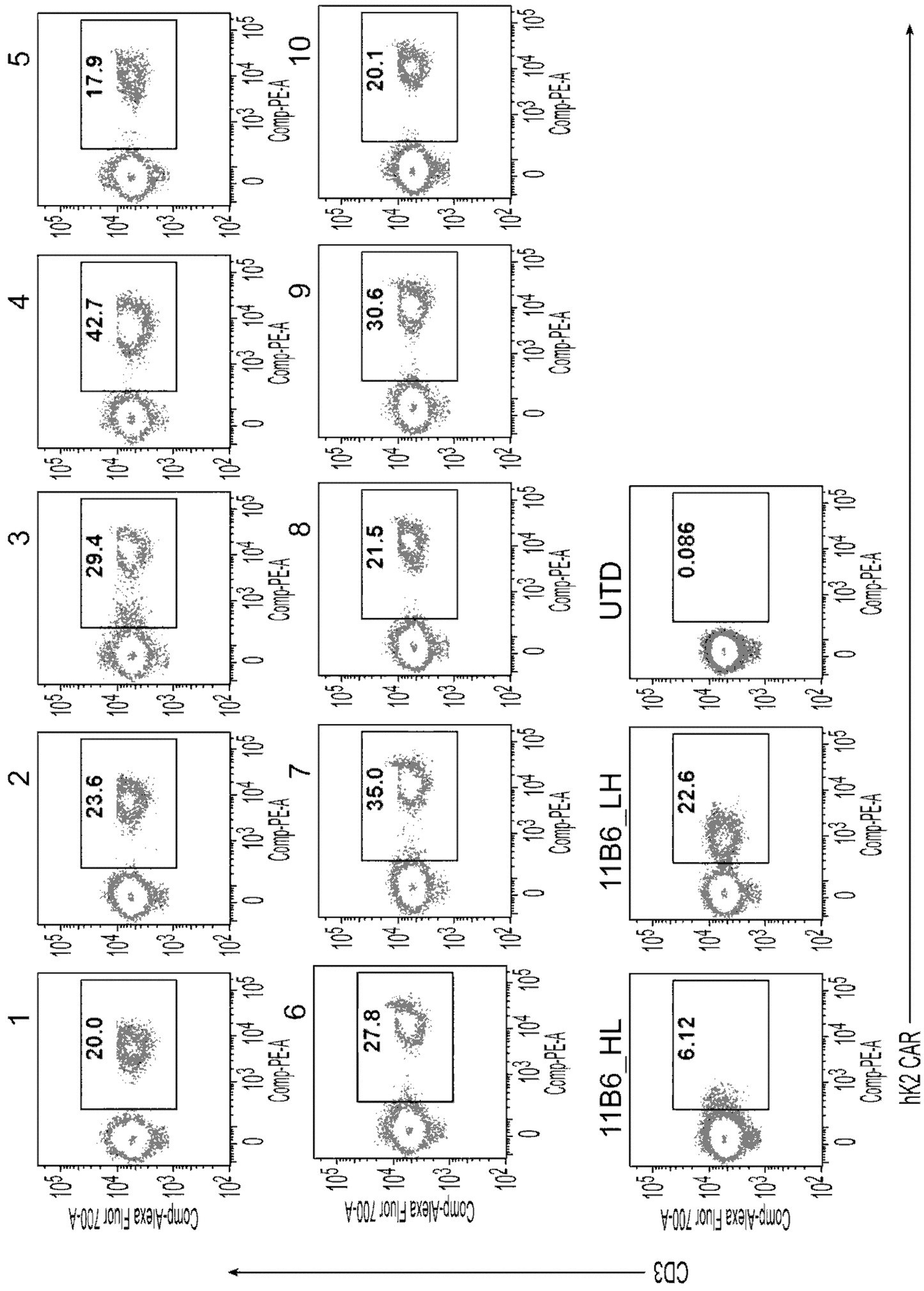
【圖4】


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6_HL
11B6_LH
UTD
61.9
65.4
64.3
64.3
66.4
70.3
71.9
66.3
68.0
60.0
72.5
74.5
0.021
計數
Comp-PE-A
hK2 CAR

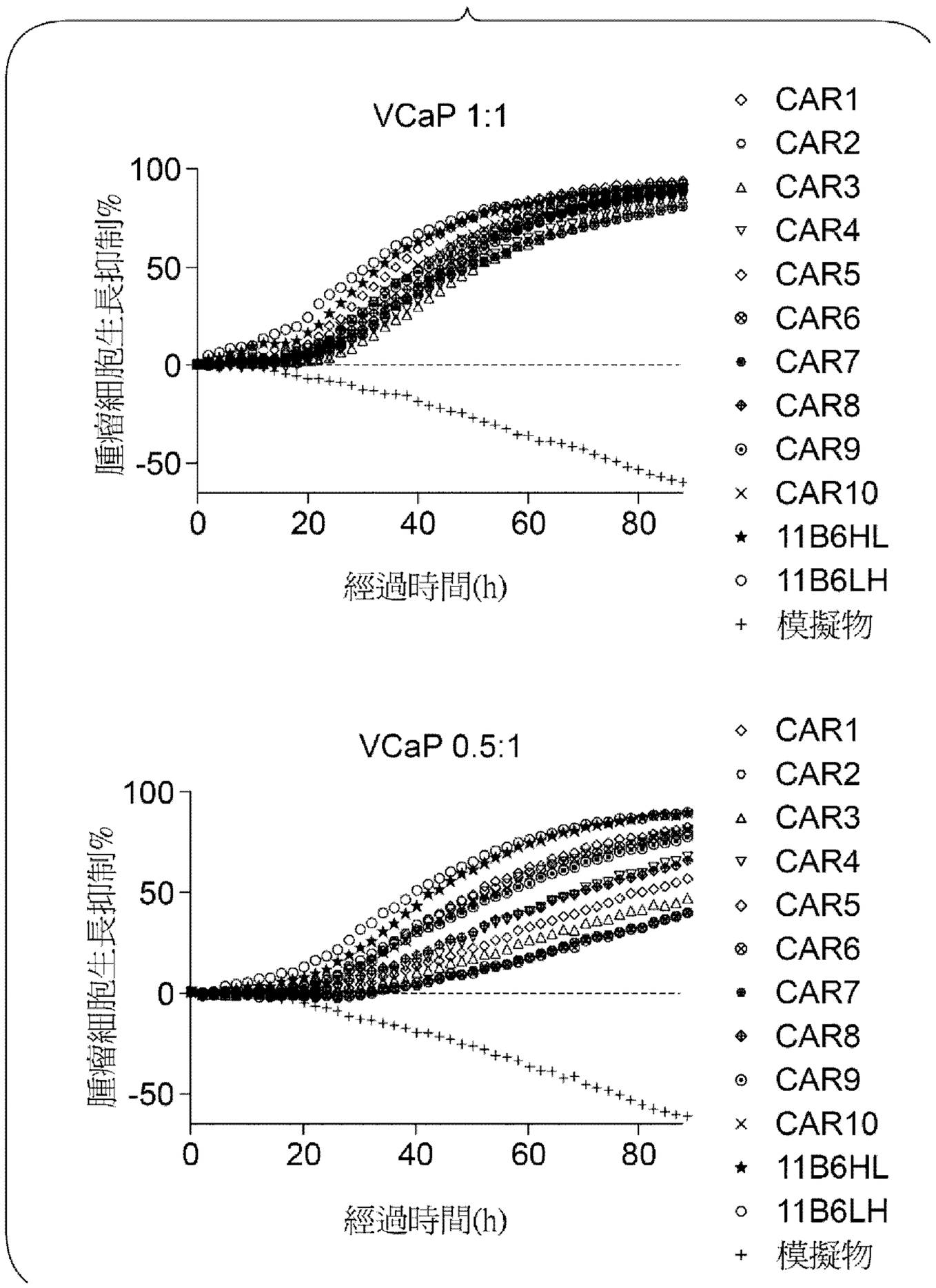
【圖5A】


6000
4000
2000
0
RLU
VCap
DU145
無
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 HL
11B6 LH
UTD

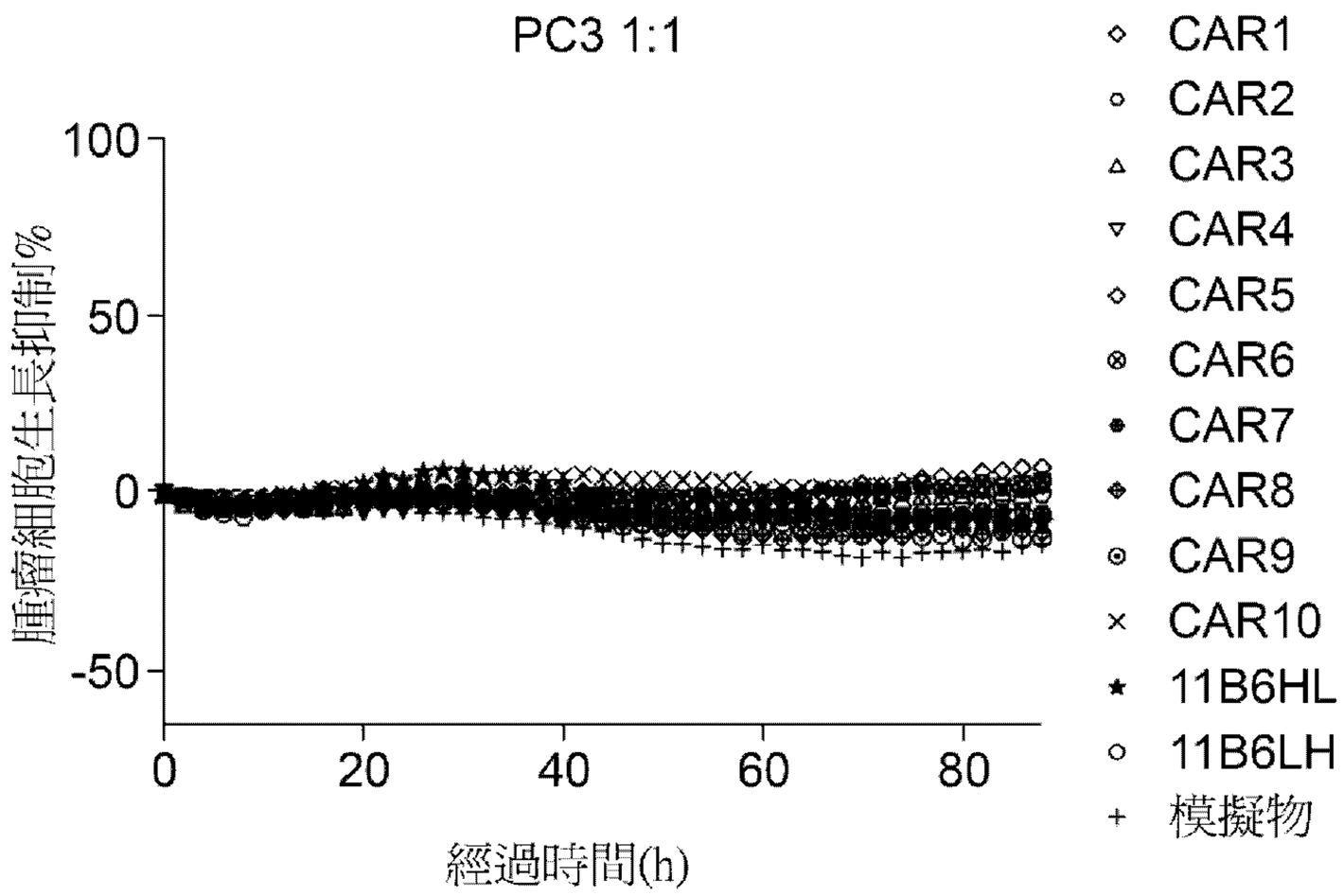
【圖5B】


UTD
11B6_LH
11B6_HL
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
20.0
23.6
29.4
42.7
17.9
27.8
35.0
21.5
30.6
20.1
0.086
22.6
6.12
Comp-PE-A
Comp-Alexa Fluor 700-A
CD3
hK2 CAR

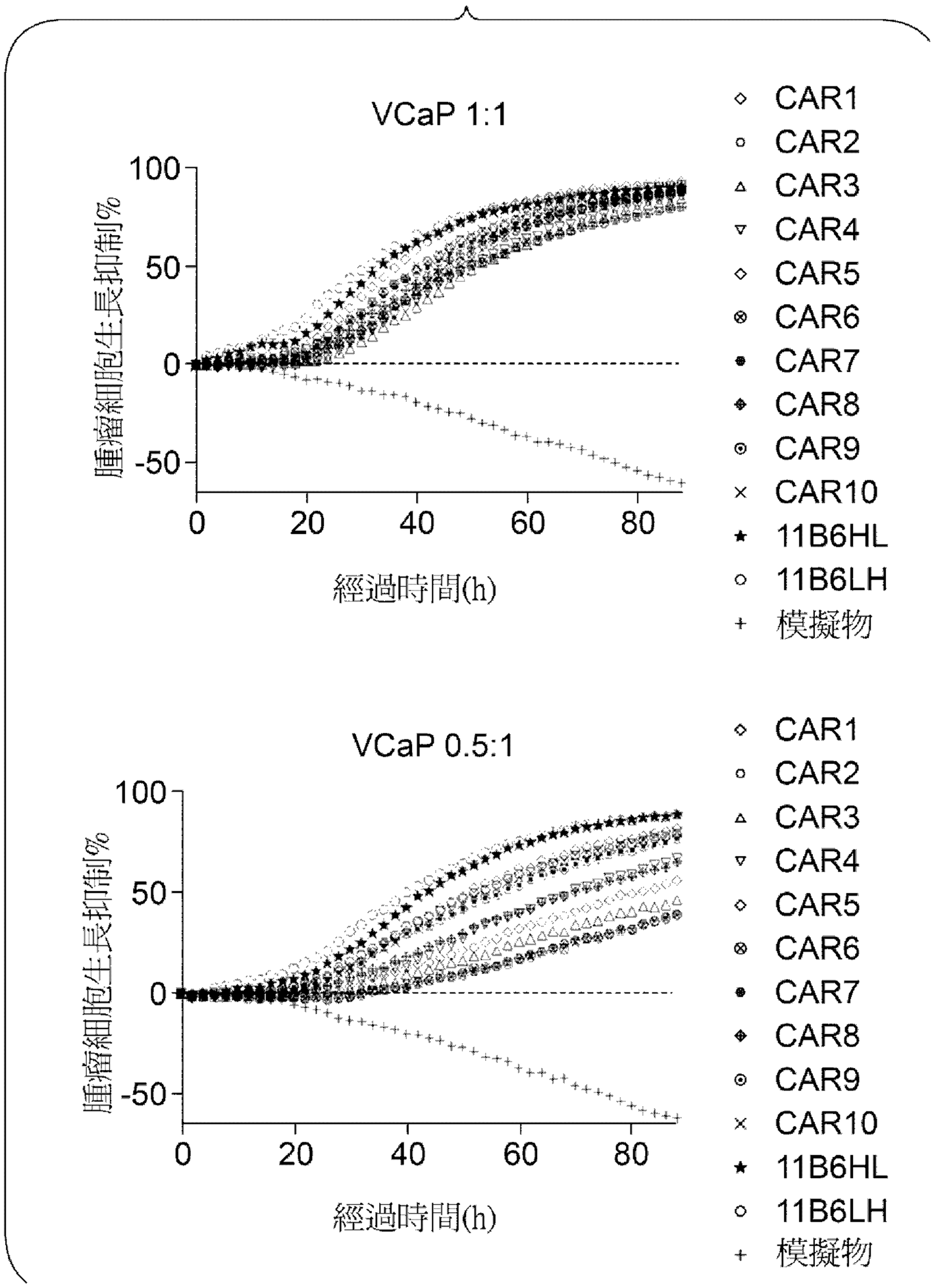
【圖6】


VCaP 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物
VCaP 0.5:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

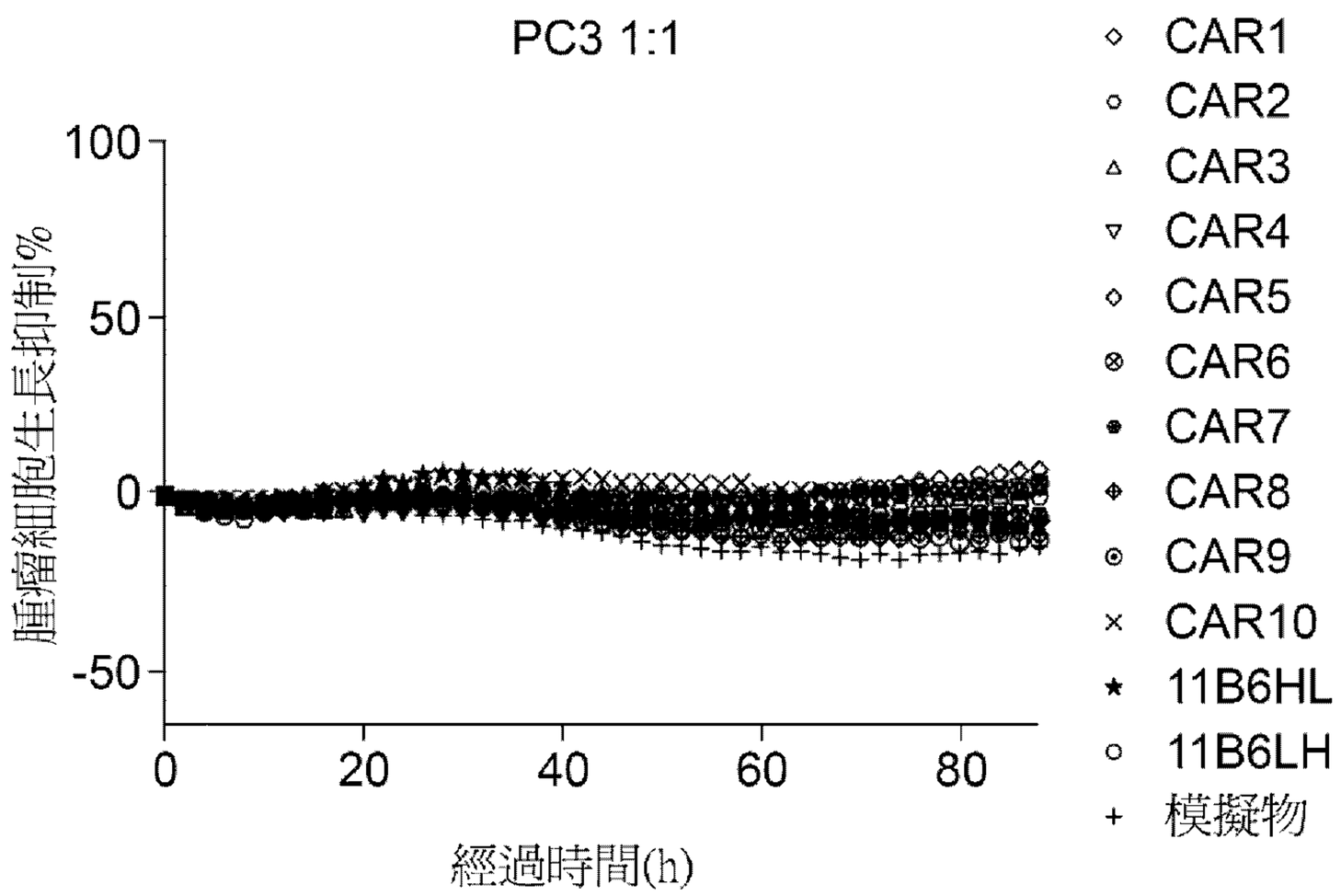
【圖7A】


PC3 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

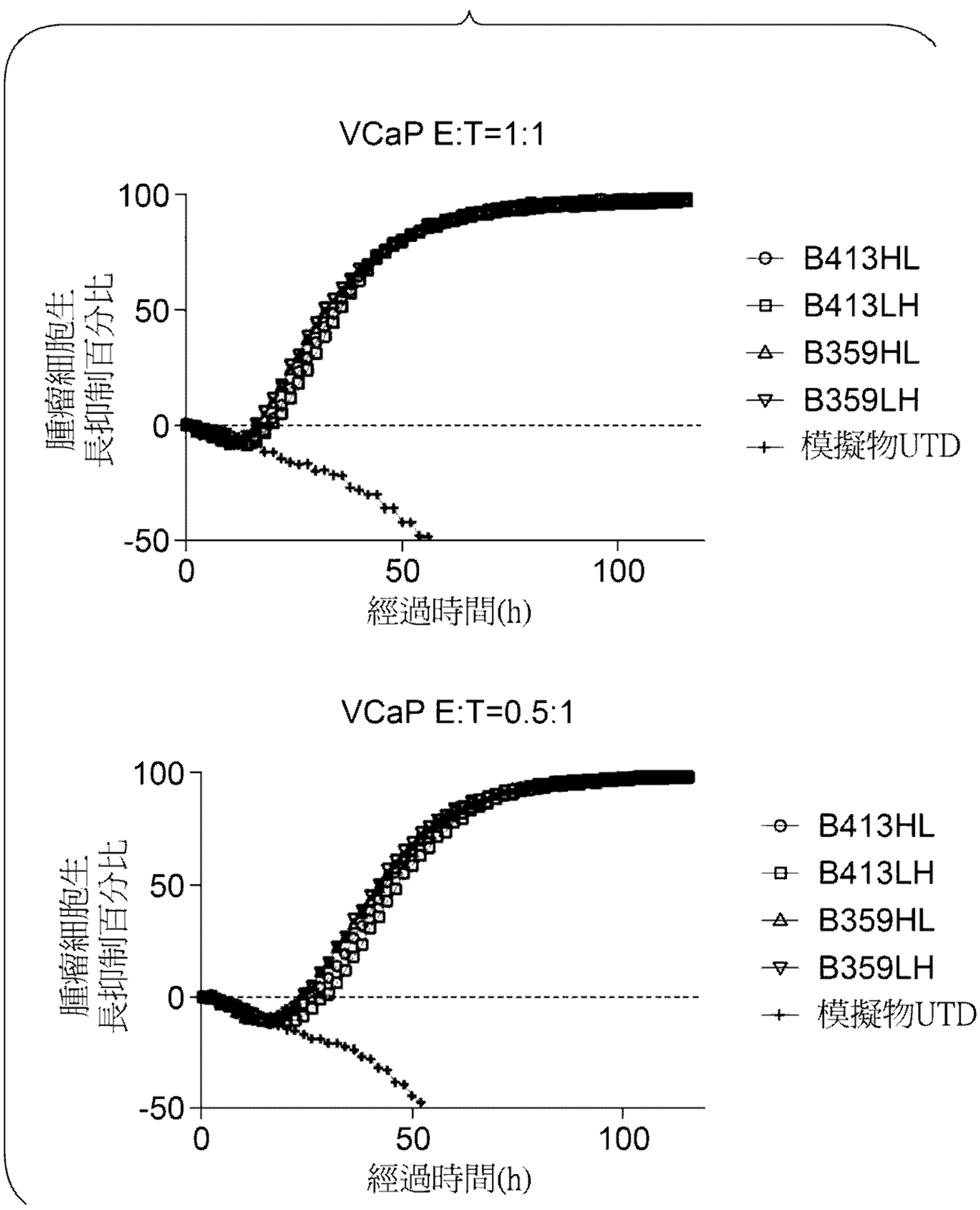
【圖7B】


VCaP 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物
VCaP 0.5:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

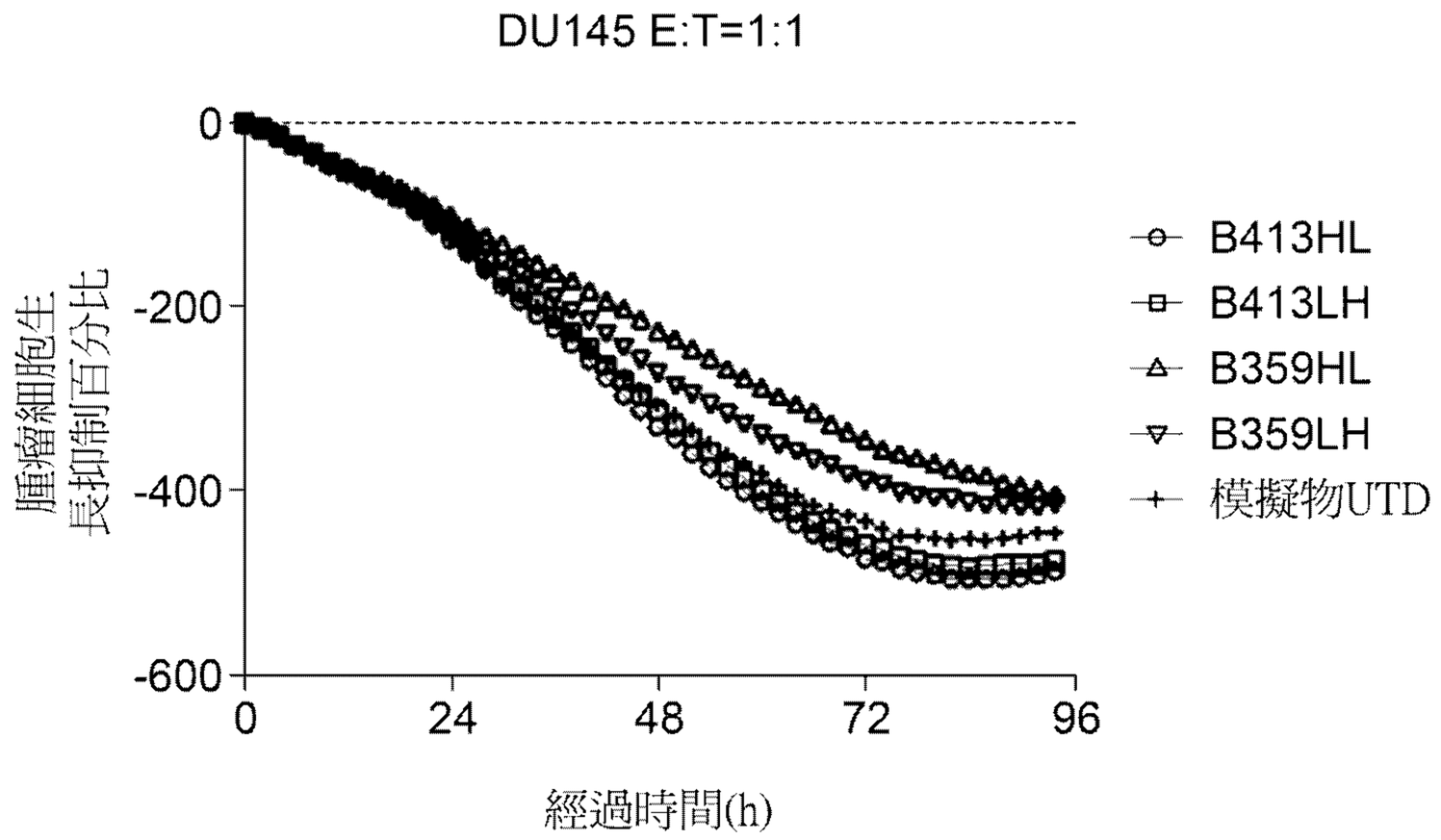
【圖7C】


PC3 1:1
100
50
0
-50
腫瘤細胞生長抑制%
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

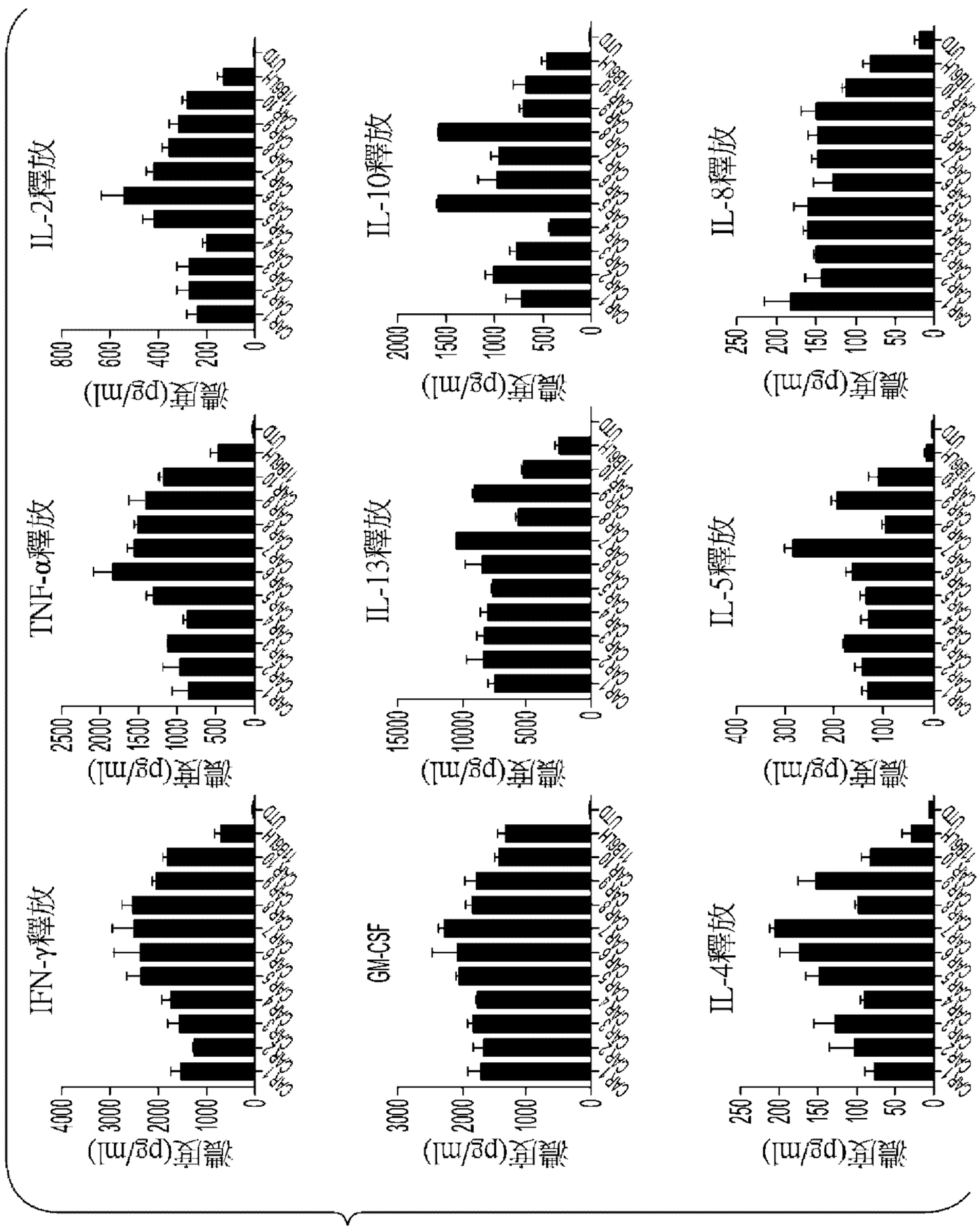
【圖7D】


VCaP E:T=1:1
100
50
0
-50
腫瘤細胞生長抑制百分比
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD
VCaP E:T=0.5:1
100
50
0
-50
腫瘤細胞生長抑制百分比
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

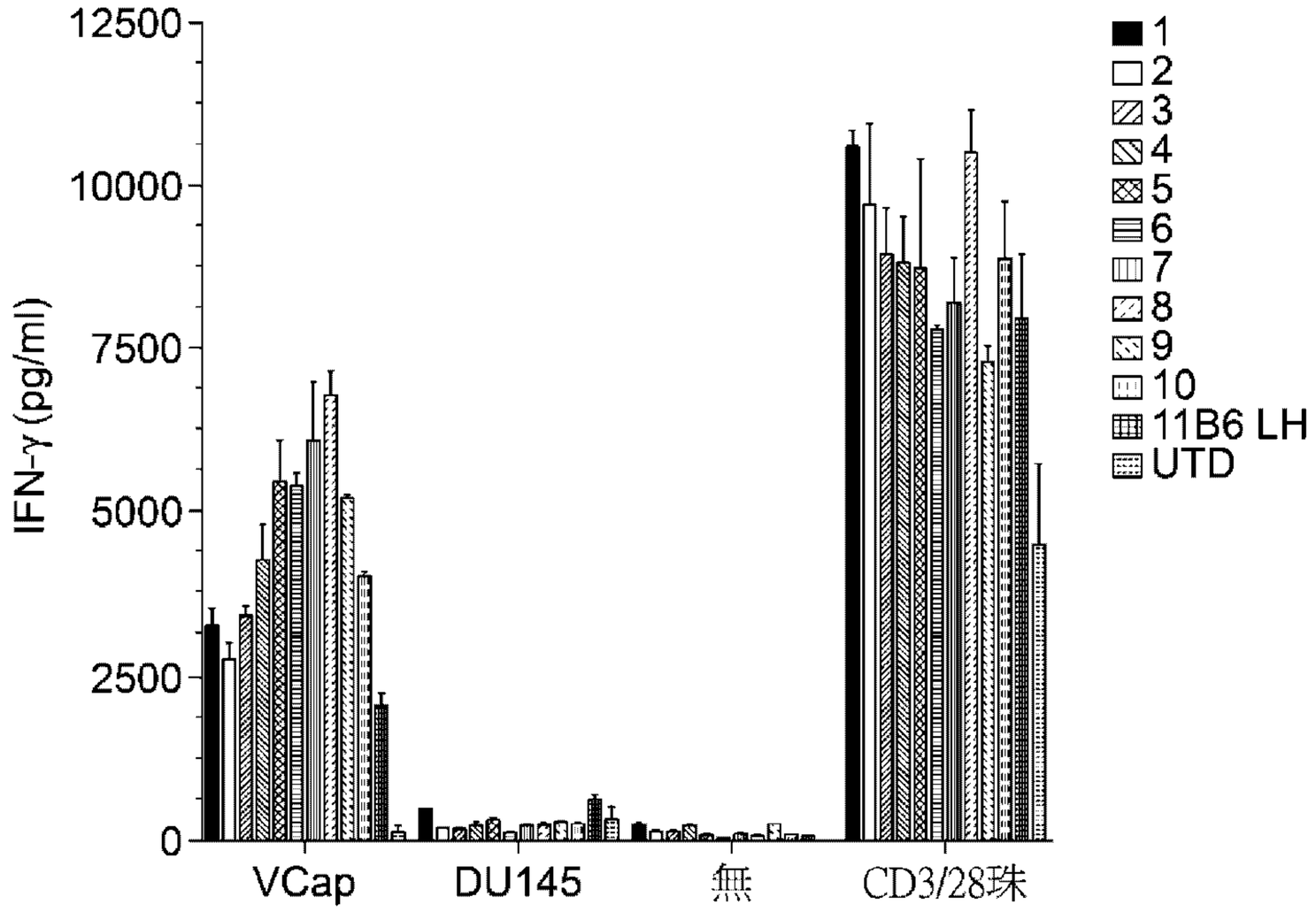
【圖7E】


DU145 E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

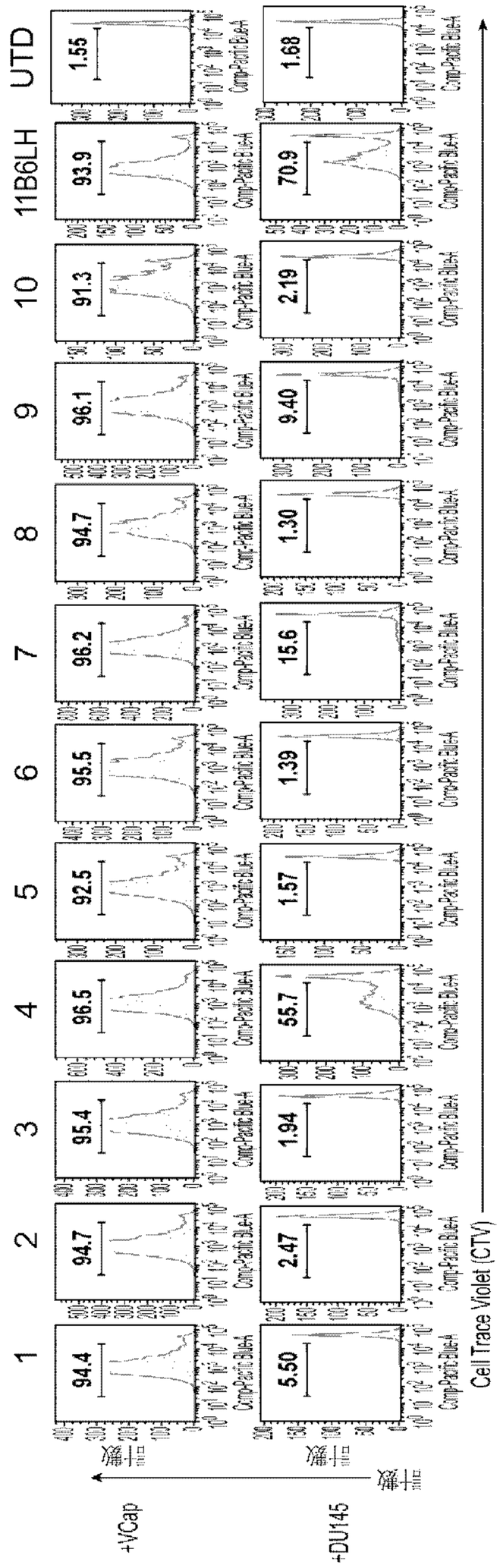
【圖7F】


IL-2釋放
IL-10釋放
IL-8釋放
TNF-α釋放
IL-13釋放
IL-5釋放
IFN-γ釋放
GM-CSF
IL-4釋放
濃度(pg/ml)

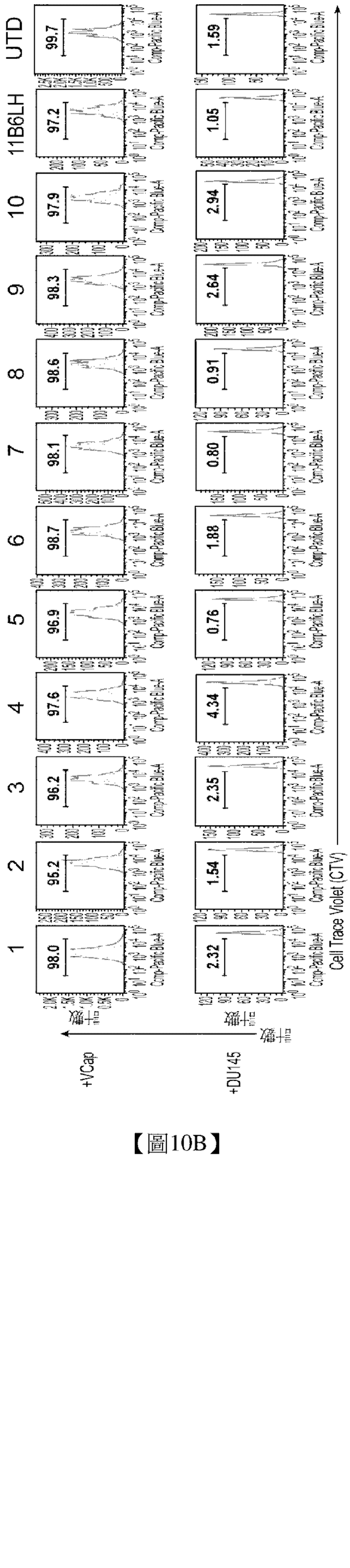
【圖8】


IFN-γ (pg/ml)
12500
10000
7500
5000
2500
0
VCap
DU145
無
CD3/28珠
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

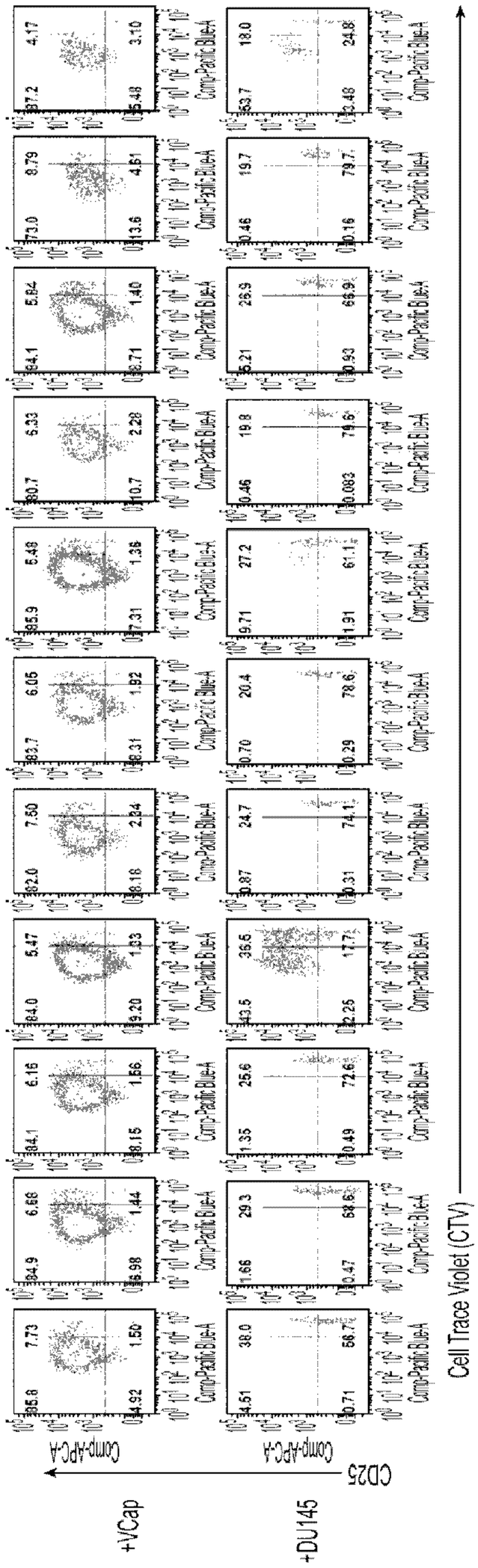
【圖9】


UTD
11B6LH
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
96.1
91.3
93.9
1.55
95.4
96.5
92.5
95.5
96.2
94.7
94.4
94.7
1.94
55.7
1.57
1.39
15.6
1.30
5.50
2.47
9.40
2.19
70.9
1.68
Comp-Pacific Blue-A
計數
+VCap
+DU145
Cell Trace Violet (CTV)

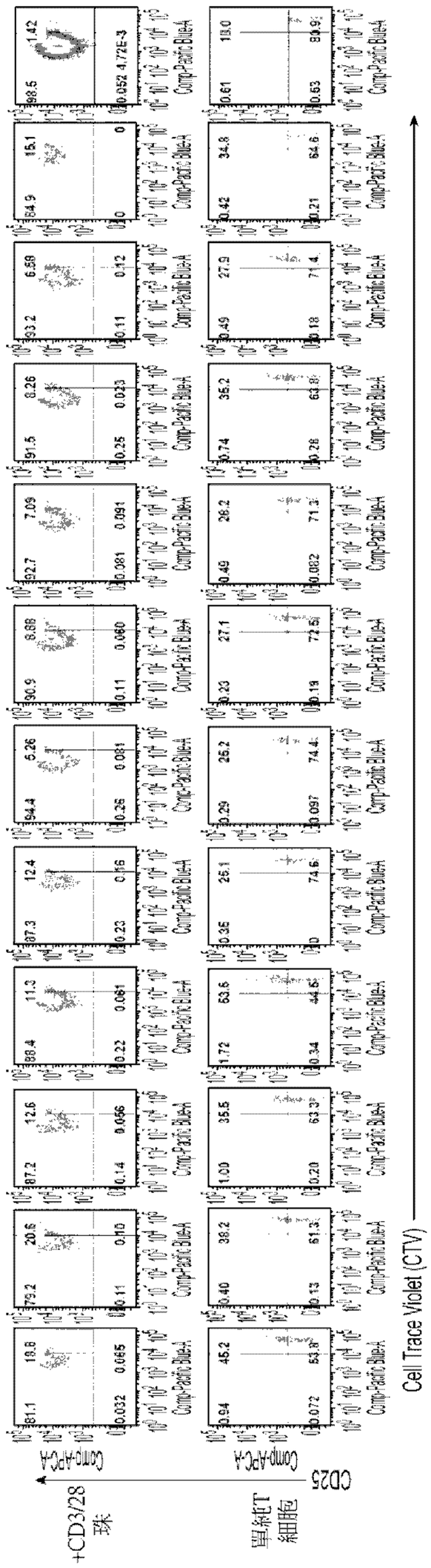
【圖10A】


UTD
11B6LH
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
98.3
97.9
97.2
99.7
98.6
98.1
98.7
96.9
97.6
96.2
95.2
98.0
2.64
2.94
1.05
1.59
0.91
0.80
1.88
0.76
4.34
2.35
1.54
2.32
Comp-Pacific Blue-A
+VCap
+DU145
計數
Cell Trace Violet (CTV)

【圖10B】


+VCap
+DU145
CD25
Comp-APC-A
Cell Trace Violet (CTV)
Comp-Pacific Blue-A

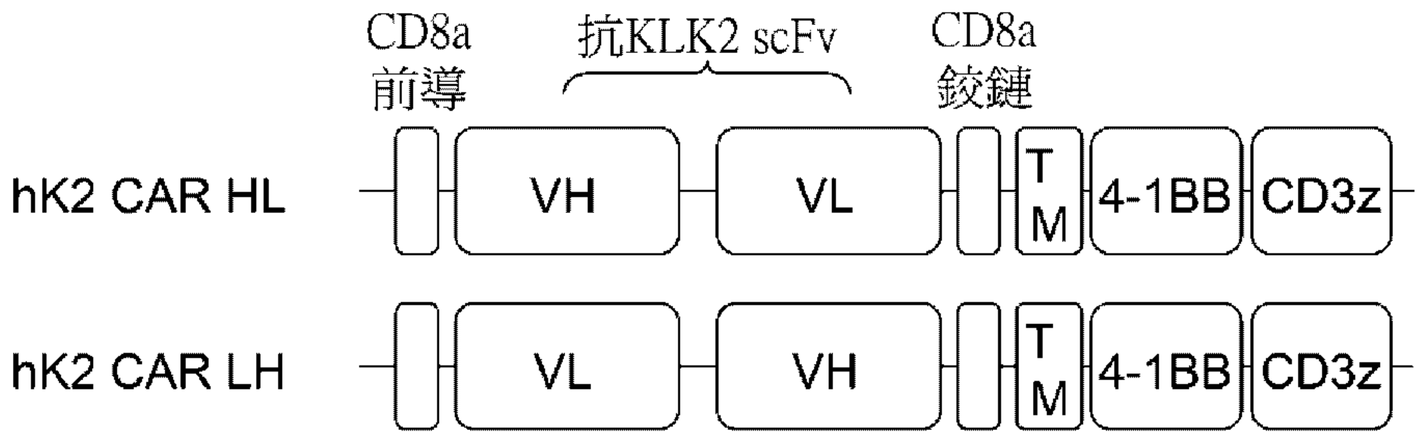
【圖10C】


CD25
+CD3/28珠
單純T細胞
Cell Trace Violet (CTV)

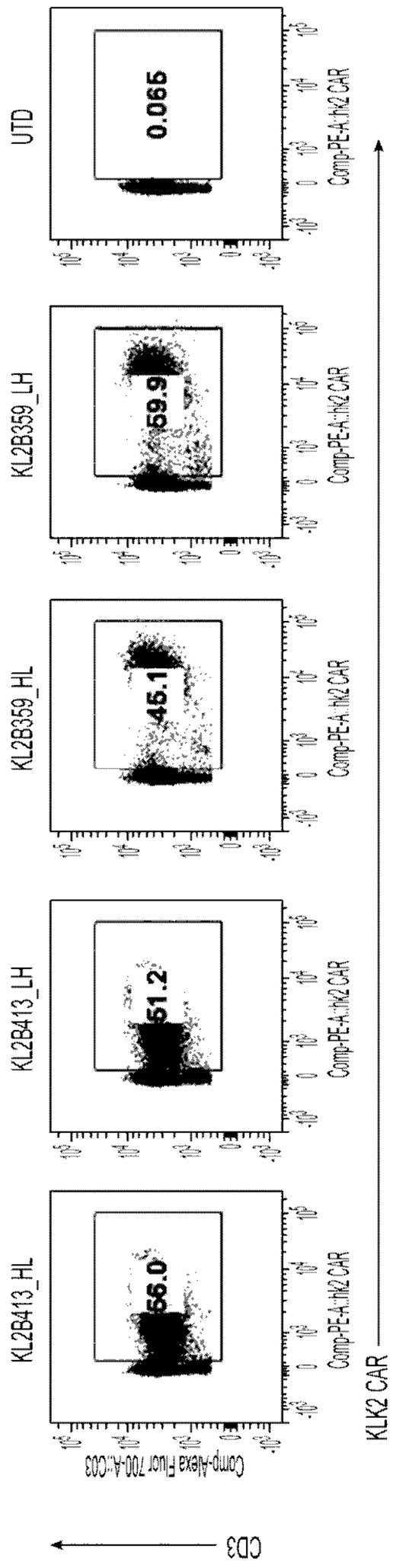
【圖10D】


CAR+ T細胞計數
250000
200000
150000
100000
50000
0
VCap
DU145
無
CD3/28珠
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

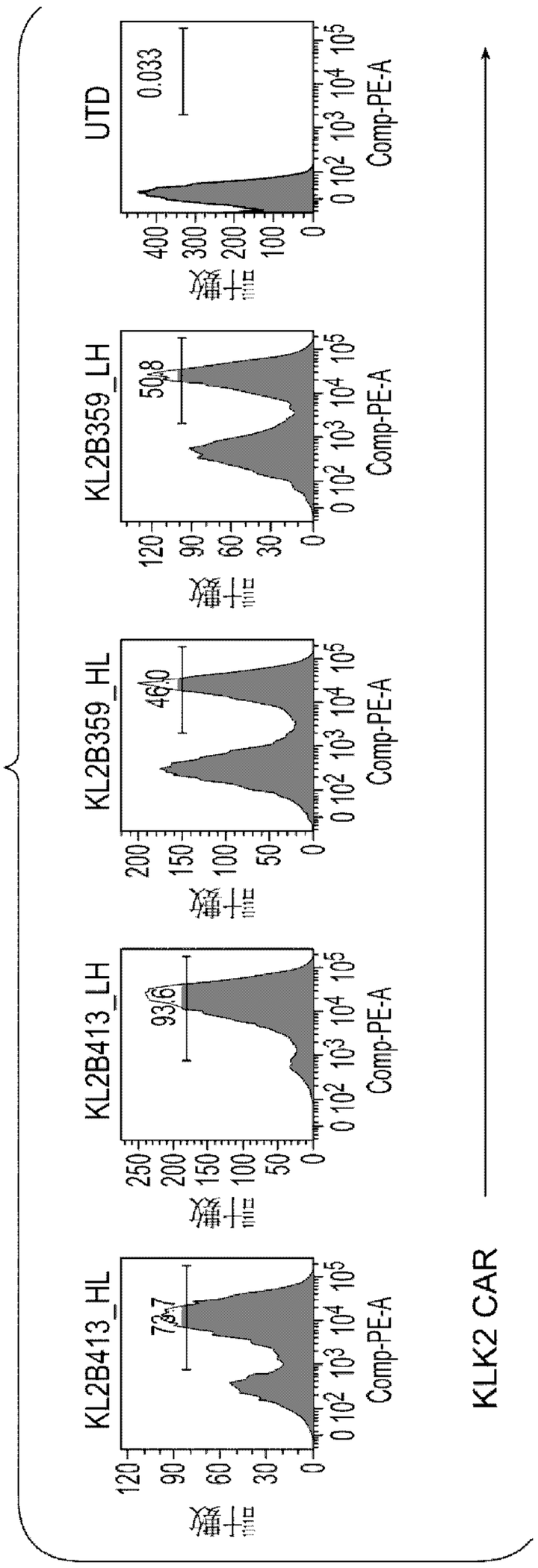
【圖10E】


CD8a
前導
抗KLK2 scFv
CD8a
鉸鏈
hK2 CAR HL
VH
VL
TM
4-1BB
CD3z
hK2 CAR LH
VL
VH
TM
4-1BB
CD3z

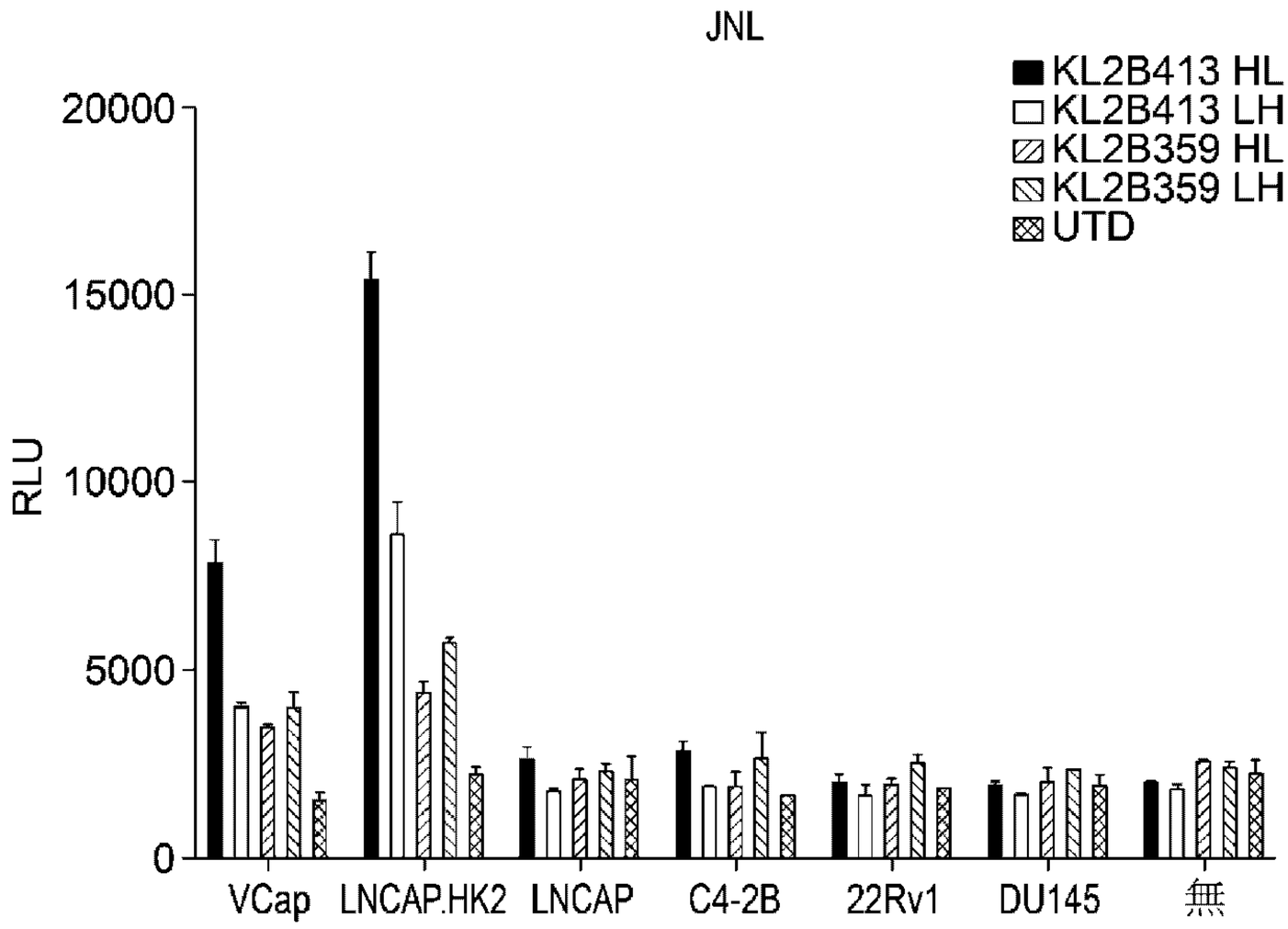
【圖11A】


UTD
0.065
KL2B359_LH
59.9
KL2B359_HL
45.1
KL2B413_LH
51.2
KL2B413_HL
66.0
Comp-PE-A::hK2 CAR
Comp-Alexa Fluor 700-A::CD3
CD3
KLK2 CAR

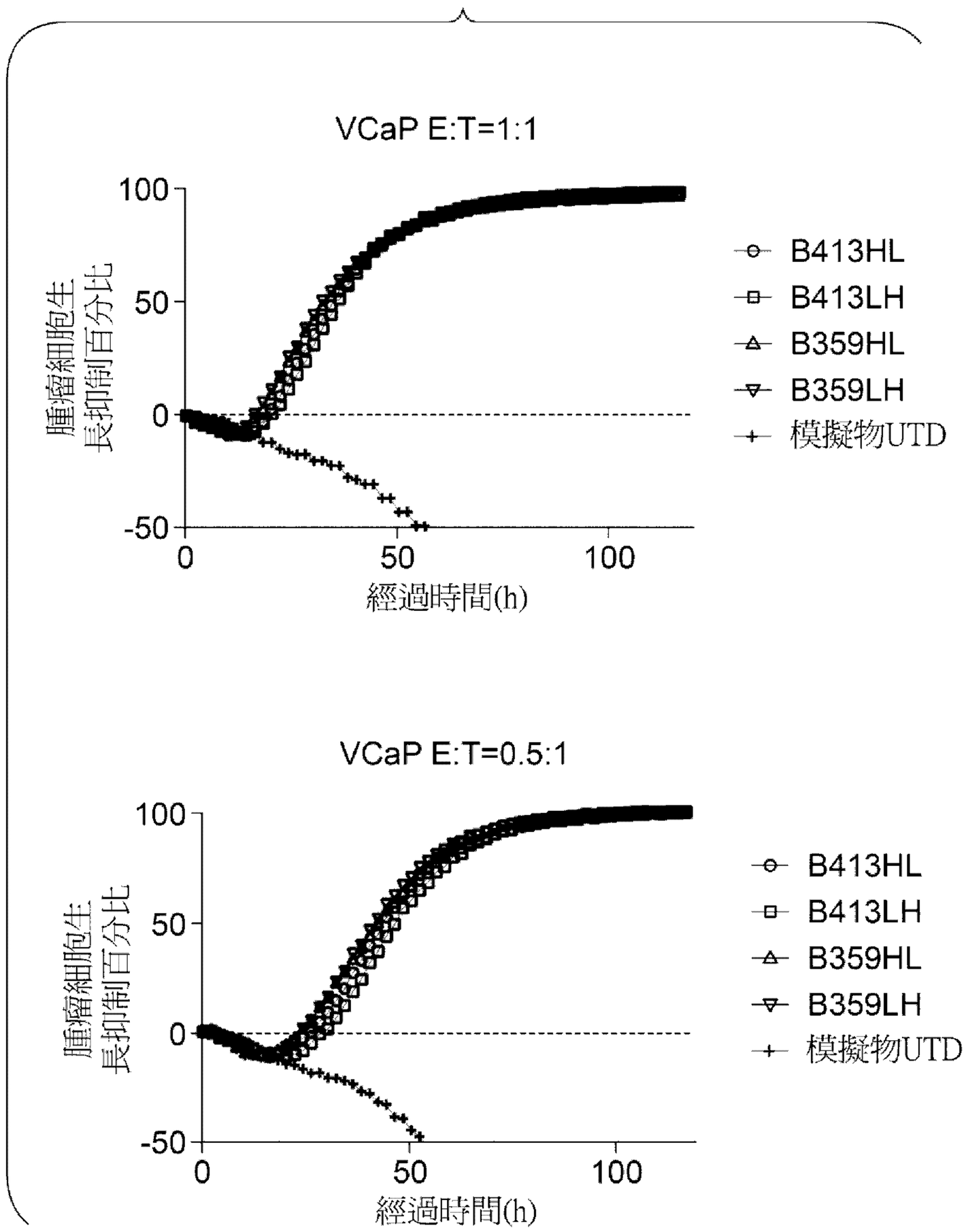
【圖11B】


UTD
0.033
KL2B359_LH
50.8
KL2B359_HL
46.0
KL2B413_LH
93.6
KL2B413_HL
73.7
計數
Comp-PE-A
KLK2 CAR

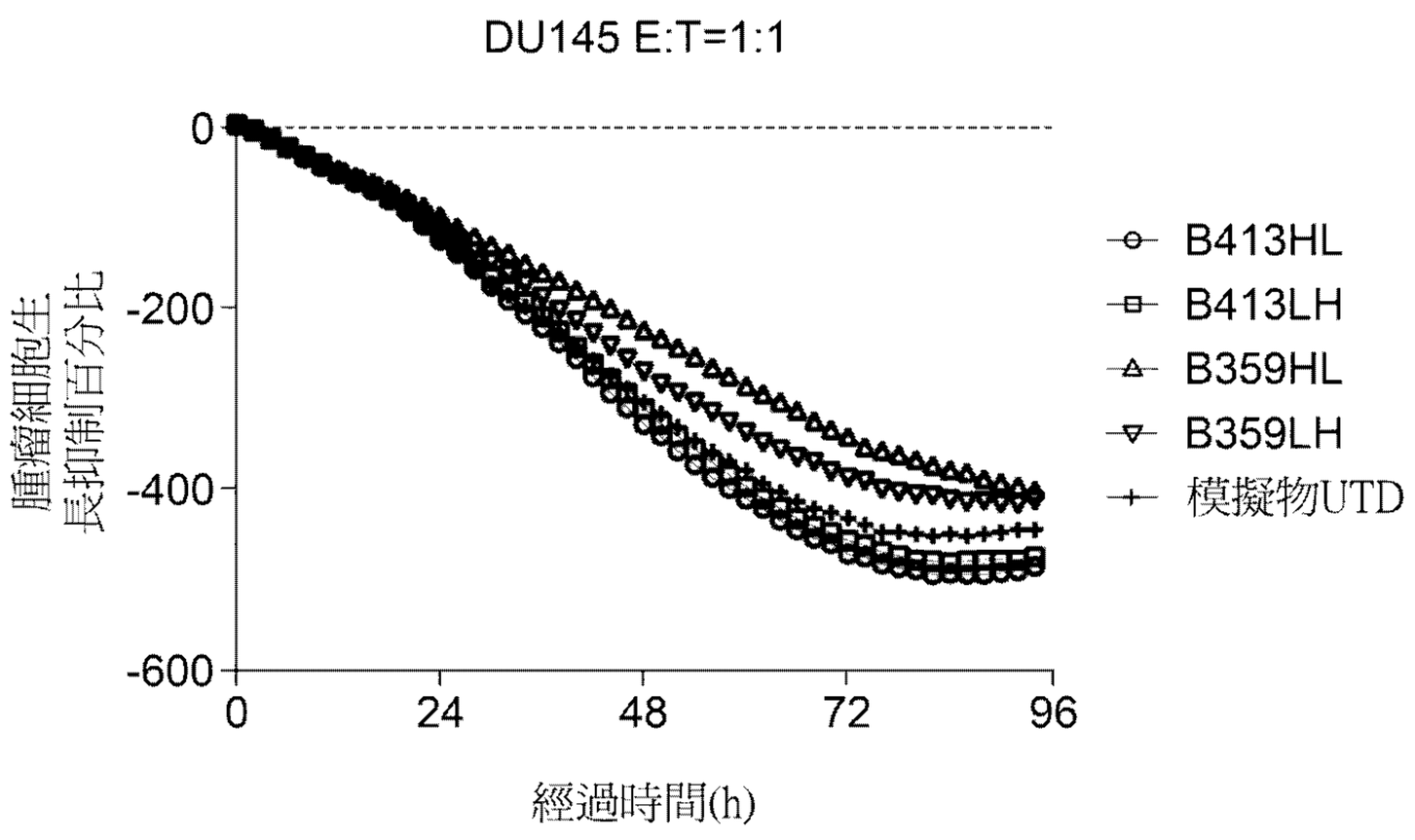
【圖12A】


JNL
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
RLU
20000
15000
10000
5000
0
VCap
LNCAP.HK2
LNCAP
C4-2B
22Rv1
DU145
無

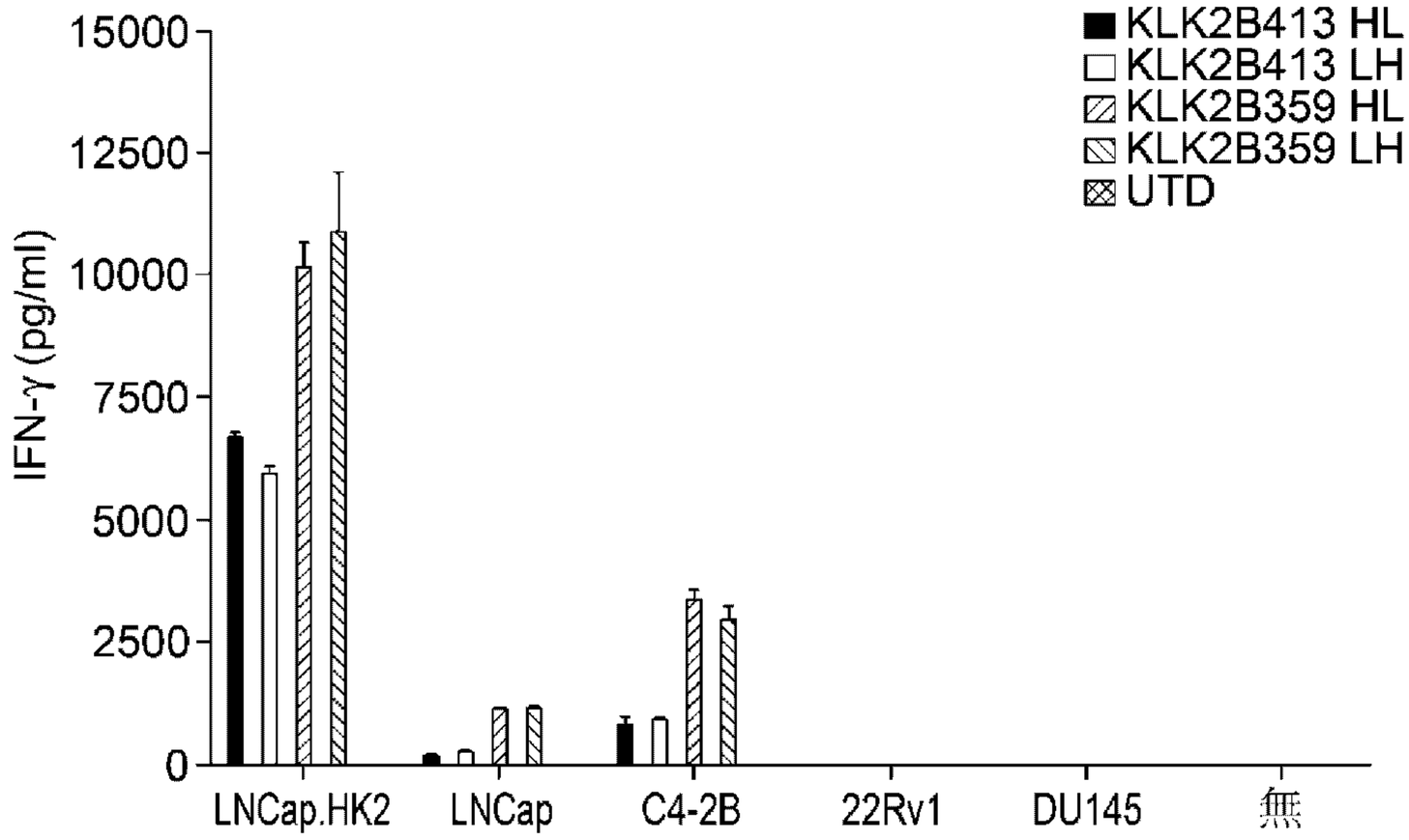
【圖12B】


VCaP E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD
VCaP E:T=0.5:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

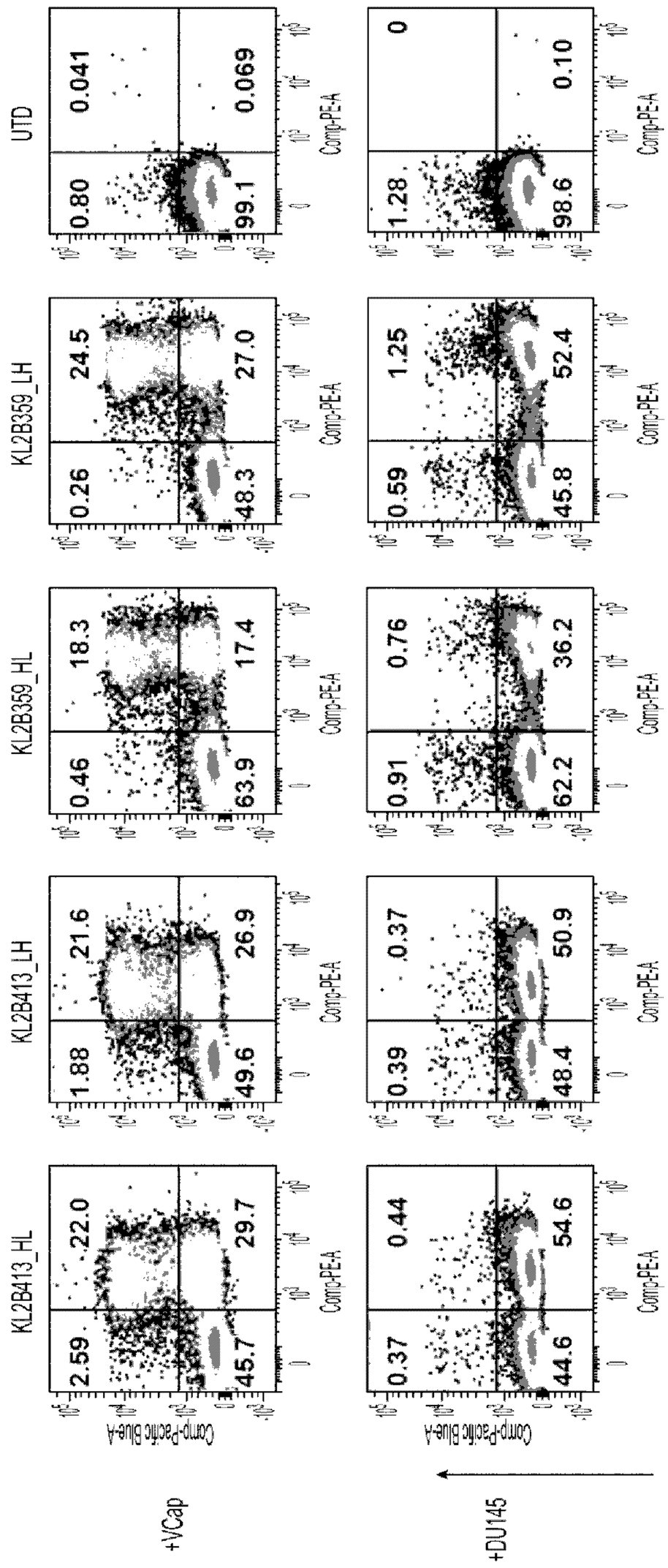
【圖13A】


DU145 E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

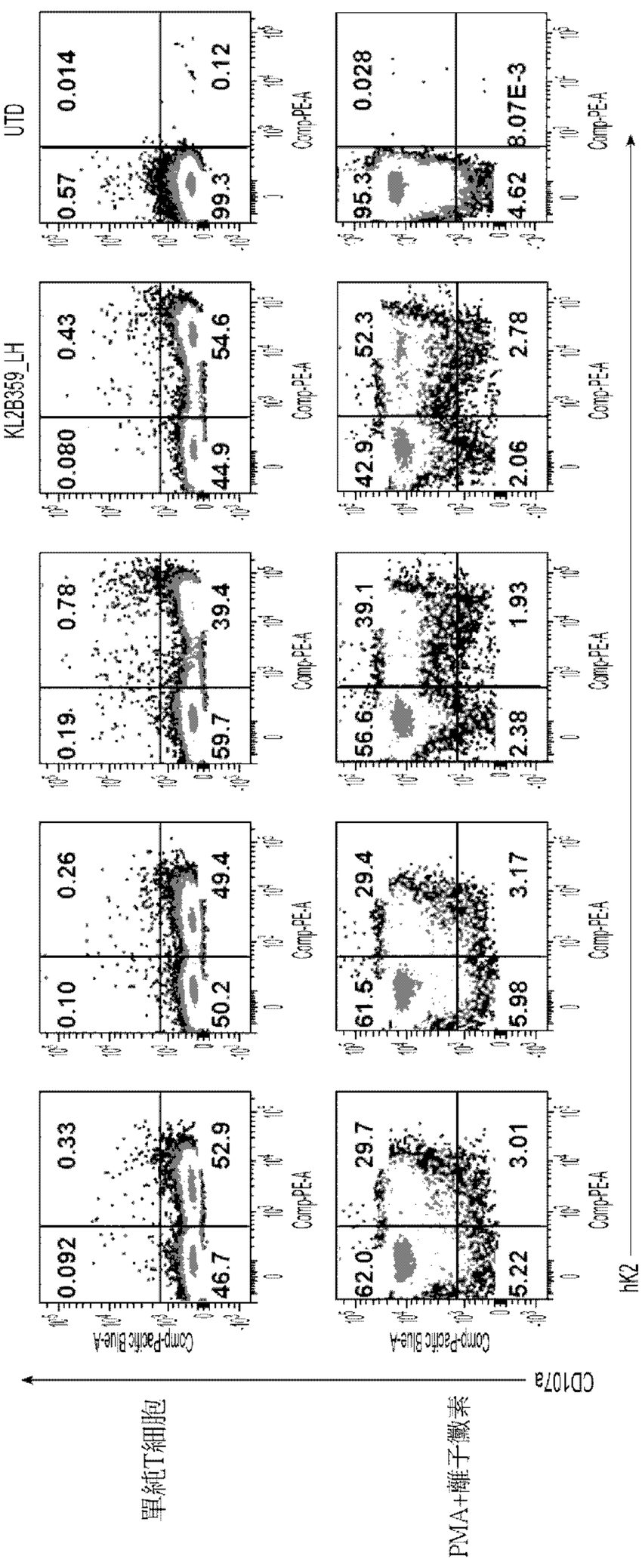
【圖13B】


KLK2B413 HL
KLK2B413 LH
KLK2B359 HL
KLK2B359 LH
UTD
IFN-γ (pg/ml)
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
LNCap.HK2
LNCap
C4-2B
22Rv1
DU145
無

【圖14】

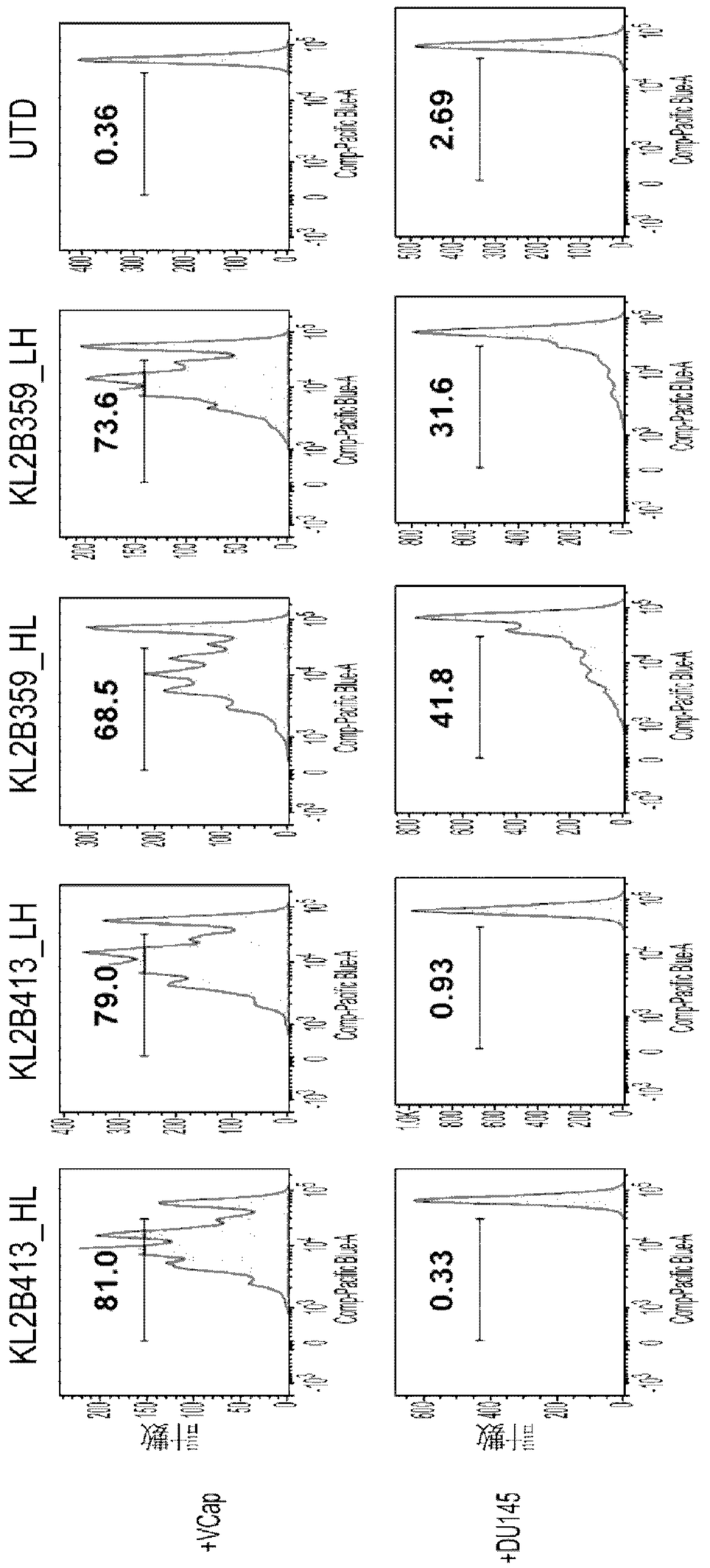

UTD
KL2B359_LH
KL2B359_HL
KL2B413_LH
KL2B413_HL
+VCap
+DU145
Comp-PE-A
Comp-Pacific Blue-A
0.80
0.041
99.1
0.069
1.28
0
98.6
0.10
0.26
24.5
48.3
27.0
0.59
1.25
45.8
52.4
0.46
18.3
63.9
17.4
0.91
0.76
62.2
36.2
1.88
21.6
49.6
26.9
0.39
0.37
48.4
50.9
2.59
22.0
45.7
29.7
0.37
0.44
44.6
54.6

接下頁

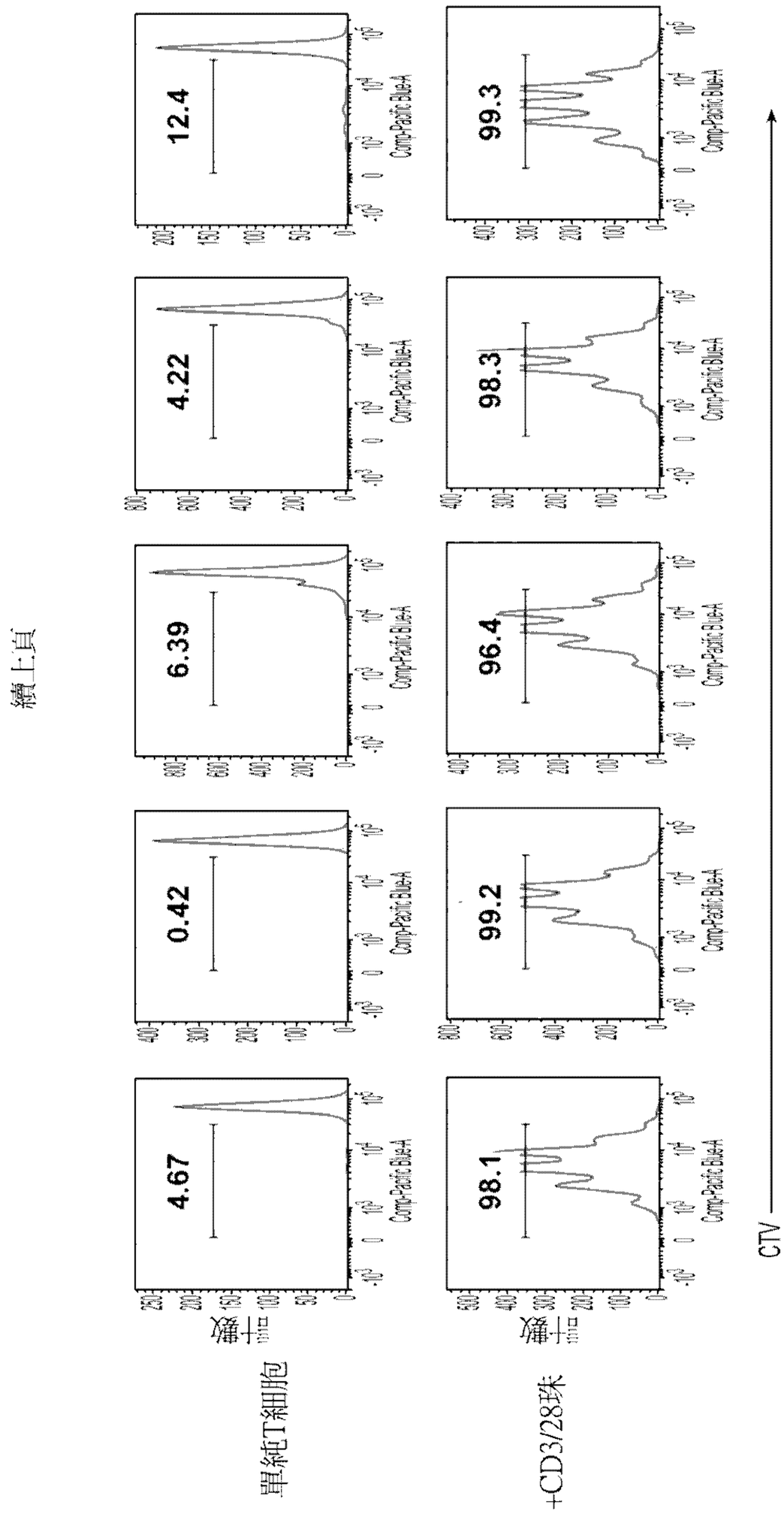

UTD
KL2B359_LH
0.57
0.014
99.3
0.12
95.3
0.028
4.62
8.07E-3
0.080
0.43
44.9
54.6
42.9
52.3
2.06
2.78
0.19
0.78
59.7
39.4
56.6
39.1
2.38
1.93
0.10
0.26
50.2
49.4
61.5
29.4
5.98
3.17
0.092
0.33
46.7
52.9
62.0
29.7
5.22
3.01
Comp-PE-A
Comp-Pacific Blue-A
hK2
CD107a
單純T細胞
PMA+離子黴素

續上頁

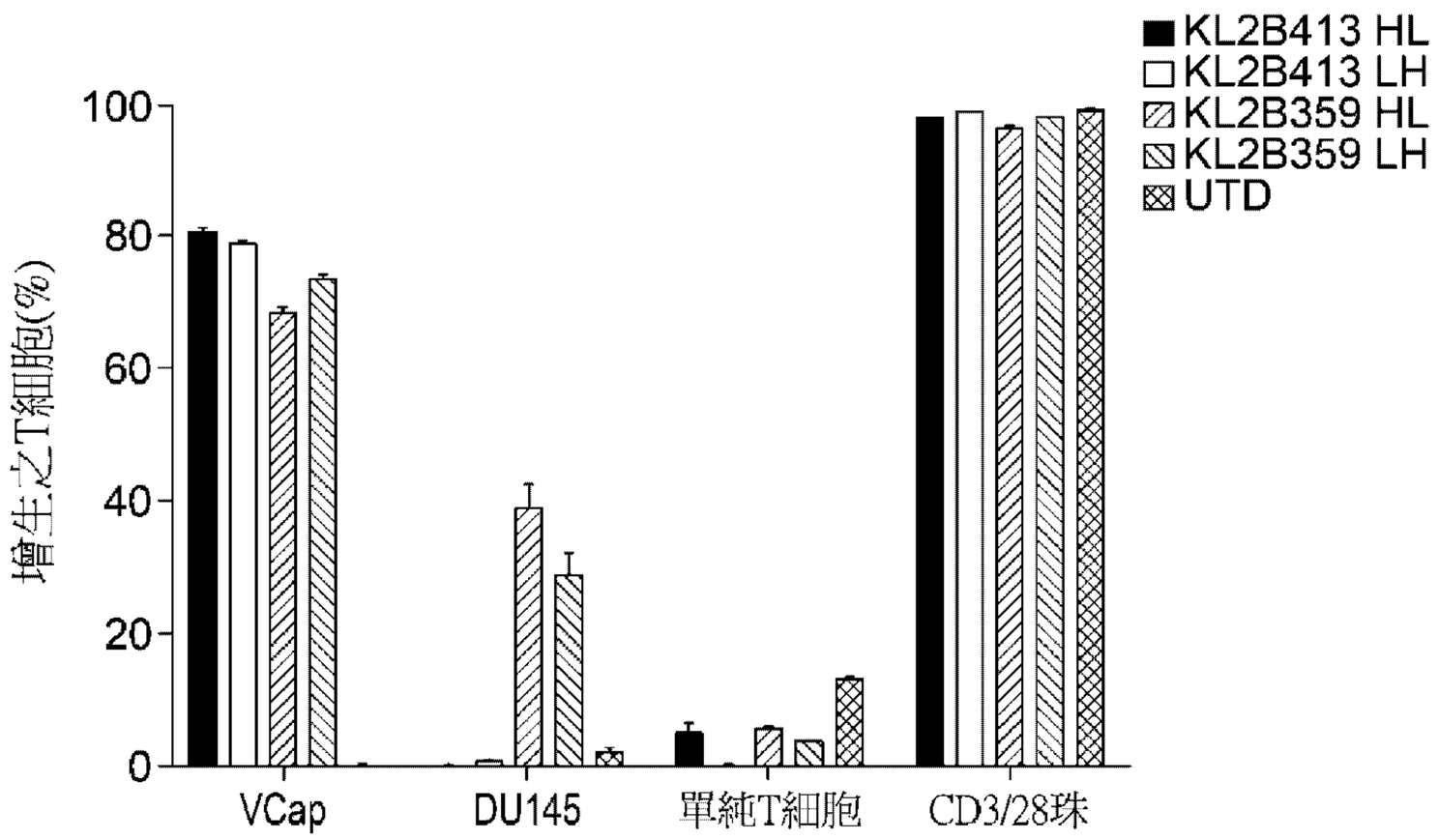
【圖15】


UTD
KL2B359_LH
KL2B359_HL
KL2B413_LH
KL2B413_HL
+VCap
+DU145
0.36
73.6
2.69
31.6
68.5
41.8
79.0
0.93
81.0
0.33
Comp-Pacific Blue-A
計數

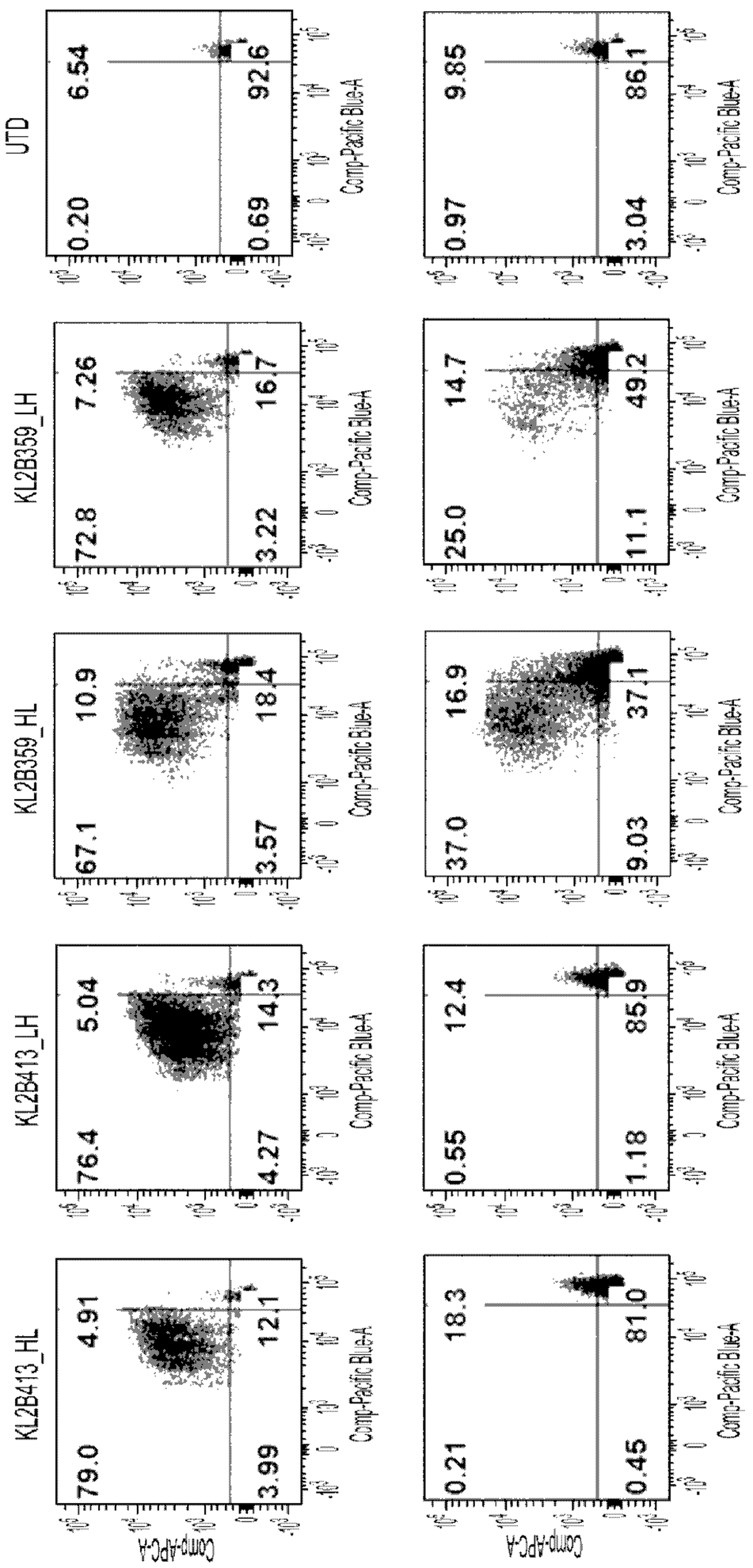
接下頁


12.4
99.3
4.22
98.3
6.39
96.4
0.42
99.2
4.67
98.1
Comp-Pacific Blue-A
計數
CTV
單純T細胞
+CD3/28珠

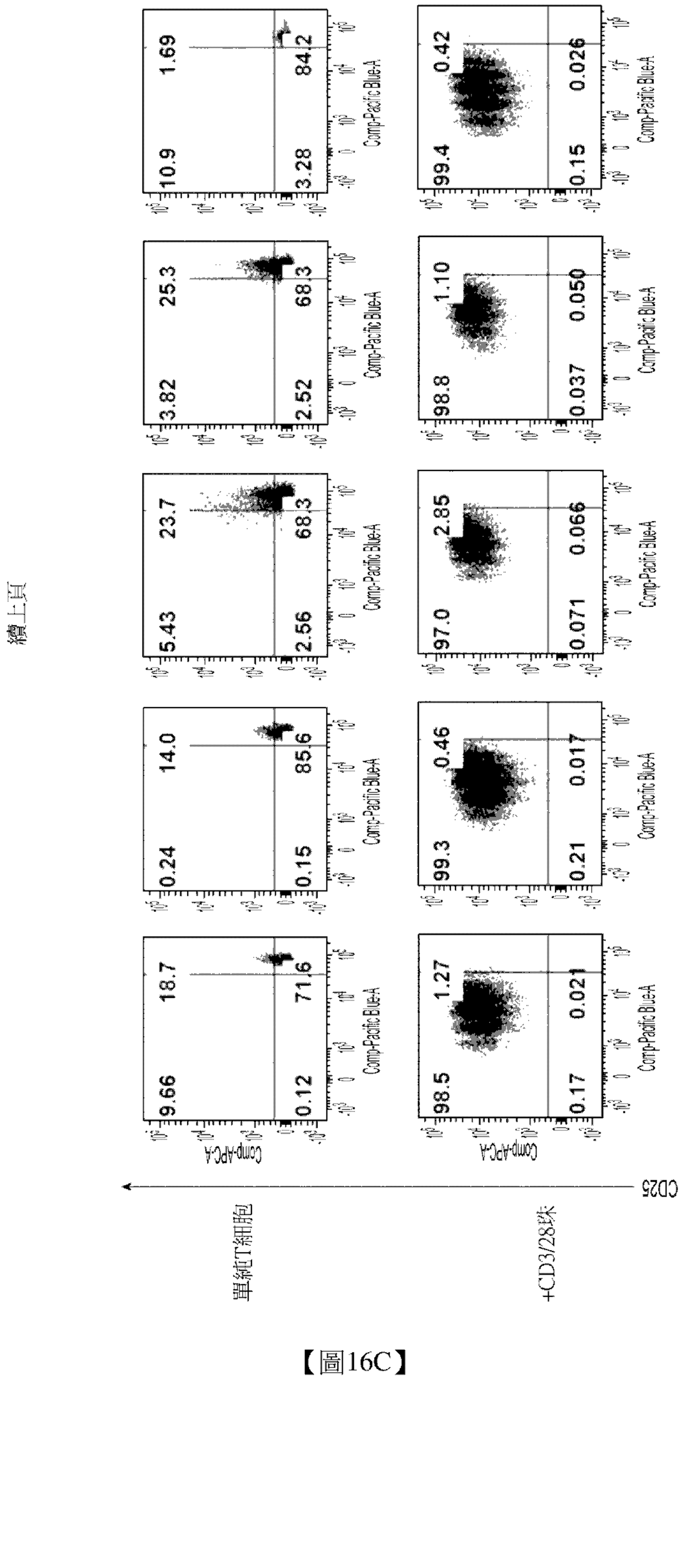
【圖16A】


KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
增生之T細胞(%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
單純T細胞
CD3/28珠

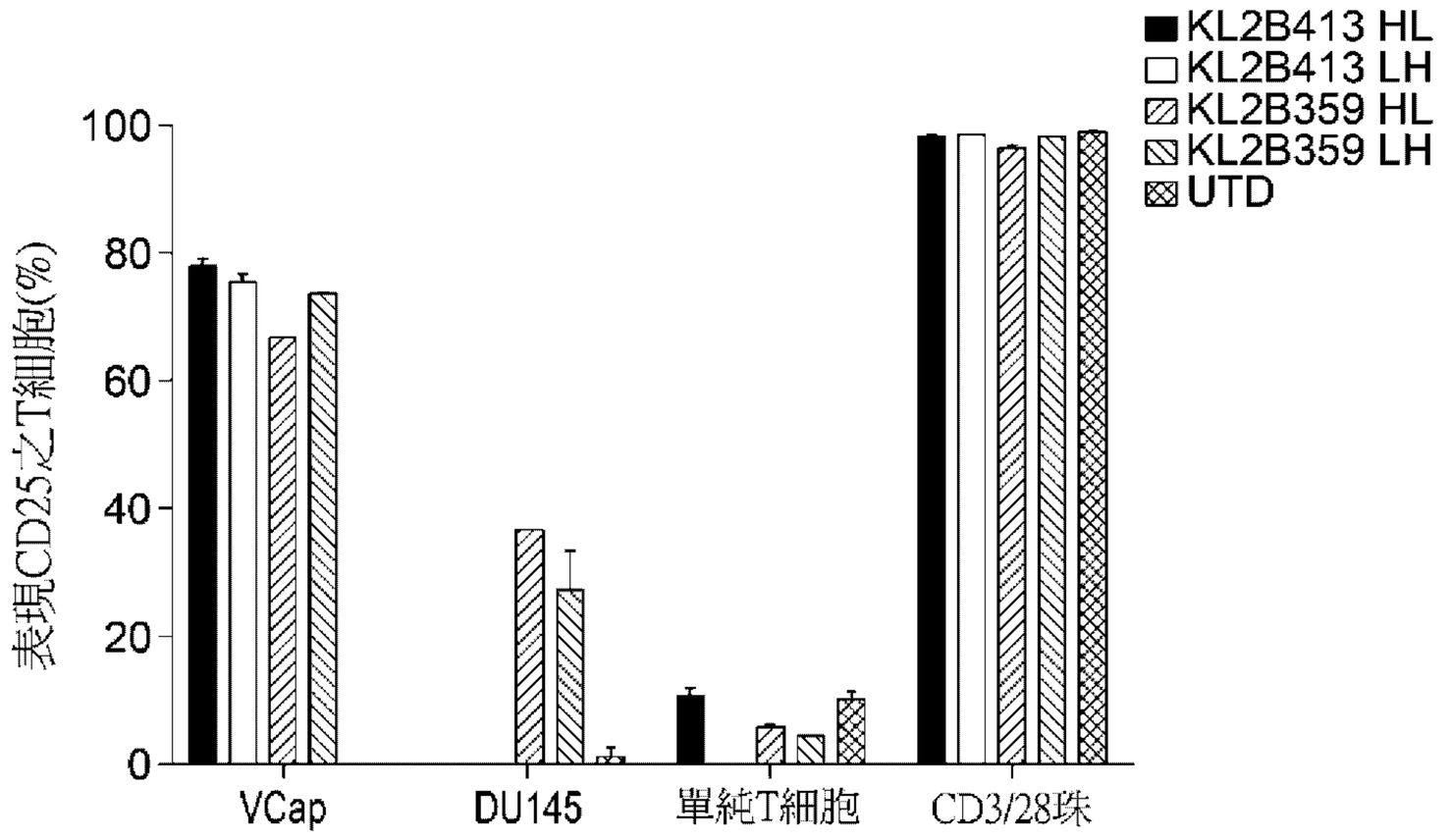
【圖16B】


UTD
KL2B359_LH
KL2B359_HL
KL2B413_LH
KL2B413_HL
0.20
6.54
92.6
0.69
0.97
9.85
86.1
3.04
72.8
7.26
16.7
3.22
25.0
14.7
49.2
11.1
67.1
10.9
18.4
3.57
37.0
16.9
37.1
9.03
76.4
5.04
14.3
4.27
0.55
12.4
85.9
1.18
79.0
4.91
12.1
3.99
0.21
18.3
81.0
0.45
Comp-Pacific Blue-A
Comp-APC-A
+VCap
+DU145

接下頁


CD25
Comp-APC-A
Comp-Pacific Blue-A
9.66
18.7
0.12
71.6
98.5
1.27
0.17
0.021
5.43
23.7
2.56
68.3
97.0
2.85
0.071
0.066
3.82
25.3
2.52
68.3
98.8
1.10
0.037
0.050
10.9
1.69
3.28
84.2
99.4
0.42
0.15
0.026
0.24
14.0
0.15
85.6
99.3
0.46
0.21
0.017
單純T細胞
+CD3/28珠
續上頁

【圖16C】


KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
表現CD25之T細胞(%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
單純T細胞
CD3/28珠

【圖16D】

```
           1                                                  45
mu11B6_VH  DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNR
hu11B6_VH  QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B357_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
KL2B358_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B359_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKR
KL2B360_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCF3 QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCG5 QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
       Aln :***************::*****:*:**************** **:

           46                                                 90
mu11B6_VH  LEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPED
hu11B6_VH  LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVD
KL2B357_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B358_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B359_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B360_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
      HCF3 LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
      HCG5 LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
       Aln ***:***********.******.::::******** *:*.***. *

           91                              117
mu11B6_VH  TATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
hu11B6_VH  TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B357_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B358_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B359_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B360_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCF3 TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCG5 TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
       Aln **.*:************************
```

SEQ ID NO: 345

VH共有序列

QVQLQESGPGLVKPS$X_1$TLSLTC$X_2$VSGNSITSDYAWNWIRQ$X_3$PGKGLE$WX_4$GYISYSGSTTY
NPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVT$X_5X_6$DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

X1係D或Q；
X2係A或T；
X3係P或F；
X4係I或M；
X5係A或P；或
X6係V或A。

【圖17A】

```
                1                                                  50
h11B6       VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B494     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B467     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B30      VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B413     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B53      VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL

                51                                                 100
h11B6       KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B494     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B467     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B30      KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B413     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B53      KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS

                101                                                150
h11B6       SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B494     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B467     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B30      SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B413     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B53      SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR

                151                                                200
h11B6       PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B494     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B467     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B30      PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B413     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B53      PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL

                201                                            244
H11B6       VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B494     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B467     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B30      VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B413     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B53      VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
```

【圖17B】

202118792

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗HK2嵌合抗原受體(CAR)

【英文發明名稱】　ANTI-HK2 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)

【中文】

本揭露提供特異性靶向人類血管舒緩素2 (hK2)之嵌合抗原受體(CAR)、及包含此類CAR之免疫反應性細胞，其等係用於治療癌症。

【英文】

The present disclosure provides for chimeric antigen receptors (CARs) that specifically target a human Kallikrein-2 (hK2), and immunoresponsive cells comprising such CARs, for the treatment of cancer.

【指定代表圖】圖1A至圖17B

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗HK2嵌合抗原受體(CAR)

【英文發明名稱】　ANTI-HK2 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)

序列表

【0001】　本申請案含有序列表，其已經以ASCII格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。該ASCII副本（建立於2020年6月30日）被命名為JBI6124WOPCT1_SL.txt且檔案大小為562,160位元組。

【技術領域】

【0002】　發明係關於靶向hK2之嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)，其包含靶向hK2之單鏈可變片段，並關於表現該等CAR之經工程改造的靶向hK2之免疫細胞。亦提供編碼該等CAR之核酸及表現載體、含有該等載體之重組細胞、及包含表現該等靶向hK2之CAR之該等經工程改造的免疫細胞之組成物。亦提供製造該等CAR、及經工程改造之免疫細胞的方法、及使用該等經工程改造之免疫細胞來治療包括癌症之病況的方法。

【先前技術】

【0003】　前列腺癌是男性第二常被診斷出的癌症及第六大癌症死亡原因，佔全世界男性新癌症病例總數的14% (903,500)及癌症死亡總數的6% (258,400)。前列腺癌從診斷到死亡的病程最能基於疾病程度、激素狀態、及可檢測的轉移存在與否分類為一系列臨床階段：局部疾病、輻射療法或手術後前列腺特異性抗原(PSA)水平上升且無可檢測的轉移、及在無去勢或去勢階段中

的臨床轉移。雖然手術、輻射、或這兩者之組合可能可以治癒患有局部性疾病的患者，但這些患者中有顯著比例病情會反覆發作，如由PSA水平上升所證實，其可能導致轉移的發展，尤其是在高危險群（轉變到該疾病之致命期）中。

【0004】　雄性激素去除療法(androgen depletion therapy, ADT)是具有通常可預測結果的標準治療：PSA減少，一段腫瘤沒有擴散的穩定期，接著是PSA上升及再生長為去勢抗性疾病。歷來，ADT已是轉移性前列腺癌病患的標準照護。

【0005】　血管舒緩素(kallikrein)相關肽酶2 (hK2, HK2)係一種類胰蛋白酶的酶，其表現係由雄性激素受體(AR)驅動且對於前列腺組織及前列腺癌具有特異性。hK2係由跨膜蛋白酶、絲胺酸2 (TMPRSS2)活化並分泌至前列腺導管中，且在其中起始切斷精囊凝固蛋白（semenogelin，精液中之胞外基質）之級聯反應以增強精子活力。hK2表現限於前列腺及前列腺癌組織，然而近來已顯示在以類固醇激素適當活化AR路徑後，可在乳癌細胞系及原始患者樣本中檢測到hK2（美國專利公開案第2018/0326102號）。類似於PSA，當前列腺之高度結構化組織因肥大或惡性轉變而受損時，會發生無催化活性(catalytically inactive)之hK2逆行釋放至血液中。

【0006】　T細胞療法利用已進行基因修飾之經單離T細胞，以增強彼等對於特定腫瘤相關聯抗原之特異性。基因修飾可涉及嵌合抗原受體(CAR)或外源性T細胞受體之表現，以在T細胞上提供新的抗原特異性。表現嵌合抗原受體之T細胞（CAR-T細胞）可誘發腫瘤免疫反應性。需要更好的利用CAR-T細胞之癌症療法。

【發明內容】

【0007】　本文中所揭示者係嵌合抗原受體(CAR)（例如靶向人類血管舒緩素2 (hK2)之CAR）、包含該等CAR之細胞、編碼該等CAR之載體（例如重組表現載體）、及編碼該等CAR之核酸分子、製造該等CAR、組成物、多肽、蛋白質、核酸、宿主細胞、細胞群之方法、及使用所揭示之CAR來治療病症（例如癌症）的方法。

【0008】　在一個態樣中，提供一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含：

(a)包含特異性結合至人類血管舒緩素 2 (hK2)抗原之 scFv 的胞外域、

(b)跨膜域、及

(c)視情況包含至少一個共刺激域之胞內信號傳導域。

【0009】　在一些實施例中，CAR進一步包含

(d) CD8a 鉸鏈區，

其中該跨膜域包含 CD8a 跨膜區(CD8a-TM)多肽；且

其中該胞內信號傳導域包含含有 TNF 受體超家族成員 9 (CD137)組分之共刺激域及含有 T 細胞表面醣蛋白 CD3ζ 鏈(CD3z)組分之初級信號傳導域。

【0010】　在一些實施例中，該CD8a鉸鏈區包含與SEQ ID NO: 25、269、270、271、或272至少90%同一的胺基酸序列；

該跨膜域包含與 SEQ ID NO: 26 至少 90%同一的胺基酸序列；且/或

該胞內信號傳導域包含具有與 SEQ ID NO: 27 至少 90%同一的胺基酸序列之共刺激域、及具有與 SEQ ID NO: 28 至少 90%同一的胺基酸序列之初級信號傳導域。

【0011】　在另一態樣中，提供一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3，

其中胞外抗原結合域結合 hK2 抗原。

【0012】　在另一態樣中，提供一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3，

其中胞外抗原結合域結合 hK2 抗原。

【0013】　在一些實施例中，胞外抗原結合域進一步包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0014】　在另一態樣中，提供一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

包含選自 SEQ ID NO: 1、2、3、74、75、147、148、149、150、151、152、及 318 之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；及/或

包含選自 SEQ ID NO: 4、5、6、76、77、140、141、142、143、144、145、146、及 317 之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)；

其中該胞外抗原結合域結合該人類血管舒緩素 2 (hK2)抗原。

【0015】　在一些實施例中，胞外抗原結合域包含：

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0016】　在一些實施例中，胞外抗原結合域包含單鏈可變片段(single-chain variable fragment, scFv)。在一些實施例中，scFv包含在輕鏈可變區(VL)與重鏈可變區(VH)之間的連接子多肽(linker polypeptide)。在一些實施例中，連接子多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一些實施例中，scFv包含選自由SEQ ID NO: 8至23、169至184、及340至343所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，胞外抗原結合域包含信號多肽。在一些實施例中，信號多肽包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【0017】　在一些實施例中，胞內信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的多肽組分：TNF受體超家族成員9 (CD137)組分、T細胞表面醣蛋白CD3ζ鏈(CD3z)組分、分化簇(CD27)組分、分化簇超家族成員組分、及其組合。在一些實施例中，CD137組分包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一些實施例中，CD3z組分包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列。在一些實施例中，胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列。在一些實施例中，跨膜域包含CD8a跨膜區(CD8a-TM)多肽。在一些實施例中，CD8a-TM多肽包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列。

【0018】　在各種實施例中，CAR進一步包含將跨膜域連接至胞外抗原結合域之鉸鏈區。在一些實施例中，鉸鏈區係CD8a鉸鏈區。在一些實施例中，CD8a鉸鏈區包含SEQ ID NO: 25、269、270、271、或272之胺基酸序列。在一些實施例中，胞外抗原結合域包含選自由SEQ ID NO: 29至44、78至81、221至236、及273至308所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，CAR包含選自由SEQ ID NO: 46至61、82至85、及205至220所組成之群組的胺基酸序列。

【0019】　在另一態樣中，提供一種表現任何上述CAR之經單離淋巴球。在一些實施例中，淋巴球係T淋巴球。在一些實施例中，淋巴球係自然殺手(NK)細胞。

【0020】　亦提供一種編碼任何上述CAR之經單離核酸分子。亦提供一種包含該核酸分子之載體。此外，亦提供一種表現該核酸分子之細胞。

【0021】　進一步提供一種醫藥組成物，其包含有效量的任何上述淋巴球及醫藥上可接受之賦形劑。

【0022】 a)在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療方法中的CAR。

【0023】 在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療方法中的淋巴球。

【0024】 在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療方法中的組成物（例如，醫藥組成物）。

【0025】 在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療癌症之方法中的CAR。

【0026】 在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療癌症之方法中的淋巴球。

【0027】 在一個態樣中，本揭露提供一種根據本揭露之用於治療癌症之方法中的組成物（例如，醫藥組成物）。

【0028】 在一個實施例中，癌症係前列腺癌。

【0029】 在一些實施例中，癌症係表現雄性激素受體(AR)之乳癌。

【0030】 在另一態樣中，提供一種治療患有癌症之對象的方法。該方法包含向有需要之對象投予治療有效量的任何上述淋巴球，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。在一些實施例中，癌症係前列腺癌。在一些實施例中，癌症係表現雄性激素受體(AR)之乳癌。

【0031】 在一個態樣中，提供一種靶向殺滅癌細胞之方法，該方法包含使該癌細胞接觸任何上述淋巴球，藉此該淋巴球誘發該癌細胞之殺滅。在一些實施例中，癌細胞係前列腺癌細胞。在一些實施例中，癌症係表現雄性激素受體(AR)之乳癌。

【0032】　在另一態樣中，提供一種檢測對象中癌症之存在的方法，其包含：

(a)使獲自該對象之細胞樣本接觸任何上述 CAR，藉以形成 CAR-細胞複合物；及

(b)檢測該複合物，其中檢測到該複合物係代表該對象中存在癌症。

【圖式簡單說明】

【0033】　前述內容由下列例示實施例之更具體描述將顯而易見，如附圖所示。

【0034】　本專利申請文件含有至少一個以彩色製成之圖式。具有彩圖之本專利申請文件的副本將由專利局依要求並支付必要的費用後提供。

〔**圖1A**〕至〔**圖1C**〕顯示hK2 CAR在人類T細胞上之建構及表現。**圖1A**顯示hK2 CAR建構體之示意圖；TM：跨膜。**圖1B**及**圖1C**顯示T細胞表面上之hK2 CAR表現。將初級人類T細胞在沒有mRNA之情況下（模擬物，MOCK）、或在有表現hK2 scFv CAR或不相關對照CAR之10 μg mRNA之情況下進行電穿孔。電穿孔後24小時，在用2 μg/ml生物素化L-蛋白及鏈黴親和素接合PE（**圖1B**）、或生物素化hK2 (1 μg/ml)及鏈黴親和素接合PE（**圖1C**）染色後，藉由流動式細胞測量術測量CAR表面表現。

〔**圖2**〕顯示在20小時基於流動式之檢定中在指定之效應細胞對目標細胞(E/T)比下，CAR-T細胞對於表現hK2之腫瘤細胞的細胞毒性。暫時轉染後24小時，將目標細胞（Vcap及DU145）用Cell Trace Violet (CTV)螢光染料標示，然後與hK2 CAR-T細胞共培養。模擬物T細胞作為陰性效應細胞對照組。殺滅百分比

係共培養物中剩餘之活（活力染料呈陰性）目標（CTV呈陽性）細胞的絕對數目相對於沒有與CAR-T細胞培養之活目標細胞的數目之比率。

〔**圖3A**〕至〔**圖3B**〕顯示即時hK2特異性CAR-T細胞介導之細胞毒性。在不同E:T比下與模擬物、10 μg mRNA電穿孔（轉染後24小時）hK2 11B6 CAR LH、或對照CAR-T細胞培養大約72小時後，目標細胞（**圖3A**）VCap (5E4)及（**圖3B**）DU145 (5E3)之標準化細胞指數(CI)圖。在單獨接種時，目標細胞會貼附在盤上並增生，從而增加CI讀數。當將T細胞添加至目標細胞時，hK2 CAR-T細胞及對照CAR-T細胞會造成hK2 (+) VCap細胞溶解及隨後之CI漸進式減少（在5:1至0.156:1之E/T比下）。添加效應細胞後之CI值減少反映出目標細胞之活力損失。亦執行使用hK2(-) DU145目標細胞之平行實驗，如（**圖3B**）所示；在此實驗中所測試之E:T比下，hK2及對照CAR T細胞在添加後不會減少CI，顯示無細胞溶解活性。Y軸係由RTCA軟體所產生之標準化CI並即時顯示。X軸係以小時計之細胞培養及處理時間。繪製CI之平均值±標準偏差。

〔**圖4**〕顯示經抗原刺激CAR-T細胞之Th1細胞介素干擾素-γ (IFN-γ)生產。上清液係收集自大約70小時共培養(VCap#5E4, DU145#5E3)之基於xCELLigence的殺滅檢定（請參見**圖3A**至**圖3B**）。hK2 CAR LH T細胞及對照CAR修飾T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養期間會分泌IFN-γ，但在與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。顯示來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度±標準偏差(pg/ml)。

〔**圖5A**〕至〔**圖5B**〕顯示在JNL報導子檢定中針對抗原依賴性活性(antigen-dependent activity)評估11B6熱穩定化scFv CAR殖株。**圖5A**顯示將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用各種hK2 CAR建構體轉導。表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判

定。**圖5B**顯示CAR建構體與其同源(cognate)細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。將含有所指示CAR殖株之JNL細胞及未經轉導之JNL細胞(UTD)與目標細胞系（VCap或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將殖株視為具有活性。

〔**圖6**〕顯示T細胞表面上之hK2 CAR表現。將初級人類T細胞用11B6熱穩定化且基於親本scFv之CAR慢病毒（感染倍數(multiplicity of infection, MOI)：3）轉導，並在轉導後14天藉由生物素化hK2 (1 μg/ml)接著鏈黴親和素接合PE來判定CAR表現。

〔**圖7A**〕至〔**圖7B**〕顯示在即時IncuCyte殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性評估11B6熱穩定化scFv CAR-T細胞。將熱穩定化hK2 CAR-T細胞及親本11B6 CAR-T與VCaP細胞（**圖7A**）及PC3細胞（**圖7B**）共培養88小時。效應細胞對目標細胞(E/T)比係基於CAR表現數據（參見**圖6**）計算。穩定表現紅色核染料之目標細胞係藉由IncuCyte成像系統以即時方式測量。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

〔**圖7C**〕顯示在評估抗原依賴性細胞毒性之即時IncuCyte殺滅檢定中，在1:1或0.5:1之效應細胞：目標細胞比下，由經CAR1-10或親本11B6_HL或11B6_LH轉導之T細胞所致之hK2陽性VCaP細胞的腫瘤細胞生長抑制百分比。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

〔**圖7D**〕顯示在評估抗原依賴性細胞毒性之即時IncuCyte殺滅檢定中，在1:1之效應細胞：目標細胞比下，由經CAR1-10或親本11B6_HL或11B6_LH轉導之T

細胞所致之PC3細胞的腫瘤細胞生長抑制百分比。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

〔**圖7E**〕顯示在評估抗原依賴性細胞毒性之即時IncuCyte殺滅檢定中，由經CAR17（圖中之B413HL）、CAR18（圖中之B413LH）、CAR19（圖中之B359HL）、及CAR20（圖中之B359LH）轉導之CAR-T細胞所致之hK2陽性VCaP細胞的腫瘤細胞生長抑制百分比。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

〔**圖7F**〕顯示在評估抗原依賴性細胞毒性之即時IncuCyte殺滅檢定中，由經CAR17（圖中之B413HL）、CAR18（圖中之B413LH）、CAR19（圖中之B359HL）、及CAR20（圖中之B359LH）轉導之CAR-T細胞所致之hK2陰性DU145細胞的腫瘤細胞生長抑制百分比。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

〔**圖8**〕顯示hK2 lenti-CAR-T細胞所致之細胞介素釋放。使用13-plex Milliplex人類高敏感性T細胞套組(HSTCMAG28SPMX13)，分析自hK2 CAR-T細胞與VCap細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物收集的上清液。hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養的期間分泌細胞介素，但未經轉導之T細胞(UTD)則僅分泌極少量。顯示來自二重複培養物之平均細胞介素濃度±標準偏差(pg/ml)。

〔**圖9**〕顯示hK2 lenti-CAR-T細胞所致之IFN-γ釋放。自hK2 CAR-T細胞與VCap、DU145（5E4細胞）細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物收集的上清液。hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養期間會分泌IFN-γ，但與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。顯示來自二重複

培養物之平均IFN-γ濃度±標準偏差(pg/ml)。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。

〔**圖10A**〕至〔**圖10E**〕顯示來自hK2 CAR-T細胞增生檢定之結果。（**圖10A**、**圖10C**）將hK2 CAR及未經轉導(UTD)之T細胞用CellTrace Violet (CTV; 5 μM)標示，並與hK2 (+) VCap及hK2 (-) DU145細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR+T細胞的頻率。（**圖10B**、**圖10D**）經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。**圖10E**中之數據顯示在與VCap細胞共培養5天後，hK2 CAR+ T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。經不同CAR建構體工程改造之T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR+ T細胞計數。CAR+ T細胞計數基於來自三次技術重複之平均絕對細胞計數+/- SEM。

〔**圖11A**〕至〔**圖11B**〕顯示使用生物素標示之hK2蛋白來判定初級T細胞上之hK2 CAR表現水平的檢定結果。**圖11A**係hK2 CAR建構體之示意圖；TM：跨膜。在**圖11B**中，將初級人類T細胞用新穎的基於hK2 scFv之KL2B413 HL&LH及再人源化(rehumanized)之11B6 KL2B359 HL&LH CARS慢病毒(MOI 3)轉導，並在轉導後14天藉由生物素化hK2 (1ug/ml)接著鏈黴親和素接合PE來判定CAR表現。**圖11B**提供hK2 CAR + T細胞之百分比（陽性%）的彙總，此係藉由所分析之新穎KL2B413 HL&LH及再人源化之11B6 KL2B359 HL&LH CARS檢測。如所示，不同之殖株具有不同之CAR表現水平，範圍在45.1%至59.9%。將所有CAR T細胞標準化至相等CAR+ T細胞以進行後續功能性檢定。

〔**圖12A**〕至〔**圖12B**〕顯示新穎hK2 KL2B413及再人源化之11B6 CAR殖株在JNL報導子檢定中針對抗原依賴性活性之評估結果。在**圖12A**中，將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用各種hK2 CAR建構體轉導。表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判定。針對所選殖株確認經轉導JNL細胞中之CAR表現，其中在再人源化之11B6 KL2B359 CAR上有46至50%的細胞表現而在KL2B413 CAR上有73.7至96%的細胞。**圖12B**中所示之數據指示hK2 CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。將含有所指示CAR殖株之JNL細胞及JNL細胞(UTD)與目標細胞系（VCap、LNCap/Hk2、LNCap、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將殖株視為具有活性。針對新穎KL2B413及再人源化之11B6 HL&LH CAR未發現抗原依賴性活化。

〔**圖13A**〕至〔**圖13B**〕顯示HK2 CAR-T細胞在即時IncuCyte殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性之評估結果。將HK2 CAR-T細胞與HK2+ VCaP細胞（**圖13A**）及HK2- DU145細胞（**圖13B**）共培養96小時。效應細胞對目標細胞(ET)比係基於CAR表現數據（**圖11B**）計算。穩定表現紅色核染料之目標細胞係藉由IncuCyte成像系統以即時方式測量。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)

〔**圖14**〕繪示顯示經抗原刺激CAR-T細胞之Th1細胞介素IFN-γ生產的數據。由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ對於發揮腫瘤免疫監控(immune surveillance)而言非常重要，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。為了判

定經hK2 CAR修飾之人類T細胞是否能夠辨識hK2 (+)腫瘤細胞並由其活化，將含有所指示CAR殖株之初級T細胞及對照未經轉導之T細胞(UTD)與目標細胞系（LNCap/Hk2、LNCap、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，並收集上清液以進行IFN-g濃度測量。如所示，經hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之LNCap/hK2細胞共培養期間會分泌IFN-γ，甚至與表現極低Hk2之C4-2B及LNCap細胞共培養期間也會，但與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。未揭示之對照CAR由於遠比hK2高之抗原表現水平而會分泌更為高量的IFN-γ。顯示來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度± SD (pg/ml)。

〔**圖15**〕顯示CD107a去顆粒(degranulation)檢定評估hK2 CAR T細胞之抗腫瘤活性的結果。將目標細胞($5 \times 10^4$)與相同數目之效應細胞在96孔盤中以每孔0.1 ml共培養。對照孔含有單純T細胞。除了1 µl/樣本的莫能菌素(monensin, BD Biosciences)外再添加抗CD107a（每孔5 µl），然後在37℃下培養4小時。將細胞用PBS洗滌兩次，針對hK2 CAR、CD3、及CD8表現對細胞進行染色，然後在流動式細胞儀BD Fortessa上進行分析。如所示，Vcap細胞上存在hK2抗原導致CD107A+ hK2 CAR(+) T細胞增加，但hK2 CAR(-)及UTD T細胞則不會增加（以流動式細胞測量術測量），而在單純CAR T細胞（未經腫瘤細胞刺激）中僅見到背景染色(<2%)。佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)結合離子黴素（ionomycin，eBioscience™細胞刺激混合物；500X）在此4小時細胞培養模型中是CD107a細胞表面表現之一致誘發劑，其用作為陽性對照組。結果係針對代表性捐贈者T細胞顯示，且可在多位捐贈者中再現。

〔**圖16A**〕至〔**圖16D**〕顯示hK2 CAR T細胞增生檢定的結果。hK2 CAR及未經轉導(UTD)之T細胞係用CellTrace Violet (CTV; 5uM)標示，並與HK2 (+) VCap及HK2 (-) DU145細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR+T細胞的頻率。藉由對CD3+ T細胞進行閘控，如**圖16A**至**圖16B**中所示，hK2(+) Vcap細胞而非hK2(-) DU145細胞會促進所有經CAR建構體工程改造之T細胞增生及活化標記CD25之上調，如**圖16C**至**圖16D**中所示。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。未經任何刺激之單純T細胞不會增生，而經CD3/28珠刺激之T細胞則顯示相等之增生模式。如所示，在與VCap細胞共培養5天後，hK2 CAR+ T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。經不同CAR建構體工程改造之T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR+ T細胞計數。基於來自重複之平均絕對細胞計數+/- SEM的增生T細胞及表現CD25之T細胞的百分比之彙總係顯示於**圖16B**及**圖16D**中。

〔**圖17A**〕顯示mu11B6、hu11B6、KL2B357、KL2B358、KL2B359、KL2B360、HCF3、及HCG5之VH域的序列比對。圖17A以出現順序分別揭示SEQ ID NO 317、5、140、141、77、140、6、4、及345。**圖17B**顯示定位至hK2抗原之序列上的受保護區段，以視覺化透過HDX-MS識別之hK2抗體的結合表位。圖17B以出現順序分別揭示SEQ ID NO 351、351、351、351、351、及351。

【實施方式】

【0035】　例示實施例說明如下。

【0036】　本揭露提供靶向人類血管舒緩素2 (hK2)之嵌合抗原受體(CAR)、包含此類CAR之細胞、及使用本文所述之CAR來治療癌症（例如，前列腺癌或表現AR之乳癌）的方法。

【0037】　本發明之CAR對於hK2具有抗原特異性。如本文中所使用，片語「具有抗原特異性(have antigen specificity)」及「誘發抗原特異性反應(elicit antigen-specific response)」意指CAR可與抗原特異性結合並免疫辨識該抗原，使得該CAR與hK2抗原之結合誘發免疫反應。測試CAR之抗原特異性及辨識目標細胞之能力的方法在所屬技術領域中係已知的。

【0038】　本揭露亦提供相關核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群、抗體或其抗原結合部分、及與本發明之CAR相關之醫藥組成物。

【0039】　以下參照實例並僅出於說明之目的描述本發明之數個態樣。應理解的是，闡述許多具體細節、關係、及方法以提供對本發明之完整理解。然而，所屬技術領域中具有通常知識者將輕易瞭解到，本發明可在沒有一或多個具體細節之情況下實踐，或用其他方法、規程、試劑、細胞系、及動物來實踐。本發明不受限於所說明之動作或事件的順序，因為一些動作可能以不同順序發生且/或與其他動作或事件同時發生。此外，並非所有說明之動作、步驟、或事件都是實施根據本發明之方法所需的。許多本文中所描述或參考之技術及程序係所屬技術領域中具有通常知識者充分理解並使用習知方法普遍採用的。

【0040】　除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術用語、符號、及其他科學用語或術語係意欲具有與本發明有關之技術領域中具有通常知識者所

共同理解之意義。在一些情況下，出於清晰及/或易於參考之目的，本文中定義具有共同理解之意義的用語，且本文中包括此類定義不一定要被解讀為表示與所屬技術領域中所通常理解的有實質差異。將進一步理解的是，諸如在常用字典中定義的用語應被解釋為具有與其在相關技術領域的背景中及/或如本文中另外定義之意義一致的意義。

【0041】　當呈現清單時，除非另有陳述，否則應理解該清單之各個別元件及該清單之每種組合皆係分開的實施例。舉例而言，呈現為「A、B、或C」的實施例清單將解讀為包括實施例「A」、「B」、「C」、「A或B」、「A或C」、「B或C」、或「A、B、或C」。

## 定義

【0042】　於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非內文另有明確說明，否則單數形式的「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱。因此，例如對於「一細胞(a cell)」之指稱包括兩或更多個細胞之組合與類似者。

【0043】　連接詞「包含(comprising)」、「基本上由…組成(consisting essentially of)」、及「由…組成(consisting of)」意欲意味著彼等在專利語言中一般公認的意義；亦即，(i)「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵在於(characterized by)」同義，係包括式或開放式，且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；(ii)「由…組成」排除請求項中未指明的任何元件、步驟、或成分；且(iii)「基本上由…組成」將請求項的範疇限制在所指明的材料或步驟「及不實質影響（所請發明的）（多個）基本及

新穎特徵者」。以片語「包含」（或其均等詞）描述的實施例亦提供以「由…組成」及「基本上由…組成」所獨立描述之實施例。

【0044】　「活化(activation)」或「刺激(stimulation)」或「經活化(activated)」或「經刺激(stimulated)」係指誘發細胞之生物狀態的變化，從而導致活化標記之表現、細胞介素生產、目標細胞之增生或介導目標細胞之細胞毒性。細胞可藉由初級刺激信號活化。共刺激信號可放大初級信號之幅度並抑制初始刺激後之細胞死亡，從而導致更持久之活化狀態及因而更高之細胞毒性能力。「共刺激信號(co-stimulatory signal)」係指在與初級信號（諸如TCR/CD3連接）結合時會導致T細胞及/或NK細胞增生及/或關鍵分子之上調或下調的信號。

【0045】　「抗原結合片段(antigen binding fragment)」或「抗原結合域(antigen binding domain)」係指蛋白質結合抗原之部分。抗原結合片段可係合成的、可酶促獲得的、或經基因工程改造之多肽，且包括免疫球蛋白結合抗原之部分，諸如VH、VL、VH及VL、Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fd、及Fv片段、由一個VH域或一個VL域所組成之域抗體(dAb)、鯊可變IgNAR域(shark variable IgNAR domain)、駱駝化VH域(camelized VH domain)、VHH域、由模擬抗體之CDR（諸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2、及/或HCDR3、及LCDR1、LCDR2、及/或LCDR3）的胺基酸殘基所組成之最小識別單元、結合抗原之替代支架、及包含該等抗原結合片段之多特異性蛋白質。抗原結合片段（諸如VH及VL）可經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中VH/VL域可進行分子內配對，或者在VH及VL域係由分開之單鏈表現的情況下可進行分子間配對，以形成單價抗原結合域，諸如單鏈Fv (scFv)或雙鏈抗體

(diabody)。抗原結合片段亦可偶聯至可為單特異性或多特異性的其他抗體、蛋白質、抗原結合片段、或替代支架，以工程改造雙特異性及多特異性蛋白質。

【0046】 「癌症(cancer)」係指一群廣泛的各種疾病，其特徵在於身體中異常細胞的不受控制生長。未經調節之細胞分裂及生長導致侵犯鄰近組織的惡性腫瘤形成且亦可經由淋巴系統或血流轉移至身體的遠距部分。「癌症(cancer)」或「癌症組織(cancer tissue)」可包括腫瘤。

【0047】 「全長抗體(full length antibody)」包含藉由雙硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)以及其多聚體（例如IgM）。各重鏈包含重鏈可變域(VH)及重鏈恆定域，重鏈恆定域包含CH1次結構域、鉸鏈次結構域、CH2次結構域、及CH3次結構域。各輕鏈包含輕鏈可變域(VL)及輕鏈恆定域(CL)。VH及VL可進一步細分成散佈於架構區(FR)的多個高變區，其被稱為互補決定區(CDR)。各VH及VL係由三個CDR及四個FR區段構成，按照下列順序從胺基至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及FR4。

【0048】 「人類抗體(human antibody)」係指經最佳化以在投予至人類對象時具有最小免疫反應之抗體。人類抗體之可變區係衍生自人類免疫球蛋白序列。若人類抗體含有恆定區或恆定區的一部分，則該恆定區亦衍生自人類免疫球蛋白序列。如果該人類抗體的可變區係得自使用人類生殖系免疫球蛋白或重排(rearranged)免疫球蛋白基因的系統，則人類抗體包含「衍生自(derived from)」人源序列的重及輕鏈可變區。此等例示性系統係經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫(gene library)、及基因轉殖非人類動物（諸如帶有人類免疫球蛋白基因位點的小鼠或大鼠）。當相較於人類中表現之免疫球蛋白時，「人類抗體」一般含有胺基酸差異，這是由於用於獲得人類抗體及人類免疫球

蛋白基因位點之系統之間的差異、引入體細胞突變或向架構或CDR或兩者中刻意引入取代。一般而言，「人類抗體」在胺基酸序列上與由人類生殖系免疫球蛋白或重排免疫球蛋白基因所編碼的胺基酸序列具有至少約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性。在一些情況下，「人類抗體(human antibody)」可含有自人類架構序列分析導出的共有架構序列，例如在Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86中所述，或併入經展示在噬菌體上之人類免疫球蛋白基因庫的合成HCDR3，例如在Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96及國際專利公開號WO2009/085462中所述。至少一種CDR係衍生自非人類物種的抗體不包括在「人類抗體」的定義中。

【0049】 「人源化抗體(humanized antibody)」係指至少一個CDR係衍生自非人類物種且至少一個架構係衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體。人源化抗體可在架構中包括取代，所以該等架構可能不是所表現人類免疫球蛋白或人類免疫球蛋白生殖系基因序列的確切複製物。

【0050】 「經單離(isolated)」係指已自產出該分子的系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均質分子族群（諸如合成多核苷酸或多肽）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「經單離」係指實質上不含其他細胞材料及/或化學物之分子，且涵蓋經單離成更高純度之分子，諸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%純度。

【0051】 「調節(modulate)」係指當相較於由對照組或媒劑介導之反應時，測試分子介導增強或減少反應（即，下游效應）之能力增強或降低。

【0052】 「自然殺手細胞(natural killer cell)」及「NK細胞(NK cell)」在本文中係可互換且同義地使用。NK細胞係指具有$CD16^+$ $CD56^+$及/或$CD57^+$ $TCR^-$表型之分化淋巴球。NK細胞之特徵在於其能夠結合並藉由活化特定溶細胞酶來殺滅無法表現「自體(self)」MHC/HLA抗原之細胞、能夠殺滅腫瘤細胞或其他表現NK活化受體之配體的病變細胞、及能夠釋放刺激或抑制免疫反應之蛋白質分子（稱為細胞介素）。

【0053】 「特異性結合(specifically binds/secific binding/specifically binding)」或「結合(bind)」係指蛋白質分子以比對其他抗原更大之親和力結合至抗原或抗原內之表位。一般而言，蛋白質分子係以下列平衡解離常數($K_D$)結合至抗原或抗原內之表位：約$1\times10^{-7}$ M或更小，例如約$5\times10^{-8}$ M或更小、約$1\times10^{-8}$ M或更小、約$1\times10^{-9}$ M或更小、約$1\times10^{-10}$ M或更小、約$1\times10^{-11}$ M或更小、或約$1\times10^{-12}$ M或更小，一般以小於其結合至非特異性抗原（例如BSA、酪蛋白）之$K_D$至少一百倍的$K_D$結合。在此處所述之前列腺新抗原的上下文中，「特異性結合(specific binding)」係指蛋白質分子結合至前列腺新抗原而對野生型蛋白質（該新抗原係該野生型蛋白質之變體）沒有可檢測之結合。

【0054】 「腫瘤細胞(tumor cell)」或「癌細胞(cancer cell)」係指在體內(*in vivo*)、離體(*ex vivo*)、或在組織培養物中具有自發或誘發的表型改變的癌性(cancerous)、癌前(pre-cancerous)或轉化細胞。這些變化不一定涉及新遺傳物質的攝取。儘管轉化可能來自轉化病毒的感染及新基因組核酸的摻入或外源核酸的攝取，其也可以自發地發生或在暴露於致癌物後發生，從而突變內源基因。轉化/癌症的例子如下：在體外(*in vitro*)、體內(*in vivo*)、及離體(*ex vivo*)的形態

變化、細胞永生化、異常的生長控制、病灶形成、增殖、惡性腫瘤、腫瘤特異性標記水平的調節、侵襲性、在合適的動物宿主例如裸鼠中的腫瘤生長等等。

【0055】　如本文中所使用，用語「嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)」或「CAR」係定義為包含胞外目標結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域的細胞表面受體，所有這些域之組合不會一起天然存在於單一蛋白質上。此尤其包括其中胞外域及胞內信號傳導域不會一起天然存在於單一受體蛋白質上之受體。本發明之嵌合抗原受體主要意欲用於與諸如T細胞及自然殺手(NK)細胞之淋巴球搭配使用。

【0056】　用語「T細胞(T cell)」及「T淋巴球(T lymphocyte)」在本文中係可互換的且同義地使用。如本文中所使用，T細胞包括胸腺細胞、初始(naive) T淋巴球、未成熟T淋巴球、成熟T淋巴球、休止T淋巴球、或活化T淋巴球。T細胞可係輔助T (Th)細胞，例如第1型輔助T (Th1)細胞或第2型輔助T (Th2)細胞。T細胞可係輔助T細胞（HTL；CD4+ T細胞）CD4+ T細胞、細胞毒性T細胞（CTL；CD8+ T細胞）、腫瘤浸潤細胞毒性T細胞（TIL；CD8+ T細胞）、CD4+CD8+ T細胞、或T細胞之任何其他子集。適用於特定實施例中之T細胞的其他說明性族群包括初始T細胞及記憶T細胞。亦包括的是「NKT細胞」，其係指T細胞之特化族群，其表現半不變αβ T細胞受體(semi-invariant αβ T-cell receptor)，但亦表現出一般與NK細胞相關聯之各種分子標記，諸如NK1.1。NKT細胞包括NK1.1+及NK1.1-、以及CD4+、CD4-、CD8+、及CD8-細胞。NKT細胞上之TCR的獨特之處在於，其會辨識類MHC I分子CD Id所呈現之醣脂質(glycolipid)抗原。NKT細胞由於其能夠產生促進發炎或免疫耐受性之細胞介素而可具有保護性或有害效應。亦包括的是「γ-δ T細胞（gamma-

delta T cell，γδ T細胞）」，其係指特化族群，即在表面上具有不同TCR之T細胞小亞群，且不像大多數T細胞（其中TCR係由兩條指定為α-TCR鏈及β-TCR鏈之醣蛋白鏈構成），γδ T細胞中之TCR係由γ鏈及δ鏈組成。γδ T細胞可在免疫監視及免疫調控中發揮作用，且發現其係IL-17之重要來源並誘發穩健的CD8+細胞毒性T細胞反應。亦包括的是「調控T細胞(regulatory T cell)」或「Treg」，其係指抑制異常或過度免疫反應且在免疫耐受性中發揮作用之T細胞。Treg一般係轉錄因子Foxp3陽性CD4+T細胞，且亦可包括轉錄因子Foxp3陰性調節性T細胞，其係生產IL-10之CD4+T細胞。

【0057】　用語「自然殺手細胞」及「NK細胞」在本文中係可互換的且係同義地使用。如本文中所使用，NK細胞係指具有CD 16+ CD56+及/或CD57+ TCR-表型之分化淋巴球。NK細胞之特徵在於其能夠結合並藉由活化特定溶細胞酶來殺滅無法表現「自體(self)」MHC/HLA抗原之細胞、能夠殺滅腫瘤細胞或其他表現NK活化受體之配體的病變細胞、及能夠釋放刺激或抑制免疫反應之蛋白質分子（稱為細胞介素）。

【0058】　如本文中所使用，用語「抗原(antigen)」係指能夠由T細胞受體結合之任何作用物（例如蛋白質、肽、多醣、醣蛋白、醣脂、核酸、其部分、或其組合）分子。抗原也能夠引起免疫反應。免疫反應之實例可能涉及但不限於抗體生產、或特定免疫機能健全細胞之活化、或兩者。所屬技術領域中具有通常知識者將理解的是，抗原完全不需由「基因」編碼。顯而易見的是，抗原可合成產生或可衍生自生物樣本，或者可係多肽以外之巨分子。此類生物樣本可包括但不限於組織樣本、腫瘤樣本、細胞、或具有其他生物組分、生物體、蛋白質/抗原之次單元、已殺滅或去活化之全細胞或溶解物(lysate)的流體。

【0059】　用語「抗體(antibody)」係指單株抗體、多特異性抗體、人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、雙硫鍵連接之Fv (sdFv)、胞內抗體(intrabody)、微抗體(minibody)、雙鏈抗體、及抗獨特型（anti-idiotypic，抗Id）抗體（包括例如，抗原特異性TCR之抗Id抗體）、及任何上述者之表位結合片段。用語「抗體」亦指共價雙鏈抗體（諸如美國專利申請公開案2007/0004909中所揭示者）及Ig-DARTS（諸如美國專利申請公開案2009/0060910中所揭示者）。可用作為TCR結合分子之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性片段，即含有抗原結合部位之分子。免疫球蛋白可係任何類型（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1、IgM2、IgA1、及IgA2）、或子類別。

【0060】　用語「宿主細胞(host cell)」意指含有異源核酸之任何細胞。異源核酸可係載體（例如，表現載體）。例如，宿主細胞可係來自以任何方式加以選擇、修飾、轉化、生長、使用、或操縱之任何生物體的細胞，其用於由該細胞生產出物質，例如由該細胞表現基因、DNA或RNA序列、蛋白質、或酶。可決定適當宿主。例如，可基於載體主鏈及所欲結果來選擇宿主細胞。舉實例而言，可將質體或黏質體(cosmid)引入原核宿主細胞中以用於複製數種類型之載體。細菌細胞（諸如但不限於DH5α、JM109、及KCB、SURE®勝任細胞、及SOLOPACK Gold細胞）可用作為用於載體複製及/或表現之宿主細胞。此外，細菌細胞（諸如大腸桿菌LE392）可用作為用於噬菌體病毒之宿主細胞。可用作為宿主細胞之真核細胞包括但不限於酵母（例如，YPH499、YPH500、及YPH501）、昆蟲、及哺乳動物。用於載體複製及/或表現之哺乳動物真核宿

主細胞的實例包括但不限於HeLa、NIH3T3、Jurkat、293、COS、CHO、Saos、及PC12。

【0061】　本揭露之宿主細胞包括含有編碼該CAR之DNA或RNA序列且在細胞表面上表現該CAR之T細胞及自然殺手細胞。宿主細胞可用於增強T細胞活性、自然殺手細胞活性、治療癌症、及治療自體免疫疾病。

【0062】　「活化」或「刺激」意指誘發細胞之生物狀態改變，藉此使該等細胞（例如，T細胞及NK細胞）表現活化標記、生產細胞介素、增生及/或變得對目標細胞具有細胞毒性。所有這些變化皆可藉由初級刺激信號產生。共刺激信號可放大初級信號之幅度並抑制初始刺激後之細胞死亡，從而導致更持久之活化狀態及因而更高之細胞毒性能力。「共刺激信號(co-stimulatory signal)」係指在與初級信號（諸如TCR/CD3連接）結合時會導致T細胞及/或NK細胞增生及/或關鍵分子之上調或下調的信號。

【0063】　用語「增生(proliferation)」係指細胞分裂之增加，對稱或不對稱細胞分裂皆是。用語「擴增(expansion)」係指細胞分裂及細胞死亡之結果。

【0064】　用語「分化(differentiation)」係指減少細胞之潛能或增生的方法或將細胞移至發育上更受限之狀態的方法。

【0065】　用語「表現(express/expression)」意指允許或造成基因或DNA序列中之信息被產生，例如藉由啟動涉及對應基因或DNA序列之轉錄及轉譯的細胞功能來產生蛋白質。DNA序列係表現在細胞中或由細胞表現以形成「表現產物」，諸如蛋白質。亦可將表現產物本身（例如，所得蛋白質）表示為由該細胞「表現」。可將表現產物表徵為胞內、胞外、或跨膜的。

【0066】　用語「轉染(transfection)」意指使用重組DNA技術將「外來(foreign)」（即，外在或胞外）核酸引入細胞中。用語「基因修飾(genetic modification)」意指將「外來」（即，外在或胞外）基因、DNA、或RNA序列引入宿主細胞，使得該宿主細胞將表現所引入之基因或序列以生產所欲之物質，一般是由所引入之基因或序列編碼的蛋白質或酶。所引入之基因或序列亦可稱為「選殖(cloned)」或「外來」基因或序列，可包括可操作地連接至編碼嵌合抗原受體之多核苷酸的調控或控制序列，諸如起始、終止、啟動子、信號、分泌、或細胞遺傳機制(genetic machinery)所使用之其他序列。基因或序列可包括非功能性序列或具有未知功能之序列。接收並表現所引入之DNA或RNA的宿主細胞已經「基因工程改造(genetically engineered)」。引入宿主細胞之DNA或RNA可來自任何來源（包括與宿主細胞同屬或同種之細胞）或來自不同屬或種。

【0067】　用語「轉導(transduction)」意指使用病毒載體將外來核酸引入細胞中。

【0068】　用語「調控元件(regulatory element)」係指控制核酸序列表現之某些方面的任何順式作用(cis-acting)基因元件。在一些實施例中，用語「啟動子(promoter)」基本上包含起始轉錄所需之最少量序列。在一些實施例中，用語「啟動子」包括起始轉錄之序列，且此外亦包括可上調或下調轉錄且常分別稱為「強化子元件(enhancer element)」及「抑制子元件(repressor element)」之序列。

【0069】　如本文中所使用，用語「操作性連接(operatively linked)」及類似片語當用以指涉核酸或胺基酸時，分別係指核酸序列或胺基酸序列之操作性

鍵聯，其等彼此處於功能性關係。例如，操作性連接之啟動子、強化子元件、開讀框、5'及3' UTR、及終止子序列會導致核酸分子（例如，RNA）之精確生產。在一些實施例中，操作性連接之核酸元件會導致開讀框之轉錄且最終生產出多肽（即，開讀框之表現）。作為另一實例，操作性連接之肽係其中功能域彼此以適當距離放置以賦予各域之意欲功能者。

【0070】　所謂「強化(enhance)」或「促進(promote)」或「增加(increase)」或「擴增(expand)」或「改善(improve)」通常係指相較於媒劑或對照組分子/組成物所造成之反應，本文中所設想到之組成物生產、誘發、或造成較大生理反應（即，下游效應）之能力。可測量之生理反應可包括T細胞擴增、活化、效應子功能、持久性增加、及/或癌細胞死亡殺滅能力增加、以及由所屬技術領域中之理解及本文中之說明而顯而易見的其他生理反應。在某些實施例中，「經增加」或「經增強」之量可係「統計顯著」量，且可包括由媒劑或對照組組成物產生之反應的1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、或更多倍（例如，500、1000倍）（包括其間及高於1之所有整數及小數，例如1.5、1.6、1.7、1.8等）之增加。

【0071】　所謂「減少(decrease)」或「減低(lower)」或「減輕(lessen)」或「降低(reduce)」或「減弱(abate)」通常係指相較於媒劑或對照組分子/組成物所造成之反應，本文中所設想到之組成物生產、誘發、或造成較小生理反應（即，下游效應）之能力。在某些實施例中，「經減少」或「經降低」之量可係「統計顯著」量，且可包括由媒劑、對照組組成物產生之反應、或特定細胞譜系中之反應的1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、

或更多倍（例如，500、1000倍）（包括其間及高於1之所有整數及小數，例如1.5、1.6、1.7、1.8等）之減少。

【0072】　應用於劑量或量之用語「有效(effective)」係指在投予至有需要之對象時足以產生所欲活性之化合物或醫藥組成物的量。應注意的是，當投予活性成分之組合時，該組合之有效量可或可不包括各成分如果個別投予時會是有效的量。所需之確切量將隨對象而有所變化，取決於對象之物種、年齡、及一般狀況、所治療病況之嚴重性、所採用之具體（多種）藥物、投予模式、及類似者。

【0073】　如與本文中所述之組成物連接使用，用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指當向哺乳動物（例如，人類）投予時為生理上可耐受且一般不會產生不利反應之此類組成物的分子實體及其他成分。較佳地，用語「醫藥上可接受」意指經美國聯邦或州政府之管理機構批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中以用於哺乳動物、且尤其是人類中。

【0074】　本文中所使用之用語「蛋白質(protein)」涵蓋所有種類的天然存在及合成蛋白質，包括所有長度之蛋白質片段、融合蛋白質、及經修飾蛋白質，包括但不限於醣蛋白、以及所有其他類型的經修飾蛋白質（例如，由磷酸化、乙醯化、肉豆蔻醯化(myristoylation)、棕櫚醯化(palmitoylation)、醣基化、氧化、甲醯化、醯胺化、聚麩胺醯化(polyglutamylation)、ADP-核糖基化、聚乙二醇化(pegylation)、生物素化(biotinylation)等產生之蛋白質）。

【0075】　用語「核酸(nucleic acid)」、「核苷酸(nucleotide)」、及「多核苷酸(polynucleotide)」涵蓋DNA及RNA兩者，除非另有指定。所謂「核酸序列

(nucleic acid sequence)」或「核苷酸序列(nucleotide sequence)」意指編碼胺基酸之核酸序列；這些用語亦可指包括編碼作為選殖人造物(artifact)添加之任何胺基酸的部分之核酸序列，包括編碼連接子之任何胺基酸。

【0076】　用語「載劑(carrier)」係指與化合物一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此等醫藥載劑可係無菌液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜、或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。水或水溶液鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液較佳地係用作為載劑，尤其是用於可注射溶液。替代地，載劑可係固體劑型載劑，包括但不限於一或多種黏合劑（用於壓製丸劑）、助滑劑、封裝劑、調味劑、及著色劑。合適的醫藥載劑係描述於E.W. Martin之「Remington’s Pharmaceutical Sciences」中。

【0077】　用語「約(about)」或「大約(approximately)」包括在值之統計上有意義範圍內。此一範圍可在給定值或範圍之一數量級內、較佳地50%內、更佳地20%內、再更佳地10%內、且甚至更佳地5%內。用語「約」或「大約」所涵蓋之可允許變化取決於所研究之具體系統，且可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易理解。

【0078】　「血管舒緩素相關肽酶2」、「hK2」、或「klk2」係指一種亦稱為血管舒緩素2、腺血管舒緩素2、或HK2的已知蛋白質。hK2係生產為前蛋白原(preproprotein)並在蛋白水解期間裂解而產生活性蛋白酶。所有hK2異構體及變體皆涵蓋於「hK2」中。各種異構體之胺基酸序列可取自GenBank存取號NP_005542.1、NP_001002231.1、及NP_001243009。全長hK2之胺基酸序列係示於SEQ ID NO: 62。序列包括信號肽（殘基1至18）及前肽區(pro-peptide region)（殘基19至24）。

【0079】　本文中所使用的用語係僅用於描述特定實施例之目的，且不意欲為限制性。如本文中所使用，不定冠詞「一(a/an)」及「該(the)」應被理解為包括複數指稱，除非上下文另有明確指示。

**嵌合抗原受體**

【0080】　本發明大致上係關於經基因修飾以穩定地表現所欲之嵌合抗原受體的T細胞之用途。嵌合抗原受體(CAR)係一種人工建構之雜交蛋白質或多肽，其含有連接至T細胞信號傳導域的抗體之抗原結合域(scFv)。CAR之特性可包括其利用單株抗體之抗原結合性質，以非MHC限制性(non-MHC-restricted)方式將T細胞特異性及反應性重定向至所選目標的能力。非MHC限制性抗原辨識給予表現CAR之T細胞辨識與抗原加工(antigen processing)無關之抗原的能力，因此繞過腫瘤逃逸(tumor evasion)之主要機制。此外，當在T細胞中表現時，CAR有利地不與內源性T細胞受體(TCR) α及β鏈二聚化。

【0081】　本文中所述之CAR提供重組多肽建構體，其至少包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域（在本文中亦稱為「細胞質信號傳導域(cytoplasmic signaling domain)」），該胞內信號傳導域包含衍生自如下文所定義之刺激分子的功能性信號傳導域。表現CAR之T細胞在本文中稱為CAR T細胞、CAR-T細胞、或經CAR修飾之T細胞，且這些用語在本文中可互換使用。細胞可經基因修飾以在其表面上穩定地表現抗體結合域，從而賦予MHC非依賴性之新的抗原特異性。

【0082】　在一些情況下，T細胞經基因修飾以穩定地表現CAR，其將特定抗體之抗原辨識域與CD3ζ鏈或FcγRI蛋白之胞內域組合成為單一嵌合蛋白。在一個實施例中，刺激分子係與T細胞受體複合物相連之ζ鏈。

【0083】　如本文中所使用，「胞內信號傳導域(intracellular signaling domain)」或「細胞質信號傳導域(cytoplasmic signaling domain)」係指分子之胞內部分。其係蛋白質之功能性部分，該功能性部分藉由在細胞內傳輸信息而發揮作用，以經由已定義之信號傳導路徑藉由產生第二傳訊者或藉由回應於此類傳訊者而作用為效應子來調控細胞活性。胞內信號傳導域產生促進含CAR細胞（例如CAR-T細胞）的免疫效應功能之信號。免疫效應功能之實例（例如在CAR-T細胞中）包括溶細胞活性及輔助活性，其包括細胞介素之分泌。

【0084】　在一實施例中，胞內信號傳導域可包含初級胞內信號傳導域。例示初級胞內信號傳導域包括衍生自負責初級刺激、或抗原依賴性刺激之分子者。在一實施例中，胞內信號傳導域可包含共刺激胞內域。例示共刺激胞內信號傳導域包括衍生自負責共刺激信號、或抗原非依賴性刺激之分子者。例如，在CAR-T之情況下，初級胞內信號傳導域可包含T細胞受體之細胞質序列，且共刺激胞內信號傳導域可包含來自輔受體(co-receptor)或共刺激分子之細胞質序列。

【0085】　初級胞內信號傳導域可包含已知為免疫受體酪氨酸活化基序或ITAM的信號傳導基序。含有初級細胞質信號傳導序列之ITAM的實例包括但不限於衍生自下列者：CD3ζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、及CD66d DAP10、及DAP12。

【0086】　用語「ζ(zeta)」或替代地「ζ鏈(zeta chain)」、「CD3ζ(CD3-zeta)」、或「TCRζ(TCR-zeta)」係定義為以GenBank Acc. No. BAG36664.1提供之蛋白質或來自非人類物種（例如鼠類、兔、靈長類、小鼠、嚙齒動物、猴、猿、及類似者）之等效殘基，且「ζ刺激域(zeta stimulatory domain)」或替代地「CD3ζ刺激域(CD3-zeta stimulatory domain)」或「TCRζ刺激域(TCR-zeta stimulatory domain)」係定義為來自ζ鏈之細胞質域的胺基酸殘基，其足以在功能上傳輸T細胞活化所必需之初始信號。有時，例如在本揭露之態樣及/或實施例中，「ζ刺激域」或「CD3ζ刺激域」亦稱為「初級信號傳導域(primary signaling domain)」。在一個態樣中，CD3ζ刺激域之細胞質域包含GenBank Acc. No. BAG36664.1之殘基52至164或來自其功能異種同源物的非人類物種（例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿、及類似者）之等效殘基。在一較佳實施例中，胞內信號傳導域包含CD3ζ刺激域。在一個態樣中，「ζ刺激域」或「CD3ζ刺激域」係以SEQ ID NO: 28提供之序列、或與SEQ ID NO: 28具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列。

【0087】　用語「共刺激分子(co-stimulatory molecule)」係指T細胞上之同源結合伙伴(cognate binding partner)，其與共刺激配體特異性結合，從而介導由T細胞所致之共刺激反應，諸如但不限於增生。共刺激分子係除抗原受體或其配體之外的細胞表面分子，其係有效免疫反應所需的。共刺激分子包括但不限於MHC 1類分子、BTLA、及鐸配體受體(Toll ligand receptor)、以及OX40、

CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、及4-1BB (CD137)。

【0088】 共刺激胞內信號傳導域可係共刺激分子之胞內部分。共刺激分子可以下列蛋白質家族代表：TNF受體蛋白、類免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋巴球性活化分子（SLAM蛋白）、及活化NK細胞受體。此類分子之實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、GITR、CD30、MyD88、CD40、ICOS、BAFFR、HVEM、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、及與CD83特異性結合之配體、及類似者。

【0089】 胞內信號傳導域可包含分子（衍生出該胞內信號傳導域）的整個胞內部分或整個天然胞內信號傳導域、或其功能片段。

【0090】 用語「4-1BB」或替代地「CD137」係指具有以GenBank Acc. No. AAA62478.2提供之胺基酸序列、或來自非人類物種（例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿、及類似者）之等效殘基的TNFR超家族成員；且「4-1BB共刺激域(4-1BB co-stimulatory domain)」係定義為GenBank存取號AAA62478.2之胺基酸殘基214至255、或來自非人類物種（例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿、及類似者）之等效殘基。有時，例如在本揭露之態樣及/或實施例中，「4-1BB共刺激域」亦稱為「共刺激域」。

【0091】 在一較佳實施例中，胞內信號傳導域包含共刺激胞內信號傳導域，其中該共刺激胞內信號傳導域係4-1BB共刺激域或「CD137共刺激域」。在一個態樣中，「4-1BB共刺激域」或「CD137共刺激域」係以SEQ ID NO: 27提供之序列、或來自非人類物種（例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿、及類似

者）之等效殘基、或與SEQ ID NO: 27具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列。在一較佳實施例中，4-1BB共刺激域係以SEQ ID NO: 27提供之序列。

【0092】 在一個實施例中，使用天然與CAR中之一個域相連的跨膜域。在另一實施例中，跨膜域可經選擇或藉由胺基酸取代修飾，以避免此類域與相同或不同表面膜蛋白之跨膜域結合，以最小化與受體複合物之其他成員的交互作用。在一個例示實施例中，跨膜域包含CD8α鉸鏈域。在一個實施例中，CDR包含CD8α鉸鏈域及CD8α跨膜域。

【0093】 在一些實施例中，細胞質信號傳導域進一步包含一或多個衍生自至少一種如本文中所定義之共刺激分子的功能性信號傳導域。在一個實施例中，共刺激分子係選自4-1BB（即CD137）、CD27、CD3ζ、及/或CD28。CD28係在T細胞共刺激中重要的T細胞標記。CD27係腫瘤壞死因子受體超家族成員且作用為共刺激免疫檢查點分子。4-1BB傳輸強共刺激信號至T細胞，促進分化並增強T淋巴球之長期存活率。CD3ζ與TCR相連以產生訊號，並含有免疫受體酪氨酸活化基序(ITAM)。在另一實施例中，共刺激分子係MyD88或CD40。

【0094】 在一個實施例中，CAR包含胞內鉸鏈域，其包含CD8及胞內T細胞受體信號傳導域（包含CD28、4-1BB、及CD3ζ）。在另一實施例中，CAR包含胞內鉸鏈域及胞內T細胞受體信號傳導域（包含CD28、4-1BB、及CD3ζ），其中該鉸鏈域包含CD8、CD4、或CD28之胞外區的全部或部分；抗體恆定區的全部或部分；FcγRIIIa受體、IgG鉸鏈、IgM鉸鏈、IgA鉸鏈、IgD鉸

鏈、IgE鉸鏈、或Ig鉸鏈的全部或部分。IgG鉸鏈可來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1、IgM2、IgA1、IgA2、IgD、IgE、或其嵌合體。

【0095】　本文中所述之CAR提供重組多肽建構體，其至少包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域（在本文中亦稱為「細胞質信號傳導域」），該胞內信號傳導域包含例如衍生自如下文所定義之刺激分子的功能性信號傳導域在一個實施例中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原辨識域、跨膜域、及包含衍生自刺激分子之功能性信號傳導域的胞內信號傳導域。在一個實施例中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原辨識域、跨膜域、及胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自共刺激分子之功能性信號傳導域及衍生自刺激分子之功能性信號傳導域。在一個實施例中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原辨識域、跨膜域、及胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含至少兩個衍生自一或多種共刺激分子之功能性信號傳導域及衍生自刺激分子之功能性信號傳導域。

【0096】　本發明之CAR可經設計以自身包含CD28及/或4-1BB信號傳導域，或與可用於本發明之CAR的背景下之任何其他所欲（多種）細胞質域組合。在一個實施例中，CAR之細胞質域可進一步包含CD3ζ之信號傳導域。舉例而言，CAR之細胞質域可包括但不限於CD3ζ、4-1BB、及CD28信號傳導模組及其組合。

【0097】　在一個實施例中，CAR包含含有CD8α鉸鏈域之鉸鏈域、CD8α跨膜域、及含有4-1BB及CD3ζ之胞內信號傳導域。在一個實施例中，CAR包含含有CD8α鉸鏈域之鉸鏈域、CD8α跨膜域、及含有CD28、4-1BB、及CD3ζ之胞內信號傳導域。

【0098】　在另一實施例中，CAR包含CD8α鉸鏈域、CD8α跨膜域、及含有CD3ζ及4-1BB共刺激域之信號傳導域的胞內信號傳導域。

【0099】　在另一實施例中，CAR包含CD8a鉸鏈區，其包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列；跨膜域，其包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列；及胞內信號傳導域，其包含含有SEQ ID NO: 27之胺基酸序列的共刺激域、及含有SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的初級信號傳導域。

【0100】　因此，本發明提供CAR T細胞及其用於過繼性療法之方法。

【0101】　本揭露進一步提供本文中所述之CAR、核酸、多肽、及蛋白質的變體，例如功能性變體。「變體(variant)」係指因一或多個修飾（例如取代、插入、或缺失）而不同於參考多肽或參考多核苷酸的多肽或多核苷酸。如本文中所使用，用語「功能性變體(functional variant)」係指具有與親本CAR、多肽、或蛋白質實質或顯著的序列同一性或相似性之CAR、多肽、或蛋白質，其中功能性變體保留就其而言為變體之CAR、多肽、或蛋白質的生物活性。功能性變體涵蓋例如本文中所述之CAR、多肽、或蛋白質（親本CAR、多肽、或蛋白質）的變體，其保留以與親本CAR、多肽、或蛋白質相似程度、相同程度、或更高程度辨識目標細胞的能力。參照親本CAR、多肽、或蛋白質，功能性變體在胺基酸序列上可與親本CAR、多肽、或蛋白質例如至少約30%、約40%、約約50%、約60%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、或更高同一。

【0102】　在本文中，多肽之結構在某些地方係基於與所述參考序列（具有給定SEQ ID NO）之序列同一性%來定義。在此背景下，兩個胺基酸序列之

間的序列同一性%可藉由比較以最佳方式比對之這兩個序列來判定，且其中所要比較之胺基酸序列相對於參考序列可包含添加或刪除以在這兩個序列之間達到最佳比對。同一性百分比係藉由下列方式計算：判定兩個序列之間胺基酸殘基為同一的相同位置數目，將此相同位置數目除以比較窗中之位置總數，然後將所獲得之結果乘以100，以獲得這兩個序列之間的同一性百分比。一般而言，比較窗將對應於所要比較之序列的全長。例如，可以使用BLAST程式「BLAST 2 sequences」(Tatusova et al，「Blast 2 sequences - a new tool for comparing protein and nucleotide sequences」，FEMS Microbiol Lett. 174:247-250)，此程式可在網站http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ gorf/bl2.html上取得，所使用之參數係預設所給予者（尤其是針對參數「開放缺口罰分(open gap penalty)」：5、及「延伸缺口罰分(extension gap penalty)」：2；所選用之矩陣係例如程式所建議之矩陣「BLOSUM 62」），兩個所要比較之序列之間的同一性百分比係由程式直接計算得到。判定查詢序列與參考序列之序列同一性係所屬技術領域中具有通常知識者之能力所及，且可使用市售可得之分析軟體（諸如BLAST™）執行。

【0103】　功能性變體可例如包含具有至少一個保守性胺基酸取代的親本CAR、多肽、或蛋白質之胺基酸序列。在另一實施例中，功能性變體可包含具有至少一個非保守性胺基酸取代的親本CAR、多肽、或蛋白質之胺基酸序列。在此情況下，非保守性胺基酸取代不會干擾或抑制功能性變體之生物活性。非保守性胺基酸取代可增強功能性變體之生物活性，使得功能性變體之生物活性相較於親本CAR、多肽、或蛋白質增加。

【0104】　本發明CAR之胺基酸取代可係保守性胺基酸取代。保守性胺基酸取代在所屬技術領域中係已知的，並包括將具有某些物理及/或化學性質之一個胺基酸交換為具有相同或類似化學或物理性質之另一胺基酸的胺基酸取代。舉例而言，保守性胺基酸取代可係酸性胺基酸取代另一酸性胺基酸（例如Asp或Glu）、具有非極性側鏈之胺基酸取代具有非極性側鏈之另一胺基酸（例如Ala、Gly、Val、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp、Val等）、鹼性胺基酸取代另一鹼性胺基酸（Lys、Arg等）、具有極性側鏈之胺基酸取代具有極性側鏈之另一胺基酸（Asn、Cys、Gln、Ser、Thr、Tyr等）等。

【0105】　CAR、多肽、或蛋白質可基本上由本文中所述之一或多個指明的胺基酸序列所組成，使得其他組分（例如其他胺基酸）不會實質上改變功能性變體之生物活性。

【0106】　本揭露之實施例的CAR、多肽、及蛋白質（包括功能性部分及功能性變體）可係任何長度，即可包含任何數目的胺基酸，前提為CAR、多肽、或蛋白質（或其功能性部分或功能性變體）保留其生物活性，例如與抗原特異性結合、檢測宿主中患病細胞（例如癌細胞）、或治療或預防宿主之疾病的能力等。舉例而言，多肽可係約50至約5000個胺基酸長，諸如長度為約50個、約70個、約75個、約100個、約125個、約150個、約175個、約200個、約225個、約250個、約275個、約300個、約325個、約350個、約375個、約400個、約425個、約450個、約475個、約500個、約525個、約550個、約575個、約600個、約625個、約650個、約675個、約700個、約725個、約750個、約775個、約800個、約825個、約850個、約875個、約900個、約925個、約950個、約975個、約1000個、或更多個胺基酸。本發明之多肽亦包括寡肽。

【0107】　本發明之實施例的CAR、多肽、及蛋白質（包括本發明之功能性部分及功能性變體）可包含合成胺基酸以代替一或多種天然存在的胺基酸。此類合成胺基酸在所屬技術領域中係已知的，並包括例如胺基環己烷羧酸、正白胺酸、α-胺基正癸酸、高絲胺酸(homoserine)、S-乙醯基胺基甲基-半胱胺酸、反3-及反4-羥脯胺酸、4-胺基苯基丙胺酸、4-硝基苯基丙胺酸、α-(2-胺基-2-降莰烷)-羧酸、α,γ-二胺基丁酸、α,β-二胺基丙酸、高苯基丙胺酸、4-氯苯基丙胺酸、4-羧基苯基丙胺酸、β-苯基絲胺酸、β-羥基苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、α-萘基丙胺酸、環己基丙胺酸、環己基甘胺酸、N'-苄基-N'-甲基-離胺酸、N',N'-二苄基-離胺酸、6-羥基離胺酸、鳥胺酸、α-胺基環戊烷羧酸、α-胺基環己烷羧酸、α-胺基環庚烷羧酸、吲哚啉-2-羧酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、胺基丙二酸、胺基丙二酸單醯胺、及α-三級丁基甘胺酸。

【0108】　本發明之實施例的CAR、多肽、及蛋白質（包括功能性部分及功能性變體）可經受轉譯後修飾。可將彼等醣基化、酯化、N-醯化、醯胺化、羧化、磷酸化、酯化、經由例如雙硫鍵環化、或轉變成酸加成鹽(acid addition salt)。在一些實施例中，彼等經二聚化、或聚合、或接合。

【0109】　本發明之實施例的CAR、多肽、及/或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）可藉由所屬技術領域中已知的方法獲得。從頭(*de novo*)合成多肽及蛋白質之合適方法係描述於參考文獻中，諸如Chan et al., *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000；*Peptide and Protein Drug Analysis*, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc.,2000；及*Epitope Mapping*, ed. Westwood et al., Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2001。同樣，多肽及蛋白質可使用標準重組方法使用本文中所述之核

酸重組生產。參見例如Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001；及Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994。此外，本發明之一些CAR、多肽、及/或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）可自來源（諸如植物、細菌、昆蟲、哺乳動物等）單離及/或純化。單離及純化之方法在所屬技術領域中係已知的。替代地，本文中所述之CAR、多肽、及/或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）可經商業合成。在此方面，CAR、多肽、及蛋白質可係合成的、重組的、經單離、及/或經純化。

【0110】　可用於產生用於生產本文中所述之多肽的重組核酸之經修飾核苷酸的實例包括但不限於5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黃嘌呤、黃嘌呤、4-乙醯基胞嘧啶、5-(羧基羥基甲基)尿嘧啶、羧基甲基胺基甲基-2-硫尿苷、5-羧基甲基胺基甲基尿嘧啶、二氫尿嘧啶、$N^6$-取代腺嘌呤、7-甲基鳥嘌呤、5-甲基胺基甲基尿嘧啶、5-甲氧基胺基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基Q核苷、5〃-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫-$N^6$-異戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧化乙酸(v)、懷丁氧苷(wybutoxosine)、偽尿嘧啶、Q核苷(queuosine)、β-D-半乳糖基Q核苷、肌苷(inosine)、$N^6$-異戊烯基腺嘌呤、1-甲基鳥嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鳥嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鳥嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧化乙酸甲基酯、3-(3-胺基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、及2,6-二胺基嘌呤。

【0111】　核酸可包含編碼CAR、多肽、或蛋白質、或其功能性部分或功能性變體中任一者之經單離或純化的任何核苷酸序列。替代地，核苷酸序列可包含簡併成該等序列中任一者的核苷酸序列或簡併序列之組合。

【0112】　本發明之一些實施例亦提供一種經單離或經純化之核酸，其包含與本文中所述之任何核酸的核苷酸序列互補之核苷酸序列、或在嚴格條件下與本文中所述之任何核酸的核苷酸序列雜交之核苷酸序列。

【0113】　在嚴格條件下雜交之核苷酸序列可在高嚴格度條件下雜交。所謂「高嚴格度條件(high stringency condition)」意指核苷酸序列與目標序列（本文中所述之任何核酸的核苷酸序列）以可檢測地比非特異性雜交更強之量特異性雜交。高嚴格度條件包括能自恰巧具有少數小區域（例如3至12個鹼基）匹配核苷酸序列之隨機序列中區別出具有精確互補序列之多核苷酸、或僅含有少數零散不匹配之多核苷酸的條件。此類小區域互補性比14至17個或更多個鹼基之全長互補體更容易解鏈(melted)，且高嚴格度雜交使其可容易地區別出來。相對高嚴格度條件會包括例如低鹽及/或高溫條件，諸如由約0.02至0.1 M NaCl或等效物在約50至70℃之溫度下所提供之條件。此類高嚴格度條件在核苷酸序列與模板或目標鏈之間容許少許的不匹配（若有的話），且特別適用於檢測本文中所述之CAR中任一者之表現。一般認為，藉由添加增加量的甲醯胺可使條件變得更嚴格。

【0114】　在一實施例中，本發明之核酸可併入重組表現載體中。本揭露提供包含本發明之核酸中任一者的重組表現載體。如本文中所使用，用語「重組表現載體(recombinant expression vector)」意指經基因修飾之寡核苷酸或多核苷酸建構體，當建構體包含編碼mRNA、蛋白質、多肽、或肽之核苷酸序列，

且載體係在足以使mRNA、蛋白質、多肽、或肽在宿主細胞內表現之條件下與宿主細胞接觸時，建構體允許由宿主細胞表現該mRNA、蛋白質、多肽、或肽。本文中所述之載體整體上不是天然存在的；然而，載體之部分可係天然存在的。所述重組表現載體可包含任何類型的核苷酸（包括但不限於DNA及RNA），其可係單股或雙股的、合成或部分自天然來源獲得的，且其可含有天然、非天然或經改變之核苷酸。重組表現載體可包含天然存在或非天然存在的核苷間鍵聯、或兩種類型的鍵聯。非天然存在或經改變之核苷酸或核苷間鍵聯不會阻礙載體之轉錄或複製。

【0115】　在一實施例中，本發明之重組表現載體可係任何合適的重組表現載體，且可用於轉化或轉染任何合適的宿主。適合的載體包括經設計用於增殖及擴增、或用於表現、或兩者的載體，諸如質體及病毒。載體可選自由下列所組成之群組：pUC系列(Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla, Calif.)、pET系列(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、及pEX系列(Clontech, Palo Alto, Calif.)。可使用噬菌體載體，諸如λGT10、λGT11、λEMBL4、及λNM1149、λZapII (Stratagene)。植物表現載體之實例包括pBI01、pBI01.2、pBI121、pBI101.3、及pBIN19 (Clontech)。動物表現載體之實例包括pEUK-Cl、pMAM、及pMAMneo (Clontech)。重組表現載體可係病毒載體，例如反轉錄病毒載體，例如γ反轉錄病毒載體。

【0116】　在一實施例中，本發明之重組表現載體係使用描述於例如上述Sambrook等人及上述Ausubel等人之標準重組DNA技術來製備。可製備環狀或

線形表現載體的建構體，以在原核或真核宿主細胞中含有複製系統功能。複製系統可衍生自例如ColE1、SV40、2 μ質體、λ、牛乳頭狀瘤病毒、及類似者。

【0117】　重組表現載體可包含調控序列（諸如轉錄及轉譯起始密碼子及終止密碼子），在適當時並考慮到載體是基於DNA或基於RNA，該調控序列係特定於引入該載體之宿主（例如細菌、植物、真菌、或動物）類型。

【0118】　重組表現載體可包括一或多種標記基因，其允許選擇經轉化或經轉染宿主。標記基因包括殺生物劑抗性（例如對抗生素、重金屬等具有抗性）、在營養缺陷型宿主(auxotrophic host)有互補作用以提供原養型(prototrophy)、及類似者。用於所述表現載體之適合標記基因包括例如新黴素/G418抗性基因、組胺醇x抗性基因、組胺醇抗性基因、四環素抗性基因、及安比西林(ampicillin)抗性基因。

【0119】　重組表現載體可包含內源(native)或標準(normative)啟動子，其可操作地連接至編碼CAR、多肽、或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）之核苷酸序列，或可操作地連接至與編碼該CAR、多肽、或蛋白質之核苷酸序列互補或雜交的核苷酸序列。選擇例如強、弱、組織特異性、誘發性、及發育特異性之啟動子係在技術人員之通常知識範圍內。類似地，將核苷酸序列與啟動子組合亦在技術人員之知識範圍內。啟動子可係非病毒啟動子或病毒啟動子，例如巨細胞病毒(CMV)啟動子、RSV啟動子、SV40啟動子、或存在於鼠類幹細胞病毒之長末端重複序列(long-terminal repeat)中的啟動子。

【0120】　重組表現載體可經設計以用於暫時表現、或用於穩定表現、或用於兩者。同樣，重組表現載體可經製造以用於持續性表現(constitutive expression)或誘發性表現(inducible expression)。

【0121】　此外，重組表現載體可製造為包括自殺基因。如本文中所使用，用語「自殺基因(suicide gene)」係指造成表現自殺基因之細胞死亡的基因。自殺基因可係賦予表現該基因之細胞對藥劑（例如藥物）之敏感性、且當該細胞與該藥劑接觸或暴露於該藥劑時造成該細胞死亡之基因。自殺基因在所屬技術領域係已知的，並包括例如單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶去胺酶、嘌呤核苷磷酸化酶、及硝基還原酶。

【0122】　包括在本發明之範疇中係偶聯物，例如生物偶聯物，其包含CAR、多肽、及蛋白質（包括其功能性部分或功能性變體）、宿主細胞、核酸、重組表現載體、宿主細胞群、或抗體或其抗原結合部分中之任一者。偶聯物、以及一般合成偶聯物之方法在所屬技術領域中係已知的（參見例如Hudecz, F., *Methods Mol. Biol.* 298: 209-223 (2005) and Kirin et al., *Inorg Chem.*44(15): 5405-5415 (2005)）。

【0123】　本發明之一實施例進一步提供一種抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分與本發明之CAR的表位結合（例如特異性結合）。

【0124】　抗體可係所屬技術領域中已知之任何類型的免疫球蛋白。免疫球蛋白可被分為五大類：IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM。IgA及IgG被進一步分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4。脊椎動物物種之抗體輕鏈可被分為兩種類型（kappa (κ)及lambda (λ)）中之一者，此係基於其恆定域之胺基酸序列。抗體可屬於任何類別或同型。

【0125】　抗體包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化(humanized)、及嵌合單株抗體）、多株抗體、抗原結合片段、雙特異性或多特異性抗體、單聚體、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、

域抗體、及任何其他包含所需特異性之抗原結合部位的免疫球蛋白分子之修飾組態。抗體可係天然存在的抗體，例如自哺乳動物（例如鼠類、靈長類、小鼠、兔、山羊、馬、雞、倉鼠、人類等）單離及/或純化之抗體。替代地，抗體可係經工程改造（例如經基因工程改造）之抗體。

【0126】　人源化抗體具有衍生自非人類物種之抗原結合部位，且可變區架構係衍生自人類免疫球蛋白序列。人類抗體具有重鏈及輕鏈可變區，其中架構及抗原結合部位兩者皆衍生自人源序列。

【0127】　同樣，抗體可對CAR之功能性部分具有任何水平的親和力或親留力(avidity)。在一些實施例中，抗體可以一範圍之親和力($K_D$)結合hK2抗原。在根據本發明之一個實施例中，及在下列每一個編號實施例之一些實施例中，抗體以高親和力與hK2抗原結合，例如KD等於或小於約$10^{-7}$ M，諸如但不限於1至9.9（或其中任何範圍或值，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、或9）$\times10^{-8}$M、$10^{-9}$ M、$10^{-10}$ M、$10^{-11}$ M、$10^{-12}$ M、$10^{-13}$ M、$10^{-14}$ M、$10^{-15}$ M、或其中任何範圍或值，如藉由表面電漿共振或Kinexa方法判定，如所屬技術領域中具有通常知識者所實踐。一個例示親和力等於或小於$1\times10^{-8}$ M。另一例示親和力等於或小於$1\times10^{-9}$ M。

【0128】　測試抗體之與CAR之任何功能性部分結合的能力之方法在所屬技術領域中係已知的，並包括任何抗體-抗原結合檢定，諸如例如放射免疫檢定(RIA)、西方墨點法、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、免疫沉澱法、及競爭性抑制檢定。

【0129】　製造抗體之適合方法在所屬技術領域中係已知的。例如，標準融合瘤方法係描述於例如Köhler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5, 511-519

(1976)、Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988)、及C. A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, N.Y. (2001)）。替代地，其他方法在所屬技術領域中係已知的，諸如EBV-融合瘤方法（Haskard and Archer, J. *Immunol. Methods*, 74(2), 361-67 (1984)及Roder et al., *Methods Enzymol.*, 121, 140-67 (1986)）、及噬菌體載體表現系統（參見例如Huse et al., *Science*, 246, 1275-81 (1989)）。此外，在非人類動物中生產抗體之方法係描述於例如美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、及第5,714,352號、及美國專利申請公開案第2002/0197266 A1號中。

【0130】　噬菌體展示亦可用於產生抗體。就此而言，可使用標準分子生物學及重組DNA技術來產生編碼抗體之抗原結合可變(V)域的噬菌體庫（參見例如上述Sambrook等人及上述Ausubel等人）。選擇編碼具有所欲特異性之可變區的噬菌體以與所欲抗原（即，hK2）特異性結合，並重構包含所選可變域之完整或部分抗體。將編碼經重構抗體之核酸序列引入適合細胞系（諸如用於融合瘤生產之骨髓瘤細胞）中，此得由細胞分泌具有單株抗體之特性的抗體（參見例如上述Janeway等人、上述Huse等人、及美國專利第6,265,150號）。

【0131】　抗體可藉由經過特定重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因基因轉殖的基因轉殖小鼠生產。此類方法在所屬技術領域中係已知的，且係描述於例如美國專利第5,545,806號及第5,569,825號、及上述Janeway等人中。

【0132】　用於產生人源化抗體之方法在所屬技術領域中係已知的，且係描述於例如上述Janeway等人、美國專利第5,225,539號、第5,585,089號、及第5,693,761號、歐洲專利第0239400 B1號、及英國專利第2188638號中。亦可使

用描述於美國專利第5,639,641號及Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235, 959-973 (1994)中之抗體表面重塑技術(resurfacing technology)產生人源化抗體。

【0133】 如本文中所使用，抗體可係多鏈或單鏈、或完整免疫球蛋白，並可衍生自天然來源或衍生自重組來源。抗體可係免疫球蛋白分子之四聚體。

【0134】 用語「抗體片段(antibody fragment)」係指完整抗體或其重組變體之至少一部分，該抗體片段保留親本全長抗體之抗原結合性質。舉例而言，其係指抗原結合域，例如完整抗體之抗原決定可變區，其係足以賦予抗體片段對目標（諸如抗原）之辨識及結合（例如特異性結合）。「抗原結合片段(antigen binding fragment)」係指免疫球蛋白分子之一部分。抗體片段之實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')2、及Fv片段、單鏈抗體(scFv)、線性抗體、單域抗體（諸如sdAb（VL或VH））、駱駝科(camelid) VHH域、及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0135】 用語「scFv」係指一種蛋白質，其包含至少一個包含輕鏈可變區之抗體片段及至少一個包含重鏈可變區之抗體片段。在一些實施例中，輕鏈可變區及重鏈可變區經由短可撓性多肽連接子相鄰地連接，並能夠以單鏈多肽表現，且其中scFv保留完整抗體（衍生出該scFv）的特異性。除非有指明，否則如本文中所使用，scFv可具有呈任一順序之VL及VH可變區，例如就多肽之N端及C端而言，scFv可包含VL-連接子-VH或可包含VH-連接子-VL。

【0136】 本發明之一實施例亦提供本文中所述之抗體之任一者的抗原結合部分。抗原結合部分可係具有至少一個抗原結合部位之任何部分，諸如Fab、F(ab')2、dsFv、sFv、雙鏈抗體、及三鏈抗體(triabody)。

【0137】　在一些實施例中，抗原結合片段係重鏈互補決定區(HCDR) 1、2、及/或3、輕鏈互補決定區(LCDR) 1、2、及/或3、重鏈可變區(VH)、或輕鏈可變區(VL)、Fab、F(ab')2、Fd、及Fv片段、及包含一個VH域或一個VL域（例如由其組成）的域抗體(dAb)。VH及VL域可經由連接子（例如合成連接子）連接在一起。

【0138】　「互補決定區(complementarity determining region, CDR)」係抗體中的抗原結合部位。CDR可使用各種用語來定義：(i)互補決定區(CDR)，三個在VH（HCDR1、HCDR2、HCDR3）且三個在VL（LCDR1、LCDR2、LCDR3），其係基於序列變異性（Wu and Kabat, J Exp Med 132:211-50, 1970；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991）。(ii)「高度變異區(hypervariable region)」、「HVR」、或「HV」，三個在VH（H1、H2、H3）且三個在VL（L1、L2、L3），其係指如Chothia及Lesk所定義般在結構上係高度變異之抗體可變域中的區域(Chothia and Lesk, Mol Biol 196:901-17, 1987)。國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, IMGT)資料庫(http://www_imgt_org)提供了標準化編號及抗原結合部位的定義。CDR、HV及IMGT描繪之間的對應性係描述於Lefranc等人，Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003。如本文中所使用，用語「CDR」、「HCDR1」、「HCDR2」、「HCDR3」、「LCDR1」、「LCDR2」、及「LCDR3」包括由上述Kabat、Chothia、或IMGT中之任何方法定義的CDR，除非在說明書中另有明確說明。

【0139】　同樣，抗體、或其抗原結合部分可經修飾以包含可檢測之標示，諸如例如放射性同位素、螢光團（例如螢光異硫氰酸鹽(FITC)、藻紅素

(Pe)）、酶（例如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶）、及元素粒子（例如金粒子）。

【0140】　本揭露亦提供一種核酸，其包含編碼本文中所述之CAR、多肽、或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）中之任一者的核苷酸序列。

【0141】　CAR包含抗體或其抗體片段之部分可以各種形式存在，其中抗原結合域係以相鄰多肽鏈之部分表現，該部分包括例如單域抗體片段(sdAb)、scFv、及人類嵌合抗體或人源化抗體（Harlow et al., 1999, *In: Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.；Harlow et al., 1989, *In: Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, N.Y.；Houston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883；Bird et al., 1988, *Science* 242:423-426）。在一個態樣中，本發明之CAR組成物的抗原結合域包含抗體片段。在一個態樣中，CAR包含抗體片段，該抗體片段包含scFv。

【0142】　用語「重組抗體(recombinant antibody)」係指使用重組DNA技術產生之抗體，諸如例如由噬菌體或酵母表現系統表現之抗體。該用語亦應解讀為意指已藉由合成編碼抗體之DNA分子或指定該抗體之胺基酸序列來產生的抗體，且該DNA分子表現抗體蛋白質，其中該DNA或胺基酸序列已使用所屬技術領域中可得且已知的重組DNA或胺基酸序列技術來獲得。

【0143】　用語「抗原(antigen)」係指引起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體生產、或特定免疫機能健全細胞之活化、或兩者。所屬技術領域中具有通常知識者會理解任何巨分子（包括實際上所有蛋白質或肽）皆可作為抗原。此外，抗原可衍生自重組或基因組DNA。所屬技術領域中具有通常知識者會理解，包含編碼誘發免疫反應之蛋白質的核苷酸序列或部分核苷酸序列之任

何DNA因而編碼如本文中所使用之用語「抗原」。此外，所屬技術領域中具有通常知識者會理解，抗原不需僅由基因之全長核苷酸序列編碼。顯然，本揭露包括但不限於使用多於一個基因之部分核苷酸序列，且此等核苷酸序列係以各種組合排列以編碼誘發所欲免疫反應的多肽。

【0144】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域結合hK2抗原。

【0145】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

來自包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

來自包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列的可變區之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，及來自包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列的可變區之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3；

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0146】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0147】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0148】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0149】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0150】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0151】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0152】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0153】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0154】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0155】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0156】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0157】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0158】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 141之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0159】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0160】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 148之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0161】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 149之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0162】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 150之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0163】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 151之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0164】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0165】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含來自包含SEQ ID NO: 318之胺基酸序列的可變區之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，及來自包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的可變區之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3。

【0166】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 309、及 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的重鏈 CDR1，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0167】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 310、及 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的重鏈 CDR2，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0168】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO:

122、及 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的重鏈 CDR3，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0169】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3，

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0170】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0171】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 314之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 315之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 311之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0172】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 309之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 310之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 311之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0173】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0174】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的重鏈CDR3；

【0175】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0176】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0177】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0178】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0179】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 108之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 109之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0180】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 110之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 111之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 109之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0181】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0182】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0183】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0184】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 119之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0185】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 120之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 121之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0186】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的重鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的重鏈CDR3。

【0187】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 136、及 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的輕鏈 CDR1，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0188】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 137、及 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的輕鏈 CDR2，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0189】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有選自由 SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 138、及 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列、及其保守性修飾所組成之群組的輕鏈 CDR3，其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0190】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3，

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0191】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0192】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的輕鏈CDR3

【0193】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 89之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 90之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 91之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0194】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0195】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 312之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 313之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 91之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0196】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 89之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 90之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 91之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0197】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0198】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0199】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 131之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0200】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0201】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 138之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0202】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含具有SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及具有SEQ ID NO: 139之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0203】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重

鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、

具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0204】 在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈

CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、

具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重

鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、

具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【0205】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具

有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0206】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0207】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0208】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0209】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0210】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0211】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0212】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、

具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0213】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0214】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0215】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0216】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0217】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0218】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0219】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具

有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0220】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0221】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0222】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0223】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0224】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0225】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0226】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、

具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0227】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0228】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0229】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

輕鏈可變區(LCVR)，其包含選自由 SEQ ID NO: 1 至 3 所組成之群組的胺基酸序列；或重鏈可變區(HCVR)，其包含選自由 SEQ ID NO: 4 至 6 所組成之群組的胺基酸序列；或包含選自由 SEQ ID NO: 1 至 3 所組成之群組的胺基酸序列之 LCVR、與包含選自由 SEQ ID NO: 4 至 6 所組成之群組的胺基酸序列之 HCVR 的組合，其中該胞外抗原結合域結合 hK2 抗原。

【0230】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的重鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0231】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0232】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0233】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0234】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0235】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0236】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0237】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0238】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0239】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0240】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0241】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0242】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0243】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 141之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0244】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 140之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0245】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 148之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0246】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 149之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0247】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 150之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0248】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 151之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0249】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0250】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含含有SEQ ID NO: 318之胺基酸序列的輕鏈可變區、及含有SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0251】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含：

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 1 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 4 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 2 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 4 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 6 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 4 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 2 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 6 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 4 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 1 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 6 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 3 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 5 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 1 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 5 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 2 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 5 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 74 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 76 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 75 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 77 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 147 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 140 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 75 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 141 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 75 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 140 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 148 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 142 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 149 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 143 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 150 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 144 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 151 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 145 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 152 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 146 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；

輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 318 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 317 具有至少 50、至少 55、至少 60、至少 65、至少 70、至少 75、至少 80、至少 85、至少 90、至少 91、至少 92、至少 93、至少 94、至少 95、至少 96、至少 97、至少 98、或至少 99%序列同一性之胺基酸序列。

【0252】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 1具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0253】 在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 2具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0254】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 6具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0255】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0256】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 2具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 6具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0257】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0258】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 1具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 6具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0259】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 5具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0260】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 1具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 5具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0261】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 2具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 5具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0262】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 74具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 76具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0263】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 75具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 77具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0264】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 147具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 140具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0265】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 75具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 141具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0266】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 75具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 140具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0267】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 148具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 142具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0268】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 149具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 143具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0269】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 150具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 144具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0270】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 151具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 145具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0271】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 152具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 146具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0272】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 318具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 317具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0273】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含scFv。在一些實施例中，scFv包含在輕鏈可變區與重鏈可變區之間的連接子多肽(linker polypeptide)。在某些實施例中，胞外抗原結合域係scFv，其包含選自由SEQ ID NO: 8至23、169至184、及340至343所組成之群組的胺基酸序列，並與hK2多肽（例如，具有SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的人類hK2多肽或其片段）特異性結合。

【0274】　在重組表現系統中，連接子係肽連接子並可包括任何天然存在的胺基酸。可被包括至連接子中之例示性胺基酸係Gly、Ser、Pro、Thr、Glu、Lys、Arg、Ile、Leu、His、及The。連接子應具有適當之長度，以將VH及VL以使彼等相對於彼此形成正確構形之方式連接，使得彼等保留所欲活性，諸如與hK2結合。

【0275】　連接子可係約5至50個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係約10至40個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係約10至35個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係約10至30個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係約10至25個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係約10至20個胺基酸長。在一些實

施例中，連接子係約15至20個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係6個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係7個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係8個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係9個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係10個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係11個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係12個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係13個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係14個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係15個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係16個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係17個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係18個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係19個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係20個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係21個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係22個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係23個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係24個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係25個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係26個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係27個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係28個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係29個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係30個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係31個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係32個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係33個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係34個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係35個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係36個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係37個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係38個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係39個胺基酸長。在一些實施例中，連接子係40個胺基酸長。可使用之例示性連接子係富含Gly之連接子、含Gly及Ser之連接子、含Gly及Ala之連接子、含Ala及Ser之連接子、及其他可撓性連接子。

【0276】　在一個實施例中，連接子多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一個實施例中，連接子多肽包含與SEQ ID NO: 7具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一個實施例中，連接子多肽包含SEQ ID NO: 237至268中任一者之胺基酸序列。在一個實施例中，連接子多肽包含與SEQ ID NO: 237至268中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0277】　在一個實施例中，scFv包含選自由SEQ ID NO: 8至23、169至184、及340至343所組成之群組的胺基酸序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 8具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 8之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 9具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 9之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 10具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 10之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 11具有至少50、至少55、至少60、

至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 11之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 12具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 12之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 13具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 13之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 14具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 14之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 15具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 15之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 16具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 16之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 17具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少

93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 17之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 18具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 18之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 19具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 19之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 20具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 20之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 21具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 21之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 22具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 22之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 23具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺

基酸序列、或SEQ ID NO: 23之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 169具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 169之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 170具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 170之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 171具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 171之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 172具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 172之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 173具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 173之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 174具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 174之序列。在一個實施例中，scFv包

含與SEQ ID NO: 175具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 175之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 176具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 176之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 177具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 177之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 178具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 178之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 179具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 179之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 180具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 180之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 181具有至少50、至少55、至少60、至少65、至

少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 181之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 182具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 182之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 183具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 183之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 184具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 184之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 340具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 340之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 341具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 341之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 342具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、

至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 342之序列。在一個實施例中，scFv包含與SEQ ID NO: 343具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 343之序列。

【0278】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含信號多肽。信號多肽可位於結合hK2之胞外抗原結合域的N端。信號多肽視情況可在細胞處理及CAR定位至細胞膜期間自胞外抗原結合域切割。所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何各種信號多肽皆可用作為信號多肽。可衍生出信號多肽之肽的非限制性實例包括FcεR、人類免疫球蛋白(IgG)重鏈(HC)可變區、CD8α、或T細胞所分泌之任何各種其他蛋白質。在各種實施例中，信號多肽與T細胞之分泌路徑相容。在一些實施例中，信號多肽包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。在一個實施例中，信號多肽包含與SEQ ID NO: 24具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0279】　在一個態樣中，本揭露提供一種CAR，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含選自由SEQ ID NO: 29至44、78至81、221至236、及273至308所組成之群組的胺基酸序列。具有包含選自由SEQ ID NO: 29至44、78至81、221至236、及273至308所組成之

群組的胺基酸序列之胞外抗原結合域的CAR之另一特徵係該胞外抗原結合域結合hK2抗原。

【0280】　在一個實施例中，胞內信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的多肽組分：TNF受體超家族成員9 (CD137)組分、T細胞表面醣蛋白CD3ζ鏈(CD3z)組分、分化簇(CD27)組分、分化簇超家族成員（諸如例如CD28或誘發性T細胞共刺激分子(inducible T-cell co-stimulator, ICOS)）組分、及其組合。

【0281】　在一個實施例中，CD137組分包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一個實施例中，CD137組分包含與SEQ ID NO: 27具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0282】　在一個實施例中，CD3z組分包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列。在一個實施例中，CD3z組分包含與SEQ ID NO: 28具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0283】　在一個實施例中，胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導域包含與SEQ ID NO: 45具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0284】　在一個實施例中，跨膜域包含CD8a跨膜區(CD8a-TM)多肽。在一些實施例中，CD8a-TM多肽包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列。在一些實施例中，CD8a-TM多肽包含與SEQ ID NO: 26具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0285】　在一個實施例中，跨膜域至少包含下列者之（多個）跨膜區：T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD8α、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD40、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。在另一實施例中，跨膜域至少包含下列者之跨膜域：ζ、η、或FcεR1γ及-β、MB1 (Igα.)、B29、或CD3-γ、ζ、或η。在另一實施例中，跨膜域係合成的，例如其主要包含疏水性殘基（諸如白胺酸及纈胺酸）、苯丙胺酸三聯體(triplet)、或色胺酸。

【0286】　在一個實施例中，CAR進一步包含將跨膜域連接至胞外抗原結合域之鉸鏈區。在一些實施例中，鉸鏈區係CD8a鉸鏈區。在一些實施例中，CD8a鉸鏈區包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列。在一些實施例中，CD8a鉸鏈區包含與SEQ ID NO: 25具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 269)，或包含與EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 269)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、

至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 270)，或包含與ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 270)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 271)，或包含與ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 271)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 272)，或包含與ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 272)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0287】　在一個實施例中，CAR包含胞外抗原結合域、鉸鏈區、跨膜域、及胞內信號傳導域。在一個此類實施例中，鉸鏈區係CD8α鉸鏈區，跨膜域係CD8α-TM域，且胞內信號傳導域包含CD3ζ域及4-1BB/CD137域。

【0288】　在一個此類實施例中，鉸鏈區係包含SEQ ID No: 25之胺基酸序列的CD8α鉸鏈區，跨膜域係包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列的CD8α-TM域，且胞內信號傳導域包含CD3ζ域及4-1BB/CD137域，其包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列。

【0289】　在另一實施例中，鉸鏈區係包含SEQ ID No: 25之胺基酸序列的CD8α鉸鏈區，跨膜域係包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列的CD8α-TM域，且胞內信號傳導域包含含有SEQ ID NO: 27之胺基酸序列的4-1BB/CD137域、及含有SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的CD3ζ域。

【0290】　在一個實施例中，胞外抗原結合域包含選自由SEQ ID NO: 29至44、78至81、221至236、及273至308所組成之群組的胺基酸序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 29具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 29之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 30具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 30之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 31具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 31之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 32具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 32之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 33具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、

至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 33之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 34具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 34之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 35具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 35之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 36具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 36之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 37具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 37之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 38具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 38之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 39具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至

少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 39之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 40具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 40之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 41具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 41之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 42具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 42之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 43具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 43之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 44具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 44之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 78具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至

少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 78之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 79具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 79之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 80具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 80之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 81具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 81之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 221具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 221之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 222具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 222之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 223具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、

至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 223之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 224具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 224之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 225具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 225之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 226具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 226之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 227具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 227之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 228具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 228之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 229具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、

至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 229之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 230具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 230之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 231具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 231之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 232具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 232之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 233具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 233之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 234具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 234之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 235具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、

至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 235之序列。在一個實施例中，胞外抗原結合域包含與SEQ ID NO: 236具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 236之序列。

**CAR建構體及表現CAR之免疫反應性細胞**

【0291】　用語「編碼(encoding)」係指多核苷酸（諸如基因、cDNA、或mRNA）中核苷酸之特定序列在生物程序中作為合成其他聚合物及巨分子之模板的固有性質，該等聚合物及大分子具有所定義之核苷酸序列（例如rRNA、tRNA、及mRNA）或所定義之胺基酸序列、及自其得到之生物性質。因此，若對應於基因之mRNA的轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中生產蛋白質，則該基因、cDNA、或RNA編碼該蛋白質。核苷酸序列與mRNA序列同一的編碼股及用作基因或cDNA轉錄之模板的非編碼股兩者皆可稱為編碼蛋白質或該基因或cDNA之其他產物。

【0292】　除非另有指明，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括係彼此之簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子，其達到使編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有（多個）內含子之程度。

【0293】　用語「表現載體(expression vector)」係指包含重組多核苷酸之載體，該重組多核苷酸包含與待表現之核苷酸序列可操作地連接之表現控制序

列。表現載體包含足以供表現之順式作用元件(cis-acting element)；其他表現元件可由宿主細胞或在體外表現系統中供應。表現載體包括所屬技術領域中已知之所有表現載體，包括併入重組多核苷酸之黏質體、質體（例如裸露或含於脂質體中）、及病毒（例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒、及腺相關病毒）。

【0294】　在一個實施例中，本揭露提供一種細胞，其表現編碼CAR之核酸分子。在一個實施例中，本揭露之CAR包含選自由SEQ ID NO: 46至61、82至85、及205至220所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 46具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 46之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 47具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 47之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 48具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 48之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 49具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 49之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 50具有至少50、至少55、

至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 50之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 51具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 51之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 52具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 52之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 53具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 53之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 54具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 54之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 55具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 55之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 56具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、

至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 56之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 57具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 57之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 58具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 58之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 59具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 59之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 60具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 60之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 61具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 61之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 82具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少

90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 82之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 83具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 83之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 84具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 84之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 85具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 85之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 205具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 205之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 206具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 206之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 207具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、

至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 207之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 208具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 208之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 209具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 209之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 210具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 210之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 211具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 211之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 212具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 212之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 213具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、

至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 213之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 214具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 214之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 215具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 215之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 216具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 216之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 217具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 217之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 218具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 218之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 219具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、

至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 219之序列。在一些實施例中，本揭露之CAR包含與SEQ ID NO: 220具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 220之序列。

【0295】　在某些實施例中，CAR可包含信號多肽。在某些實施例中，信號肽係在CAR序列之N端。在某些實施例中，信號肽係在CAR序列之C端。在某些實施例中，信號肽包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或係由該胺基酸序列所組成。

【0296】　在本文中，核酸分子之結構在某些地方係基於與所述參考序列（具有給定SEQ ID NO）之序列同一性%來定義。在此背景下，關於核酸分子之序列同一性%係指至少兩種不同核酸序列之間的相似性。當兩個比較序列兩者中的位置係由相同的鹼基佔據時，例如如果兩個DNA分子之各者中的位置係由腺嘌呤佔據，則分子在該位置係同一的，兩個序列之間的同一性百分比係以下者之函數：由兩個序列共有之匹配或同源位置數目除以所比較之位置數目然後乘以100。例如，如果兩個序列中之位置10個中有6個係匹配或同源的，則兩個序列為60%同一（或同源）。舉實例而言，DNA序列ATTGCC與TATGGC共享50%同一性（或同源性）。通常而言，比較係在將兩個序列比對以給出最大同源性時進行。各別同一性百分比可藉由標準比對演算法判定，例如Altshul等人所述之Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) ((1990) J. MoI. Biol. 215:403-10)；Needleman等人之演算法((1970) J. MoI. Biol. 48:444-53)；或Meyers等人之演算法((1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17)。一組參數可係

Blosum 62計分矩陣，其中缺口罰分(gap penalty)為12，缺口延伸罰分為4，且框移缺口罰分(frameshift gap penalty)為5。兩個核酸序列之間的同一性百分比亦可使用Meyers及Miller之演算法((1989) CABIOS 4:11-17)（其已被併入ALIGN程式（2.0版）中）來判定，其使用PAM120權重殘基表(weight residue table)、12之缺口長度罰分(gap length penalty)、及4之缺口罰分。同一性百分比通常係藉由比較類似長度的序列來計算。

【0297】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 153至160中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 153至160中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0298】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 161至168中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 161至168中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0299】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 195至204中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 195至204中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、

至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0300】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 320至325中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 320至325中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0301】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 326至331中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 326至331中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0302】　在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含SEQ ID NO: 336至339中任一者之核酸序列。在各種實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 336至339中任一者具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列的核酸序列。

【0303】　在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 153具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少

85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 153之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 154具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 154之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 155具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 155之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 156具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 156之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 157具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 157之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 158具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 158之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 159具

有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 159之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 160具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 160之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 161具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 161之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 162具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 162之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 163具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 163之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 164具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 164之序列的

核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 165具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 165之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 166具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 166之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 167具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 167之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 168具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 168之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 195具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 195之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 196具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、

至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 196之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 197具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 197之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 198具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 198之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 199具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 199之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 200具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 200之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 201具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 201之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 202具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少

80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 202之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 203具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 203之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 204具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 204之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 320具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 320之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 321具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 321之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 322具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 322之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ

ID NO: 323具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 323之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 324具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 324之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 325具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 325之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 326具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 326之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 327具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 327之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 328具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO:

328之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 329具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 329之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 330具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 330之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 331具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 331之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 336具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 336之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 337具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 337之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 338具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少

95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 338之序列的核酸序列。在一實施例中，編碼CAR之核酸分子包含含有與SEQ ID NO: 339具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之序列、或SEQ ID NO: 339之序列的核酸序列。

【0304】　在一個態樣中，本揭露提供包含本文中所述之CAR的經單離之免疫反應性細胞。在一些實施例中，將經單離之免疫反應性細胞用CAR轉導，例如使CAR在免疫反應性細胞之表面上持續表現。在某些實施例中，將經單離之免疫反應性細胞進一步用至少一種共刺激配體轉導，使得該免疫反應性細胞表現該至少一種共刺激配體。在某些實施例中，至少一種共刺激配體係選自由下列所組成之群組：4-1BBL、CD48、CD70、CD80、CD86、OX40L、TNFRSF14、及其組合。在某些實施例中，將經單離之免疫反應性細胞進一步用至少一種細胞介素轉導，使得該免疫反應性細胞分泌該至少一種細胞介素。在某些實施例中，至少一種細胞介素係選自由下列所組成之群組：IL-2、IL-3，IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、及其組合。在一些實施例中，經單離之免疫反應性細胞係選自由下列所組成之群組：T淋巴球（T細胞）、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性T淋巴球(CTL)、調節性T細胞、人類胚胎幹細胞、淋巴樣前驅細胞(lymphoid progenitor cell)、T細胞前體細胞(T cell-precursor cell)、及多能性幹細胞（自其可分化出淋巴樣細胞）。

【0305】　在一個實施例中，本揭露之CAR T細胞可藉由將包含所欲CAR（例如包含抗hK2、CD8α鉸鏈及跨膜域、及人類4-1BB及CD3ζ信號傳導域之

CAR）之慢病毒載體引入細胞中來產生。本發明之CAR T細胞能夠在體內複製導致長期持續存在，致使腫瘤控制得以持續。

【0306】　本發明之實施例進一步提供宿主細胞，其包含本文中所述之重組表現載體中之任一者。如本文中所使用，用語「宿主細胞(host cell)」係指可含有重組表現載體之任何類型的細胞。宿主細胞可係真核細胞（例如植物、動物、或藻類、真菌）或可係原核細胞（例如細菌或原生動物）。宿主細胞可係經培養之細胞或初代細胞，即直接自生物（例如人類）單離。宿主細胞可係貼附性細胞或懸浮細胞（即在懸浮液中生長之細胞）。合適的宿主細胞在所屬技術領域中係已知的，並包括例如DH5α大腸桿菌細胞、中國倉鼠卵巢細胞、猴VERO細胞、COS細胞、HEK293細胞、及類似者。出於擴增或複製重組表現載體之目的，宿主細胞可係原核細胞，例如DH5α細胞。出於產生重組CAR、多肽、或蛋白質之目的，宿主細胞可係哺乳動物細胞。宿主細胞可係人類細胞。雖然宿主細胞可屬於任何細胞類型，可源自於任何類型的組織，且可處於任何發展階段，但宿主細胞可係周邊血液淋巴球(PBL)。宿主細胞可係T細胞。

【0307】　出於本文中之目的，T細胞可係任何T細胞，諸如經培養之T細胞（例如初代T細胞）、或來自經培養之T細胞系（例如Jurkat、SupT1等）的T細胞、或獲自哺乳動物之T細胞。若獲自哺乳動物，則T細胞可獲自許多來源，包括但不限於骨髓、血液、淋巴結、胸腺、或其他組織或流體。T細胞亦可經富集或純化。T細胞可係人類T細胞。T細胞可係單離自人類之T細胞。T細胞可係任何類型的T細胞且可處於任何發展階段，包括但不限於$CD4^+/CD8^+$雙陽性T細胞、$CD8^+$ T細胞（例如細胞毒性T細胞）、$CD4^+$輔助T細胞（例如Th1及Th2細胞）、周邊血液單核細胞(PBMC)、周邊血液白血球(PBL)、腫瘤浸潤細胞

(tumor infiltrating cell)、記憶T細胞、初始T細胞、及類似者。T細胞可係$CD8^+$ T細胞或$CD4^+$ T細胞。

【0308】　亦提供一種細胞群，其包含至少一種本文所述之宿主細胞。細胞群可係非均質族群，其除了至少一種其他細胞以外包含含有所述重組表現載體中之任一者的宿主細胞，其他細胞例如不包含該等重組表現載體中之任一者的宿主細胞（例如T細胞）或T細胞以外之細胞（例如B細胞、巨噬細胞、紅血球、嗜中性球、肝細胞、內皮細胞、上皮細胞、肌肉細胞、腦細胞等）。替代地，細胞群可係實質上均質族群，其中族群主要包含宿主細胞（例如基本上由其所組成），該等宿主細胞包含該重組表現載體。族群亦可係細胞之殖株族群，在其中該族群之所有細胞係單一宿主細胞之殖株，該宿主細胞包含重組表現載體，使得該族群之所有細胞包含該重組表現載體。在一個實施例中，細胞群係包含宿主細胞之殖株族群，該等宿主細胞包含如本文中所述之重組表現載體。

**醫藥組成物/投予**

【0309】　在本揭露之實施例中，表現CAR之細胞可以組成物形式提供，例如適合的（多種）醫藥組成物，其包含表現CAR之細胞及醫藥上可接受之載劑。在一個態樣中，本揭露提供醫藥組成物，其包含有效量的表現一或多種所述CAR的淋巴球及醫藥上可接受之賦形劑。本揭露之醫藥組成物可包含表現CAR之細胞（例如複數個表現CAR之細胞，如本文中所述）與一或多種醫藥上或生理上可接受之載劑、賦形劑、或稀釋劑的組合。如本文中所使用，用語

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

【0310】　醫藥上可接受之載劑可係活性成分以外之醫藥組成物中的成分，其對對象係無毒的。

【0311】　醫藥上可接受之載劑可包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑、或防腐劑。醫藥上可接受之載劑的實例係生理上相容的溶劑、分散介質、覆膜(coating)、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑、及類似者，諸如鹽、緩衝劑、抗氧化劑、醣、水性或非水性載劑、防腐劑、潤濕劑、界面活性劑、或乳化劑、或其組合。醫藥組成物中醫藥上可接受之載劑的量可基於載劑之活性及配方之所欲特性（諸如穩定性及/或最小氧化）來實驗判定。

【0312】　此類組成物可包含緩衝劑，諸如乙酸、檸檬酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、碳酸、蘋果酸、天冬胺酸、組胺酸、硼酸、Tris緩衝劑、HEPPSO、HEPES、中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、及類似者；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖、或葡聚糖、甘露醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑（如氫氧化鋁）；抗細菌劑及抗真菌劑；及防腐劑。

【0313】　本揭露之組成物可經配製以用於經腸或非腸外投予之各種手段。在一個實施例中，組成物可經配製以用於輸注或靜脈內投予。本文中所揭示之組成物可例如以無菌液體製劑提供，例如等滲水溶液、乳化液、懸浮液、分散夜、黏性組成物，其可經緩衝至所欲的pH。適合用於口服投予之配方可包括液體溶液、膠囊、囊劑(sachet)、錠劑、口含錠(lozenge)、及口含錠(troche)、於適當液體中之粉末液體懸浮液、及乳化液。

【0314】　如本文中關於醫藥組成物所使用，用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指經美國聯邦或州政府的管理機構批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認的藥典中以用於動物及/或人類。

【0315】　在一個態樣中，本揭露係關於使用淋巴球輸注投予表現CAR之經基因修飾之T細胞，以用於治療患有癌症或有患癌症之風險的患者。在至少一個實施例中，在治療中使用自體淋巴球輸注。自有需要治療之對象收集自體PBMC，並將T細胞使用本文中所述及所屬技術領域中已知之方法活化並擴增，然後將其輸注回至該對象中。

【0316】　在一個態樣中，本揭露大致上係關於治療有發展癌症之風險的對象。本發明亦包括治療對象之化學療法及/或免疫療法導致顯著免疫抑制從而增加對象發展癌症之風險的惡性疾病或自體免疫疾病。在一個態樣中，本揭露提供預防癌症之方法，該等方法包含向有需要之對象投予一定量的表現一或多種所述CAR之淋巴球。

【0317】　在一個態樣中，本揭露提供治療患有癌症之對象的方法，該等方法包含向有需要之對象投予治療有效量的表現一或多種所述CAR之淋巴球，藉此該淋巴球誘發或調節該對象中癌細胞之殺滅。

【0318】　在另一態樣中，本揭露提供減少患有癌症之對象的腫瘤負荷之方法，該等方法包含向有需要之對象投予治療有效量的表現一或多種本文中所述之CAR的淋巴球，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。在另一態樣中，本揭露提供增加患有癌症之對象的存活之方法，該等方法包含向有需要之對象投予治療有效量的表現一或多種所述CAR之淋巴球，藉此延長該對象之存活。通常而言，表現（多種）CAR之淋巴球誘發對象中癌細胞之殺滅，並導致

對象中腫瘤/癌細胞之減少或根除。可靶向的癌症（包括轉移性病灶）之非限制性清單包括前列腺癌及前列腺衍生癌症。在一個實施例中，對象中正接受治療的癌症係前列腺癌。在一些實施例中，癌症係表現雄性激素受體(AR)之乳癌。

【0319】　在一個態樣中，本文中所述之方法適用於治療具有發展為癌性病況之風險的非癌性病況，諸如例如前列腺肥大、良性前列腺增生(BPH)、及沒有診斷出前列腺癌下之高PSA水平。

【0320】　在一個態樣中，提供治療患有癌症之對象的方法，該等方法包含向有需要之對象投予治療有效量的表現CAR之淋巴球，該CAR具有結合hK2抗原之胞外抗原結合域，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。在一些實施例中，CAR中之至少一者包含選自由SEQ ID NO: 46至61、82至85、及205至220所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 46具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 46之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 47具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 47之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 48具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 48之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 49具有至少50、至少55、至少60、至少65、

至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 49之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 50具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 50之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 51具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 51之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 52具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 52之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 53具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 53之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 54具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 54之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 55具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少

94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 55之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 56具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 56之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 57具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 57之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 58具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 58之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 59具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 59之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 60具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 60之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 61具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序

列、或SEQ ID NO: 61之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 82具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 82之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 83具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 83之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 84具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 84之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 85具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 85之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 205具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 205之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 206具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 206之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO:

207具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 207之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 208具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 208之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 209具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 209之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 210具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 210之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 211具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 211之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 212具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 212之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 213具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至

少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 213之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 214具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 214之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 215具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 215之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 216具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 216之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 217具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 217之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 218具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 218之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 219具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、

至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 219之序列。在一些實施例中，CAR包含與SEQ ID NO: 220具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少91、至少92、至少93、至少94、至少95、至少96、至少97、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列、或SEQ ID NO: 220之序列。

【0321】　在一個態樣中，揭示一種靶向殺滅癌細胞之方法，該方法包含使該癌細胞接觸表現一或多種所述CAR的淋巴球，藉此該淋巴球誘發該癌細胞之殺滅。可靶向的癌細胞（包括轉移性癌細胞）之非限制性清單包括前列腺癌及其組合。在一個實施例中，癌細胞係前列腺癌細胞。

【0322】　本揭露之醫藥組成物可以適於待治療（或預防）疾病之方式投予。儘管適當劑量可藉由臨床試驗判定，但投予的數量及頻率將由諸如下列之因子判定：對象的病況、及對象的疾病之類型及嚴重性。

【0323】　用語「治療（treat或treatment）」係指治療性處理，其中目的係在於減緩（減輕）非所欲之生理變化或疾病，或在治療期間提供有益或所欲之臨床結果。有益或所欲之臨床結果包括症狀的減輕、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定化（即不惡化）、疾病進程的延緩或減緩、疾病狀態的改善或緩和、及/或緩解（無論部分或完全），無論是可檢測或不可檢測的。「治療」亦可意指相較於未接受治療之對象之預期存活而延長存活。那些需要治療的對象包括那些已經患有不想要的生理變化或疾病的對象，以及那些易患有該生理變化或疾病的對象。

【0324】　疾病或病症之「預防(prevent/preventing/prevention/prophylaxis)」意指預防病症出現在對象中。「治

療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」在本文中可互換使用，且係指有效達到所欲治療結果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中誘發所欲反應的能力。有效治療劑或治療劑組合之例示指標包括例如病患幸福感的提高、腫瘤負荷的減少、腫瘤生長的停止或減緩、及/或癌細胞沒有轉移至身體的其他位置。

【0325】　如本文中所使用，用語「對象(subject)」係指動物。用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中提及對象時可互換使用。因此，「對象(subject)」包括作為患者正接受疾病治療或疾病預防之人類。本文中所述之方法可用來治療屬於任何分類之動物對象。此類動物之實例包括哺乳動物。哺乳動物包括但不限於嚙齒目之哺乳動物（諸如小鼠及倉鼠）及兔形目（諸如兔）之哺乳動物。哺乳動物可係來自食肉目，其包括貓科動物（貓）及犬科動物（狗）。哺乳動物可係來自偶蹄目，其包括牛科動物（牛）及豬科動物（豬），或屬於奇蹄目，其包括馬科動物（馬）。哺乳動物可屬於靈長目、新世界猴類(Ceboid)、或猴類(Simoid)（猴）或屬於類人猿亞目（人類及猿）。在一個實施例中，哺乳動物係人類。

【0326】　當指示治療有效量時，所投予之本揭露之組成物的準確量可由醫師考慮個體在年齡、體重、腫瘤大小、感染或轉移程度、及對象病況之差異來判定。通常可陳述為，包含本文中所述之T細胞的醫藥組成物可以約$10^4$至約$10^{10}$個細胞/kg體重之劑量、在一些情況下約$10^5$至約$10^6$個細胞/kg體重之劑量（包括在該等範圍內之全部整數值）投予。在一些實施例中，包含本文中所述之T細胞的醫藥組成物可以約$10^6$個細胞/kg體重之劑量投予。T細胞組成物亦可

以此等劑量投予多次。可藉由使用免疫療法中一般已知的輸注技術投予細胞（參見例如Rosenberg et al., *New Eng. J. of Med.* 319:1676, 1988）。

【0327】 可用於本發明之實施例的背景中的遞送系統可包括延時釋放(time-released)、延緩釋放(delayed release)、及持續釋放(sustained release)遞送系統，使得T細胞組成物之遞送在待治療部位之敏化前發生，且有足夠的時間以引起待治療部位之敏化。組成物可與其他治療劑或療法結合使用。此類系統可避免組成物之重複投予，從而增加對對象及醫師的便利性，且可特別適用於本發明之某些組成物實施例。

【0328】 許多類型的釋放遞送系統為所屬技術領域中具有通常知識者可得且已知的。彼等包括聚合物基底系統(polymer base system)，諸如聚(乳酸交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚酯醯胺、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基丁酸、及聚酐。前述含有藥物之聚合物的微膠囊係描述於例如美國專利第5,075,109號中。遞送系統亦包括非聚合物系統，其係脂質，包括固醇（諸如膽固醇、膽固醇酯）、及脂肪酸或中性脂肪（諸如單酸、二酸、及三酸甘油酯）；矽橡膠系統；基於肽之系統；水凝膠釋放系統；蠟覆膜；使用習知黏合劑及賦形劑之壓製錠；部分融合型植入物；及類似者。具體實例包括但不限於：(a)侵蝕式系統(erosional system)，其中活性組成物係以某種形式含於基質內，諸如美國專利第4,452,775號；第4,667,014號；第4,748,034號；及第5,239,660號中所述者；及(b)擴散式系統，其中活性組分以受控制速率自聚合物滲透出來，諸如美國專利第3,854,480號及第3,832,253號中所述。此外，可使用基於泵之硬體遞送系統，其中一些經調適以用於植入。

【0329】　在某些態樣中，可能所欲的是將經活化之T細胞投予至對象，隨後再抽血（或執行血球分離術），根據本揭露活化T細胞，並將這些經活化並擴增之T細胞再輸注至對象。此程序可每幾週執行多次。在某些態樣中，T細胞可由抽取10 cc至400 cc的血液來活化。在某些態樣中，T細胞係由抽取20 cc、30 cc、40 cc、50 cc、60 cc、70 cc、80 cc、90 cc、或100 cc的血液來活化。

【0330】　CAR-T細胞及組成物之投予可以任何方式進行，例如藉由腸胃外或非腸胃外投予，包括藉由氣霧劑吸入、注射、輸注、攝食、輸血、植入、或移植。舉例而言，本文中所述之CAR-T細胞及組成物可經動脈、皮內、皮下、腫瘤內、髓內、結內(intranodally)、肌內、藉由靜脈(i.v.)注射、或腹膜內投予至患者。在一個態樣中，本揭露之組成物係藉由i.v.注射投予。在一個態樣中，本揭露之組成物係藉由皮內或皮下注射投予至對象。T細胞之組成物可例如直接注射至腫瘤、淋巴結、組織、器官、或感染部位中。

【0331】　投予可係自體的或非自體的。例如，表現人類血管舒緩素2（例如，hK2）特異性CAR之免疫反應性細胞可獲自一個對象，並將其投予至相同對象或不同、相容的對象。本揭露之周邊血液衍生之T細胞、或經擴增之T細胞（例如，體內、離體、或體外衍生）可經由例如靜脈內注射、局部注射、全身性注射、導管投予、或腸胃外投予來投予。

【0332】　在具體實施例中，對象可經歷白血球分離術(leukapheresis)，其中白血球經離體收集、富集、或去除，以選擇及/或單離出所關注之細胞（例如T細胞）。可將此等T細胞單離物藉由所屬技術領域中已知的方法擴增並處理，使得可引入本揭露之一或多種CAR建構體，從而產生CAR-T細胞。有需要之對

象隨後可經歷高劑量化學療法的標準治療，接著經歷周邊血液幹細胞移植。在某些態樣中，在移植之後或與移植同時，對象接受經擴增之CAR-T細胞輸注。在一個態樣中，經擴增之細胞係在手術之前或之後投予。

【0333】　投予至患有惡性疾病之患者的劑量係足以減輕或至少部分地停止所治療之疾病（「治療有效量」）。投予至患者之以上治療之劑量將隨所治療病況之準確性質及治療之接受者而變化。用於人類投予之劑量可根據所屬技術領域中一般接受之實務進行調整。

【0334】　本發明之CAR T細胞可經歷體內T細胞擴增並可建立hK2特異性記憶細胞，該等記憶細胞在血液及骨髓中保持在高水平達很長的時間量。在一些情況下，將本發明之CAR T細胞輸注至對象中可在體內消除患有晚期化學療法抗性癌症之對象的癌細胞，例如前列腺癌細胞或表現AR之乳癌。

【0335】　在一個實施例中，將本揭露之CAR引入T細胞中（例如使用體外轉錄），且對象（例如人類）接受本揭露之CAR-T細胞的初次投予、及CAR-T細胞之一或多次後續投予，其中一或多次後續投予係在前次投予之後少於15天投予，例如14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、或2天。在一個實施例中，每週向對象（例如人類）投予一次以上的CAR-T細胞投予，例如每週投予2、3、或4次的CAR-T細胞投予。在一個實施例中，對象每週接受一次以上的CAR-T細胞投予（例如每週2、3、或4次投予）（本文中亦稱為週期），之後一週沒有CAR-T細胞投予，然後向對象投予一或多次額外的CAR-T細胞投予（例如每週一次以上的CAR-T細胞投予）。在另一實施例中，對象接受一個週期以上的CAR-T細胞，且各週期之間的時間少於10、9、8、7、6、5、4、或3天。在一個實施例中，CAR-T細胞係每隔一天投予，每週3次投予。

在一個實施例中，投予CAR-T細胞至少二、三、四、五、六、七、八、或更多週。

【0336】　在一個實施例中，投予可在一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、三週、一個月、五週、六週、七週、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、或更久之後重覆進行。重覆治療過程亦為可能者，如為慢性投予。重覆投予可在相同劑量或在不同劑量下。

【0337】　CAR-T細胞可在本發明之方法中藉由維持療法來投予，諸如例如一週一次持續6個月或更久的期間。

【0338】　在一個實施例中，CAR-T細胞係使用慢病毒病毒載體（諸如慢病毒）產生。用此類病毒載體產生的CAR-T細胞通常將具有穩定的CAR表現。

【0339】　在一個實施例中，CAR-T細胞在轉導之後暫時表現CAR載體達4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15天。CAR之暫時表現可受RNA CAR載體遞送影響。在一個實施例中，CAR RNA係藉由電穿孔轉導至T細胞中。

【0340】　若患者在暫時CAR療法療程期間有產生抗CAR抗體反應之高風險（諸如因RNA轉導而產生者），則CAR-T輸注間歇期不應持續多於十至十四天。

【0341】　本文中所述之表現CAR之細胞可與其他已知的藥劑及療法組合使用。如本文中所使用，「組合(in combination)」投予意指在對象的治療療程期間將二（或更多）種不同的療法遞送至對象，例如在對象已經診斷有癌症之後及在癌症已經治癒或消除或治療已因其他原因中止之前遞送二（或更多）種療法。在一些實施例中，一種療法之遞送在第二療法之遞送開始時仍存在，使

得就投予而言存在重疊。在本文中此有時被稱為「同時(simultaneous)」或「並行遞送(concurrent delivery)」。在其他實施例中，一種療法之遞送在另一種療法之遞送開始之前結束。在任一情況之一些實施例中，療法因組合投予而更有效。舉例而言，第二療法更有效，例如用較少的第二療法見到等效效應，或第二療法減少症狀的程度大於若在不存在第一療法下投予第二療法所見到的程度，或用第一療法見到類似情況。在一些實施例中，遞送使得症狀或與病症相關之其他參數的減少大於在不存在另一療法下用一種療法遞送時所觀測到的減少。兩種療法之效應可係部分相加的、完全相加、的或大於相加的。遞送可使得當遞送第二療法時，仍可檢測到所遞送之第一療法之效應。

【0342】　在一個實施例中，其他治療劑（諸如因子）可在投予CAR-T細胞之前、之後投予、或與CAR-T細胞在相同時間（同時）投予，包括但不限於介白素、以及群落刺激因子（諸如G-CSF、M-CSF、及GM-CSF）、及干擾素。

【0343】　本文中所述之表現CAR之細胞及至少一種額外治療劑可以同一個組成物或以分開的組成物同時投予、或依序投予。針對依序投予，可先投予本文中所述之表現CAR之細胞，其次可投予另一種藥劑，或投予順序可顛倒。

【0344】　在進一步實施例中，本文所述之表現CAR之細胞可與手術、輻射、化學療法、免疫抑制劑、抗劑、或其他免疫消融劑(immunoablative agent)組合使用於治療方案中。在另一實施例中，本文中所述之表現CAR之細胞可與抗雄性激素治療組合使用。在一個實施例中，可向對象投予使表現CAR之細胞之活性增強的藥劑。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可係抑制抑制性分子之藥劑。

【0345】　例示實施例說明如下。

1.　一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含：

(a)包含特異性結合至人類血管舒緩素 2 (hK2)抗原之 scFv 的胞外域、

(b)跨膜域、及

(c)視情況包含至少一個共刺激域之胞內信號傳導域。

2.　如實施例 1 之 CAR，其進一步包含

(d) CD8a 鉸鏈區，

其中該跨膜域包含 CD8a 跨膜區(CD8a-TM)多肽；且

其中該胞內信號傳導域包含含有 TNF 受體超家族成員 9 (CD137)組分之共刺激域及含有 T 細胞表面醣蛋白 CD3ζ 鏈(CD3z)組分之初級信號傳導域。

3.　如實施例 2 之 CAR，其中

(b)該 CD8a 鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 25、269、270、271、或 272 至少 90%同一的胺基酸序列；

(c)該跨膜結構域包含與 SEQ ID NO: 26 至少 90%同一的胺基酸序列；且/或

(d)該胞內信號傳導域包含具有與 SEQ ID NO: 27 至少 90%同一的胺基酸序列之共刺激域、及具有與 SEQ ID NO: 28 至少 90%同一的胺基酸序列之初級信號傳導域。

4.　一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的重鏈 CDR3

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

5. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3，

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

6. 如實施例 4 之 CAR，其中該胞外抗原結合域進一步包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

7.如實施例 6 之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具

有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

8.如實施例 6 之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含：具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

9. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

包含選自 SEQ ID NO: 1、2、3、74、75、147、148、149、150、151、152、及 318 之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；及/或

包含選自 SEQ ID NO: 4、5、6、76、77、140、141、142、143、144、145、146、及 317 之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)；

其中該胞外抗原結合域結合該人類血管舒緩素 2 (hK2)抗原。

10. 如實施例 9 之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含：

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；或

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列的重鏈可變區。

11. 如實施例 1 至 10 中任一者之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。

12. 如實施例 11 之 CAR，其中該 scFv 包含在該輕鏈可變區(VL)與該重鏈可變區(VH)之間的連接子多肽。

13. 如實施例 12 之 CAR，其中該連接子多肽包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列。

14. 如實施例 11 至 12 中任一者之 CAR，其中該 scFv 包含選自由 SEQ ID NO: 8 至 23、169 至 184、及 340 至 343 所組成之群組的胺基酸序列。

15. 如實施例 1 至 14 中任一者之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含信號多肽。

16. 如實施例 15 之 CAR，其中該信號多肽包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

17. 如實施例 4 至 16 中任一者之 CAR，其中該胞內信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的多肽組分：TNF 受體超家族成員 9 (CD137)組分、T 細胞表面醣蛋白 CD3ζ 鏈(CD3z)組分、分化簇(CD27)組分、分化簇超家族成員組分、及其組合。

18. 如實施例 17 之 CAR，其中該 CD137 組分包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

19. 如實施例 17 或實施例 18 之 CAR，其中該 CD3z 組分包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

20. 如實施例 17 至 19 中任一者之 CAR，其中該胞內信號傳導域包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

21. 如實施例 2 至 20 中任一者之 CAR，其中該跨膜域包含 CD8a 跨膜區(CD8a-TM)多肽。

22. 如實施例 21 之 CAR，其中該 CD8a-TM 多肽包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

23. 如實施例 4 至 22 中任一者之 CAR，其進一步包含將該跨膜域連接至該胞外抗原結合域之鉸鏈區。

24. 如實施例 23 之 CAR，其中該鉸鏈區係 CD8a 鉸鏈區。

25. 如實施例 24 之 CAR，其中該 CD8a 鉸鏈區包含 SEQ ID NO: 25、279、280、281、或 282 之胺基酸序列。

26. 如實施例 1 至 25 中任一者之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含選自由 SEQ ID NO: 29 至 44、78 至 81、221 至 236、及 273 至 308 所組成之群組的胺基酸序列。

27. 如實施例 1 至 26 中任一者之 CAR，其中該 CAR 包含選自由 SEQ ID NO: 46 至 61、82 至 85、及 205 至 220 所組成之群組的胺基酸序列。

28. 一種經單離淋巴球，其表現如請求項 1 至 27 中任一項所述之 CAR。

29. 如實施例 28 之經單離淋巴球，其中該淋巴球係 T 淋巴球。

30. 如實施例 28 之經單離淋巴球，其中該淋巴球係自然殺手(NK)細胞。

31. 一種經單離核酸分子，其編碼如實施例 1 至 30 中任一者之 CAR。

32. 一種載體，其包含如實施例 31 之核酸分子。

33. 一種細胞，其表現如實施例 31 之核酸分子。

34. 一種醫藥組成物，其包含有效量的如實施例 28 至 30 中任一者之淋巴球。

35. 一種醫藥組成物，其包含有效量的如實施例 28 至 30 中任一者之淋巴球及醫藥上可接受之賦形劑。

36. 如實施例 1 至 27 中任一者之 CAR 或實施例 34 或 35 之醫藥組成物，其用於治療中。

37. 如實施例 1 至 27 中任一者之 CAR 或實施例 34 或 35 之醫藥組成物，其用於治療患有癌症之對象的方法中。

38. 一種治療患有癌症之對象之方法，該方法包含：

向有需要之對象投予治療有效量的如實施例 28 至 30 中任一者之淋巴球，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。

39. 如實施例 38 之方法、或如實施例 37 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係前列腺癌或表現雄性激素受體之乳癌。

40. 如實施例 38 之方法、或如實施例 37 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係前列腺癌。

41. 如實施例 38 之方法、或如實施例 37 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係表現雄性激素受體之乳癌。

42. 一種靶向殺滅癌細胞之方法，該方法包含：

使該癌細胞接觸如實施例 28 至 30 中任一者之淋巴球，藉此該淋巴球誘發該癌細胞之殺滅。

43. 如實施例 42 之方法，其中該癌細胞係前列腺癌細胞或表現雄性激素受體之乳癌細胞。

44. 一種檢測對象中癌症之存在的方法，其包含：

(c)使獲自該對象之細胞樣本接觸如實施例 1 至 27 中任一者之 CAR，從而形成 CAR-細胞複合物；及

(b)檢測該複合物，其中檢測到該複合物係代表該對象中存在癌症。

較佳地，實施例係在體外執行。

45. 如實施例 1 之 CAR，其中該跨膜域包含含有 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 CD8a-TM 多肽。

46. 如實施例 2 之 CAR，其中該跨膜域包含含有 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 CD8a-TM 多肽。

47. 如實施例 2 或 46 之 CAR，其中該其中該 CD8a 鉸鏈區包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

48. 如實施例 2 或 47 之 CAR，其中該 CD137 組分包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

49. 如實施例 2、47、或 48 之 CAR，其中該 CD3z 組分包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

50.如實施例 3 之 CAR，其中

(b)該 CD8a 鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 25、269、270、271、或 272 至少 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99%同一的胺基酸序列，較佳地其中該 CD8a 鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 25 至少 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99%同一的胺基酸序列；

(c)該跨膜域包含與 SEQ ID NO: 26 至少 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99%同一的胺基酸序列；且/或

(d)該胞內信號傳導域包含具有與 SEQ ID NO: 27 至少 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99%同一的胺基酸序列之共刺激域、及具有與 SEQ ID NO: 28 至少 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99%同一的胺基酸序列之初級信號傳導域。

51. 如實施例 3 之 CAR，其中該 CD8a 鉸鏈區包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

52. 如實施例 3 之 CAR，其中該 CD8a-TM 多肽包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

53. 如實施例 3 之 CAR，其中該 CD137 組分包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

54. 如實施例 3 之 CAR，其中該 CD3z 組分包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

55.如實施例 3 之 CAR，其中

(b)該 CD8a 鉸鏈區包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列；

(c)該跨膜域包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；且

(d)該胞內信號傳導域包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列的共刺激域、及含有 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列的初級信號傳導域。

56. 如實施例 45 至 55 之 CAR，其中該胞外抗原結合域包含選自由 SEQ ID NO: 29 至 44、78 至 81、221 至 236、及 273 至 308 所組成之群組的胺基酸序列。

57. 如實施例 45 至 55 中任一者之 CAR，其中該 CAR 包含選自由 SEQ ID NO: 46 至 61、82 至 85、及 205 至 220 所組成之群組的胺基酸序列。

58. 一種經單離淋巴球，其表現如請求項 45 至 55 中任一項所述之 CAR。

59. 如實施例 58 之經單離淋巴球，其中該淋巴球係 T 淋巴球。

60. 如實施例 58 之經單離淋巴球，其中該淋巴球係自然殺手(NK)細胞。

61. 一種經單離核酸分子，其編碼如實施例 45 至 55 中任一者之 CAR。

62. 一種載體，其包含如實施例 61 之核酸分子。

63. 一種細胞，其表現如實施例 61 之核酸分子。

64. 一種醫藥組成物，其包含有效量的如實施例 58 至 60 中任一者之淋巴球。

65. 一種醫藥組成物，其包含有效量的如實施例 58 至 60 中任一者之淋巴球及醫藥上可接受之賦形劑。

66. 如實施例 45 至 55 中任一者之 CAR 或實施例 64 或 65 之醫藥組成物，其用於治療中。

67. 如實施例 45 至 55 中任一者之 CAR 或實施例 64 或 65 之醫藥組成物，其用於治療患有癌症之對象的方法中。

68. 一種治療患有癌症之對象之方法，該方法包含：

向有需要之對象投予治療有效量的如實施例 58 至 60 中任一者之淋巴球，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。

69. 如實施例 68 之方法、或如實施例 67 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係前列腺癌或表現雄性激素受體之乳癌。

70. 如實施例 68 之方法、或如實施例 67 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係前列腺癌。

71. 如實施例 68 之方法、或如實施例 67 之用於方法中的 CAR 或醫藥組成物，其中該癌症係表現雄性激素受體之乳癌。

72. 一種靶向殺滅癌細胞之方法，該方法包含：

使該癌細胞接觸如實施例 58 至 60 中任一者之淋巴球，藉此

該淋巴球誘發該癌細胞之殺滅。

73. 如實施例 72 之方法，其中該癌細胞係前列腺癌細胞或表現雄性激素受體之乳癌細胞。

74. 一種檢測對象中癌症之存在的方法，其包含：

(a)使獲自該對象之細胞樣本接觸如實施例 45 至 55 中任一者之 CAR，從而形成 CAR-細胞複合物；及

(b)檢測該複合物，其中檢測到該複合物係代表該對象中存在癌症。

較佳地，實施例係在體外執行。

實例

【0346】 下列實例係經提供以進一步描述本文中所揭露之一些實施例。該等實例意欲說明而非限制所揭露之實施例。

**實例1：具有11B6 scFv之hK2 scFv CAR的建構及表現**

【0347】 包含衍生自靶向hK2之抗體11B6之scFv的hK2 CAR建構體係如**圖1A**中所繪示建構。使經Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28刺激之T細胞經受電穿孔，接著用OPTI-MEM (Invitrogen)洗滌三次，然後以50E6/ml之最終濃度再懸浮於OPTI-MEM中。隨後，將0.1 ml的細胞(5E6)與10ug的編碼IVT CAR之RNA混合，然後使用BTX ECM830 (Harvard Apparatus BTX, Holliston, MA, USA)，藉由按壓「脈衝(pulse)」按鈕一次在2-mm間隙比色管(Harvard

Apparatus BTX, Holliston, MA, USA)中進行電穿孔。（設定：500伏特，750 μsec脈衝強度(Pulse Length)及單次(1)脈衝，100mSec間隔。）電穿孔後，將T細胞轉移至6孔盤然後立即放回至37℃培養箱中。將初級人類T細胞在沒有mRNA之情況下（模擬物，MOCK）、或在有表現hK2 scFv CAR或不相關對照CAR之10 μg mRNA之情況下進行電穿孔。電穿孔後24小時，在用2 μg/ml生物素化L-蛋白及鏈黴親和素接合PE（**圖1B**）、或生物素化hK2 (1 μg/ml)及鏈黴親和素接合PE（**圖1C**）染色後，藉由流動式細胞測量術測量CAR表面表現。

【0348】　電穿孔後二十四小時，計數T細胞。收集各者之1E5個T細胞。將細胞用FACS緩衝液洗滌兩次，針對微量滴定盤使用200 μL/孔的FACS緩衝液，並丟棄上清液。將所有孔用100 μl含有蛋白L之染色緩衝液（Genscript，目錄號M000971:500；2ug/ml）染色，在4℃下培養至少30分鐘，同時保護其免於照光。將細胞藉由添加FACS緩衝液來洗滌兩次，針對微量滴定盤使用150 μL/孔的FACS緩衝液。在室溫下以400× g執行離心4分鐘。接著丟棄上清液。將所有孔用100 μl鏈黴親和素-R-藻紅素(SA-PE; 1:250)及LIVE/DEAD可固定近紅外死細胞染色染料(1:1000)染色，在4℃下培養至少30分鐘，同時保護其免於照光。然後細胞便準備好用於流動式細胞測量術分析。

【0349】　如**圖1B**中所示，在HK2 HL及LH CAR兩者上皆觀察到蛋白L染色（分別為41.4%及66.3%），而在對照T細胞（未經mRNA電穿孔之T細胞）中僅見到背景染色(~5.5%)。如**圖1C**中所示，初級人類T細胞上的CAR表現亦可經由J&J內部生物素標示之重組HK2蛋白（生物素-Hk2蛋白，批號：20180810，CBIS ID:KL2W12.CB.003，2.4 mg/ml，1 mM苯甲脒）接著SA-PE來檢測。如所示，T細胞可有效率地表現HK2 LH CAR (82.7%)，如藉由流動式細胞測量術所

測量，而在對照T細胞（未經mRNA電穿孔或未揭示之對照CAR（非HK2特異性）的T細胞）中僅見到背景染色（~1.73%或1.19%）。結果係針對代表性捐贈者T細胞顯示，且可在多位捐贈者（至少n = 3）中再現。+生物素標示（EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-Biotin，Thermo Fisher Scientific目錄號：21327）

**實例2：由hK2 CAR-T細胞所致之腫瘤細胞殺滅**

【0350】　使用流動式細胞儀，執行基於CellTrace Violet（CTV，Thermo Fisher Scientific目錄號：C34557）共培養之細胞毒性檢定如下。

【0351】　T細胞係製備如下。EP後二十四小時，計數T細胞，並以針對最濃縮/所欲E:T所需之濃度將其再懸浮。將T細胞以100 µl/檢定之孔添加（$2\times10^6$個細胞/ml；以10:1 E:T比接種100 µl，即每2E4個目標細胞有2E5個T細胞）。製作10:1 E:T濃度之儲備液，並用完整T細胞培養基（Optimizer w/CTS、5%人類血清、1% GlutaMax）進行兩倍連續稀釋至0.3125:1。使用96孔圓底組織培養處理盤，將T細胞以三重複接種（100 µl/孔）。

【0352】　經CTV標示之目標細胞係製備如下。將20 µL DMSO添加至CTV染色溶液之小瓶中。將此儲備溶液稀釋至20 mL的PBS（溫熱至37℃）中以獲得5 µM染色溶液。收集10E6個腫瘤細胞，將其用PBS洗滌兩次，然後以4E6/ml (2.5 ml)再懸浮。添加相等體積(2.5 ml)的CTV染色溶液。將細胞在37℃培養箱中培養20分鐘。將40 ml PRMI+20% FBS添加至細胞以吸收任何未結合之染料。將細胞培養5分鐘。將細胞以400 × g離心5分鐘。將細胞沉澱物再懸浮於預溫熱之RPMI+10%FBS培養基中。在此期間，將T細胞以上述所欲之E/T比接種。再計數腫瘤細胞系Vcap (HK2+)及DU145(HK2-)，接著將細胞用二重複

以2E5/ml及100 μl再懸浮。將細胞與經標示之腫瘤細胞系在平底96孔盤中共培養。

【0353】　使用流動式細胞儀，執行細胞毒性檢定如下。在20小時的共培養之後，將所有細胞轉移至U底96孔盤中然後洗滌。在20小時的共培養之後，自平底96孔盤收集所有細胞並將其轉移至U底96孔盤，接著洗滌。將30 μl的0.25%胰蛋白酶添加至所有的孔中，然後在37℃培養箱中培養5分鐘。在5分鐘之後，將所有腫瘤細胞收集至U底96孔盤。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘兩次。接著將細胞沉澱物再懸浮於稀釋(1:1000) LIVE/DEAD™可固定近紅外染色染料(100 μl)中。將細胞在4℃下培養30分鐘，然後用FACS緩衝液洗滌兩次（藉由將細胞以400 × g離心5分鐘）。在洗滌之後，使用100 μl的BD Cytofix™固定緩衝液（50 μl FACS緩衝液+50 μl固定緩衝液），將所有細胞固定10分鐘。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘一次。將細胞沉澱物再懸浮於FACS緩衝液中。在培養期結束之後，藉由多色流動式細胞測量術分析經染色之樣本。

【0354】　使用下列方程式計算細胞毒性活性之百分比：

特異性死亡% =近紅外+CTV+（死）細胞% -自發近紅外+CTV+% /（100% -自發近紅外+CTV+（死）細胞%）× 100%。

【0355】　暫時轉染後二十四小時，將目標細胞（Vcap及DU145）用Cell Trace Violet (CTV)螢光染料標示，然後與hK2 CAR-T細胞共培養。模擬物T細胞作為陰性效應細胞對照組。以**圖2**中所示之指示的效應細胞對目標細胞(E/T)比將細胞共培養20小時。殺滅百分比係共培養物中剩餘之活（活力染料呈陰

性）目標（CTV呈陽性）細胞的絕對數目相對於沒有與CAR-T細胞培養之活目標細胞的數目之比率。如所示，hK2 CAR LH T細胞特異性地且有效率地裂解hK2(+)人類前列腺癌細胞系VCap細胞，但不會裂解K2 (-) DU145細胞（10:1至0.3125:1之E/T比），而在為模擬物或hK2 HL CAR之T細胞中僅見到背景細胞毒性。

【0356】　亦使用xCELLigence作為即時細胞分析系統，測試hK2特異性CAR-T細胞之即時細胞毒性，以作為目標細胞之免疫細胞介導細胞溶解的效價檢定。

【0357】　將50 μL的目標癌細胞培養基添加至96孔E-Plate (ACEA Biosciences)之各孔，然後測量背景阻抗並顯示為細胞指數。接著，將貼附性目標細胞VCap及DU145解離，並以5E4 (VCap)、5E3 (DU145)個細胞/E-Plate之孔的濃度以100 μL之體積接種，然後使其被動地貼附於電極表面。接種後，在層流櫃內將E-Plate保持在環境溫度下30分鐘，接著轉移至細胞培養箱內之RTCA MP儀器中。立即起始數據記錄，並在實驗的整個持續期間（96小時）以15分鐘間隔進行。

【0358】　在施加處理時（癌細胞接種後24小時），暫停數據擷取，將50 μL的培養基自各孔移除，然後以不同之效應細胞對目標細胞(E:T)比以50 μL之體積添加效應CART細胞。將HK2 CAR+及未揭示之對照CAR（非HK2特異性）T細胞再懸浮。接著以二重複在96孔盤中執行兩倍稀釋（從5:1至0.156:1 E/T比）。亦將目標加上模擬物效應細胞對照組（無RNA電穿孔T細胞）添加至目標細胞。

【0359】　在不同E/T比下，將目標細胞VCap (5E4)及DU145 (5E3)與模擬物、10 μg mRNA電穿孔（轉染後24小時）hK2 11B6 CAR LH、或對照CAR-T細胞培養大約72小時。VCap及DU145之標準化細胞指數(CI)圖係分別示於**圖3A**及**圖3B**中。在單獨接種時，目標細胞會貼附在盤上並增生，從而增加CI讀數。當將T細胞添加至目標細胞時，hK2 CAR-T細胞及對照CAR-T細胞會造成細胞溶解及隨後之CI漸進式減少。

**實例3：hK2 CAR-T細胞之細胞介素生產**

【0360】　不希望受理論束縛，由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ可允許發揮腫瘤免疫監控，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。為了判定hK2 CAR修飾之人類T細胞是否能夠辨識hK2 (+)腫瘤細胞並由其活化，從基於xCELLigence之殺滅檢定收集上清液，如實例2及**圖3A**至**圖3B**中所述。在約70小時共培養之後，收集上清液並藉由ELISA根據ELISA套組（Human IFN-γ ELISA MAX™ Deluxe，BioLegend，目錄號：430106）提供之指示進行檢定。

【0361】　經抗原刺激之CAR-T細胞的Th1細胞介素干擾素-γ (IFN-γ)生產係示於**圖4**中。hK2 CAR LH T細胞及對照CAR修飾之T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養期間會分泌IFN-γ（以E:T比依賴性方式），但與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。未揭示之對照CAR由於遠比hK2高之抗原表現水平而會分泌更為高量的IFN-γ。顯示來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度± SD (pg/ml)。

**實例4：熱穩定化scFv CAR建構體之產生及表徵**

【0362】　抗HK2抗體殖株11B6係依據Väisänen等人(Clinical Chemistry 50:9, 1607-1617 (2004)，藉由將BALB/c小鼠用重組HK2免疫而識別。鼠類衍生殖株11B6之人源化係藉由下列文獻中所述之方法執行：Singh et al., MAbs. 2015; 7(4):778-91。由於野生型11B6之外域(exodomain)作為scFv在升溫(55℃)下不會保持結合，人源化係以scFv執行，並將來自人源化變體之大腸桿菌表現上清液在60℃下培養15分鐘，接著使用ELISA針對與重組HK2之結合進行篩選。

【0363】　產生含有衍生自抗體11B6之熱穩定化scFv的十種靶向hK2之CAR。

【0364】　這十種含有熱穩定化scFv之CAR建構體的描述及SEQ ID NO係提供於表1中。

〔表1〕具有11B6熱穩定化scFv之CAR建構體

| 建構體編號 | 說明 | SEQ ID NO |
|---|---|---|
| **1** | HL_HCG5_LCD6_20AA | 46 |
| **2** | HL_HCG5_LC 人源化_20AA | 47 |
| **3** | HL_HCF3_LCB7_20AA | 48 |
| **4** | HL_HCG5_LCB7_20AA | 49 |
| **5** | LH_LCD6_HCG5_20AA | 50 |
| **6** | LH_LC 人源化_HCF3_20AA | 51 |
| **7** | LH_LC 人源化_HCG5_20AA | 52 |
| **8** | LH_LCB7_HCF3_20AA | 53 |
| **9** | LH_LCB7_HCG5_20AA | 54 |
| **10** | LH_LCD6_HCF3_20AA | 55 |

【0365】　利用抗原非依賴性活化經由Jurkat-Lucia™ NFAT細胞(JNL)識別不同基於scFv之CAR。經活化T細胞(NFAT)之核因子係首先作為免疫細胞之調控子而被識別出來的轉錄因子家族。T細胞活化會導致鈣流入(calcium influx)，從而活化鈣調磷酸酶(calcineurin)，其會使NFAT之N端處富含絲胺酸的核定位信號去磷酸化，導致NFAT之核輸入。不希望受理論束縛，由於scFv群集所致之滋養信號傳導(tonic signaling)後續可由JNL報導子細胞系中由NFAT啟動子驅動之螢火蟲螢光素酶(firefly luciferase)檢測。

【0366】　將JNL細胞（即，含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞）用各種CAR建構體轉導。CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。

【0367】　慢病毒轉導係執行如下。採集JNL細胞並再懸浮至1E6/ml。將500 µl的JNL細胞及慢病毒以3之MOI添加，然後藉由上下移液混合。將混合物在37℃培養箱中培養24小時。將500 µl JNL培養基添加至各孔，並持續在37℃培養箱中培養。在第4天將細胞轉移至T25燒瓶。在第5至6天，執行轉導驗證。採集150 µl的細胞，以經由適用於所使用之具體CAR的檢測試劑檢測CAR表現（例如，使用生物素-hk2蛋白來檢測hk2 CAR）。將JNL細胞維持在$5\times10^5$/ml，直到獲得足夠細胞以進行凍結或用於檢定中。

【0368】　在JNL報導子檢定中評估熱穩定化scFv CAR之抗原依賴性活性。將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用各種hK2 CAR建構體轉導。檢定係執行如下。與目標細胞系之共培養係以2:1之效應細胞對目標細胞比執行。將JNL細胞離心沉降以移除培養基中之任何分泌的螢光素酶；接著將JNL細胞以$4\times10^5$/ml再懸浮於新鮮培

養基中。採集細胞。接著，將抗原陽性目標細胞系及抗原陰性目標細胞系兩者以2E5/ml製備。將100 µl JNL添加至100 µl目標細胞。針對單純JNL之對照組，添加100 µl培養基而非目標細胞。針對陽性對照組，將單純JNL細胞或CAR JNL細胞添加至1×細胞刺激混合物中，然後在37℃培養箱中培養24小時。將150 µl的上清液採集至96孔盤中，然後離心以移除細胞。將100 µl的上清液從盤轉移至硬底黑色盤。接著，添加100 µl QUANTI-luc lucia檢測試劑。將混合物在室溫下培養5分鐘，之後用Envision多盤讀取儀進行讀取。

【0369】　CAR表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判定，結果係示於**圖5A**中。全部所選殖株皆確認在經轉導JNL細胞中有CAR表現，且在不同殖株及親本11B6 CAR之間有60至75%的細胞顯示可檢測之表現。將含有所指示CAR殖株之JNL細胞及未經轉導之JNL細胞(UTD)與目標細胞系（VCap或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將殖株視為具有活性。

【0370】　CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現（**圖5B**）。將含有所指示CAR殖株之JNL細胞及JNL細胞（未經轉導，在下文中稱為「UTD」）與目標細胞系（VCap或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將殖株視為具有活性。針對所有十種殖株及親本11B6 HL及LH皆未發現抗原依賴性活化。

## 實例5：熱穩定化scFv CAR在T細胞上之表現

【0371】　為了評估熱穩定化11B6 CAR T細胞之功能並挑選最佳候選建構體，使用慢病毒轉導產生11B6熱穩定化且基於親本scFv之CAR T細胞。將初級人類T細胞用11B6熱穩定化且基於親本scFv之CAR慢病毒轉導，且病毒感染劑量(MOI)為3。轉導後14天，藉由生物素化hK2(1 μg/ml)接著鏈黴親和素接合PE來判定CAR表現。

【0372】　實驗規程如下。

【0373】　進行慢病毒包裝。每150 $mm^2$圓底Corning™ BioCoat™ I型膠原蛋白塗佈培養皿接種14E6個Lenti-X™ 293T細胞，然後使用DMEM+10% FBS培養基在37℃下培養整夜。

【0374】　在Lenti-X™ 293T細胞處於80至85%之理想匯合度(confluency)下，製備下列。將培養基置換為21 ml 293T生長培養基。將Lipofectamine 2000在室溫下稀釋並平衡OptiMEM。將稀釋之Lipofectamine 2000逐滴添加至混合質體，並充份混合。將混合物在室溫下培養25分鐘。將轉染混合物逐滴添加至Lenti-X 293T細胞，並將盤溫和旋動以進行混合。將混合物在37℃培養箱中培養。轉染後24及48小時採集慢病毒。以上試劑係彙總於表2中。

〔表2〕

| 試劑 | 每 15 cm 培養皿之量 |
|---|---|
| pMDLg/p | 18 μg |
| pRSV.Rev | 18 μg |
| pMD2.G | 7 μg |
| 轉移(CAR)質體 | 15 μg |

| | |
|---|---|
| OptiMEM | 1500 µl |

【0375】　慢病毒濃縮係執行如下。採集含慢病毒之上清液，如果過多293T細胞漂浮則以500 × g離心10 min，之後使其通過0.45 µm乙酸纖維素過濾器過濾。將上清液轉移至無菌容器，與1/3體積的Lenti-X Concentrator（Clontech，目錄號631232）組合，然後藉由溫和倒轉進行混合。將混合物在4℃下培養整夜。將樣本在4℃下以1,500 × g離心45分鐘，且在離心之後可看見白色沉澱物。將上清液小心地移出而不擾動沉澱物。在以1,500 × g短暫離心之後，將殘餘上清液用移液管移除。使用冷T細胞生長將沉澱物溫和地再懸浮於1/10的原始體積。將病毒以200 µl進行等分然後立即儲存於-80℃下。

【0376】　病毒效價測量(viral titering)係執行如下。使指數期SupT1生長於完整RPMI中。將每孔100 µl 20,000個SupT1細胞/ml接種於96孔平盤中。接著在96孔圓底盤中執行病毒效價測量。將100 µl培養基添加至盤中的所有孔。用手將病毒等分試樣自-80℃冷凍器解凍。將等分試樣上下移液以充份混合，並將50 µl病毒添加至第一個孔，接著徹底混合。藉由將50 µl病毒移液至下一個孔來執行連續1:3稀釋。接著，將50 µl培養基添加至單純初級Ab、單純二級Ab、及未經轉導對照組。用多通道移液管將50 µl的各者自效價測量盤轉移至檢定盤中之100 µl SupT1細胞，然後在37℃下培養整夜。將100 µl的預溫熱培養基添加至各樣本，然後再培養兩天。轉導效率係藉由流動式細胞測量術判定。將樣本轉移至圓底96孔盤，然後以1400 RPM旋轉3分鐘。將上清液快速丟棄，接著在櫃中吸乾(blotting)以移除過量的培養基。用150 µl FACS緩衝液重複洗滌。接著進

行適用於CAR建構體之染色規程。將樣本再懸浮於150 µl FACS緩衝液中，之後進行流動式細胞測量術分析。

病毒效價計算：效價=（CAR陽性%/100）× 2×$10^4$ × 20 ×稀釋因數

【0377】 為了排除多複本整合，使用最接近20%轉導之效價。

【0378】 T細胞活化、轉導、及擴增係執行如下。將初始T細胞小瓶在水浴中解凍，然後逐滴添加至含有9 ml的預溫熱T細胞培養基（TCM CTS OpTmizer T細胞擴增SFM+5%人類血清+IL-2 100IU/ml）之15 ml錐形管。將冷凍小瓶用1 ml的培養基洗滌以恢復最大數量，然後在室溫下以300 × g旋轉8分鐘。將沉澱物再懸浮於新鮮10 ml TCM中，計數然後再懸浮至每毫升1E6個細胞。將每孔5E5個細胞添加於24孔盤中。每孔1.5×$10^6$個CD3/CD28珠係以500 µl體積添加，使得總體積為每孔1 ml。活化後二十四小時，在室溫下將病毒解凍。將病毒以3之病毒感染劑量(MOI)添加，溫和旋動以進行混合，然後送回在培養箱之盤。（慢病毒功能效價先前係用SupT1效價檢定判定。）保留一個孔給未經轉導(UTD)組，其中未添加病毒。

【0379】 轉導後二十四小時，添加1 ml TCM至各孔。自此點起開始（第2天）添加青黴素-鏈黴素。在第3至5天，針對每2 ml的細胞添加4 ml TCM，然後轉移至T25組織培養處理燒瓶。將燒瓶水平置於培養箱中（第3天）。針對T細胞培養添加等體積的TCM（第4天）。在第5至14天，每隔一天檢查細胞，並記錄存活率、大小、及總細胞計數。將細胞密度調整至每mL一百萬個細胞。理想採集時間係取決於捐贈者，且係由細胞大小及擴增倍數決定。當細胞大小

小於8 μm（基於MOXI流動式細胞計數器）且擴增為100至200倍時，將細胞大致地冷凍。

【0380】　慢病毒轉導效率係在採集日檢查如下。將培養物充份混合。用100 μl FACS緩衝液將100 μl的T細胞採集至96孔盤中之對應孔，混合，然後在室溫下以1300 RPM旋轉3分鐘。將細胞再懸浮於200 μl FACS緩衝液中，然後在4℃下重複離心。

【0381】　將細胞再懸浮於100 μl的經生物素標示hK2（1 μg/ml稀釋於FACS緩衝液中）中，然後在冰上培養30分鐘。添加100 μl的FACS緩衝液，然後在4℃下旋轉洗滌。在添加額外的200 μl FACS緩衝液之後重複旋轉洗滌。用100 μl的母液（含有二級抗體SA-PE (1:250)、LIVE/DEAD可固定染料(1:500)、αCD3、αCD4、及αCD8抗體）在冰上執行染色30分鐘。添加100 μl FACS緩衝液，然後在4℃下旋轉洗滌，丟棄並再懸浮於200 μl FACS緩衝液中，之後在4℃下旋轉洗滌。將樣本再懸浮於100 μl FACS緩衝液中，之後藉由流動式細胞測量術進行分析。

【0382】　細胞採集及冷凍係執行如下。判定最終細胞計數。採集培養物並在室溫下以300 × g離心10分鐘。將培養物再懸浮於較小體積的培養基中以裝在50 ml錐形管中。在4℃下將管置於磁鐵中10分鐘以「移除珠(de-bead)」。將細胞溫和地自管轉移以儘量避免擾動珠/磁鐵，並記錄確切體積。重複計數。以300 × g執行離心10分鐘，並丟棄上清液。將細胞冷凍於冷卻容器中之CS-10 CryoStor®細胞凍存培養基中。將容器立即轉移至-80℃下24至48小時，之後長久儲存於液態氮中。結果係示於**圖6**中，並確認經轉導T細胞表面上之hK2 CAR表現。提供由所分析之10種熱穩定化殖株及親本11B6 HL及LH之各者檢測的

hK2 CAR + T細胞百分比（陽性%）之彙總。如所示，不同之殖株具有不同之CAR表現水平，範圍在17.9%至42.7%。將所有CAR T細胞標準化至相等CAR+ T細胞以進行後續功能性檢定。

**實例6：11B6熱穩定化scFv CAR-T細胞所致之腫瘤細胞殺滅**

【0383】 在即時IncuCyte殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性評估11B6熱穩定化scFv CAR-T細胞。將熱穩定化hK2 CAR-T細胞及親本11B6 CAR-T細胞與VCaP細胞（**圖7A**）及PC3細胞（**圖7B**）共培養88小時。效應細胞對目標細胞(E/T)比係基於CAR表現數據（**圖6**）計算。穩定表現紅色核染料之目標細胞係藉由IncuCyte成像系統以即時方式測量。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。

【0384】 亦在即時IncuCyte腫瘤殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性評估scFv CAR-T細胞。以1:1或0.5:1之效應細胞：目標細胞比（此係基於CAR表現數據計算），將熱穩定化hK2 CAR-T細胞及親本11B6 CAR-T細胞與VCaP細胞（**圖7C**）或PC3細胞（**圖7D**）共培養88小時。以1:1或0.5:1之效應細胞對目標細胞(ET)比（此係基於CAR表現數據計算），將用CAR17、CAR18、CAR19、及CAR20轉導之CAR-T細胞與hK2陽性VCaP細胞及hK2陰性DU145細胞共培養96小時。用CAR17、CAR18、CAR19、及CAR20轉導之CAR-T細胞隨時間的腫瘤細胞生長抑制係示於**圖7E**（針對VCap細胞）及**圖7F**（針對DU145細胞）。穩定表現紅色核染料之目標細胞係藉由IncuCyte成像系統以即時方式測量。腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始活目標細胞數目-目前活目標細胞數目）/初始活細胞數目*100 (%)。所測試之CAR-T細胞達到大約100% TGI，而未經轉

導對照組未展現任何TGI。對於所測試之CAR-T細胞在hK2陰性DU145細胞中未觀察到TGI。

**實例7：11B6熱穩定化scFv CAR-T細胞之細胞介素生產**

【0385】 使用13-plex Milliplex Human High Sensitivity T細胞套組(HSTCMAG28SPMX13)，分析自hK2 CAR-T細胞與VCap細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物所收集的上清液。hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養期間會分泌細胞介素，但未經轉導之T細胞(UTD)則僅分泌極少量。hK2 lenti-CAR-T細胞所致之細胞介素釋放結果係示於**圖8**中。

【0386】 自hK2 CAR-T細胞與VCap、DU145（5E4細胞）細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物收集上清液。hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之VCap細胞共培養期間會分泌IFN-γ，但與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。hK2 lenti-CAR-T細胞所致之IFN-γ釋放結果係示於**圖9**中。（使用實例3之規程。）顯示來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度± SD (pg/ml)。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。如所示，當與hK2 (+) VCap細胞共培養時，不同之熱穩定化CAR T細胞會生產不同量的IFN-γ，這係與細胞介導之免疫反應期間的細胞毒性活性相關聯。

**實例8：hK2 CAR-T細胞之增生**

【0387】　在增生檢定中評估hK2 CAR-T細胞。T細胞增生是體內免疫功能之重要體外參數。為了進一步評估熱穩定化11B6 CAR T細胞之功能並挑選最佳候選建構體，用CTV標示11B6熱穩定化且基於親本scFv之CAR T細胞，以評估T細胞增生。

【0388】　hK2 CAR及未經轉導(UTD) T細胞係用CellTrace Violet (CTV; 5 μM)標示，並與hK2 (+) VCap及hK2 (-) DU145細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並且判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR-T細胞的頻率。藉由對hK2+ T細胞進行閘控，如所示，hK2(+) Vcap細胞而非hK2(-) DU145細胞會促進所有經CAR建構體工程改造之T細胞增生及活化標記CD25之上調（**圖10A**、**圖10C**）。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。未經任何刺激之單純T細胞不會增生，而經CD3/28珠刺激之T細胞則顯示相等之增生模式（**圖10B**、**圖10D**）。如**圖10E**所示，在與VCap細胞共培養5天後，hK2 CAR+ T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。經不同CAR建構體工程改造之T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR+ T細胞計數。CAR+ T細胞計數基於來自三次技術重複之平均絕對細胞計數+/- SEM。

【0389】　規程如下。收集腫瘤細胞Vcap及DU145，用PBS洗滌兩次，然後在37℃培養箱中以10E6/ml再懸浮於含有100ug/ml Mitomycin C (MMC)之PBS中歷時1.5小時，從而阻斷腫瘤細胞增生。將20 μL的DMSO添加至CTV染色溶液之小瓶中。將5 μl的溶液稀釋至5 mL (1:1000) PBS（溫熱至37℃）中以提供5 μM染色溶液。計數並收集2E6個T細胞，將其用PBS洗滌兩次，然後以4E6/ml

(0.5 ml)再懸浮。添加相等體積(0.5 ml)的CTV染色溶液。將細胞在37℃下培養20分鐘。接著，將4 ml PRMI+20% FBS添加至細胞以吸收任何未結合之染料。將細胞培養5分鐘，然後以400 × g離心5分鐘。將細胞沉澱物再懸浮於預溫熱之RPMI+10%FBS培養基中。計數T細胞，並將1E5個細胞(100 µl)接種於96孔平底盤中。

【0390】　在此期間，收集經MMC處理之腫瘤細胞hK2(+) VCap及HK2(-) DU145並在1.5小時後計數，接著以1E6/ml再懸浮。將1E5個細胞(100 µl)與T細胞共培養於96孔盤中。使用單純T細胞、及以3:1 CD3/28珠對細胞比添加之T細胞分別作為陰性及陽性對照組。

【0391】　在5天的共培養之後，自各孔收集所有細胞。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘兩次，接著於96孔U底盤中用hK2CAR、CD3、CD8及CD25、LIVE/DEAD（近紅外）染色。在洗滌之後，使用100 µl BD Cytofix™固定緩衝液（50 µl FACS緩衝液+50 µl固定緩衝液），將所有細胞固定10分鐘。在培養期結束之後，藉由多色流動式細胞測量術分析經染色之樣本。

【0392】　數據分析係執行如下。製備CTV直方圖。設定CTV未稀釋閘以涵蓋單獨培養T細胞之遠右方峰（CTV亮），並且設定CTV稀釋閘以捕捉其餘群體。此會套用至所有樣本。

**實例9：具有抗HK2 scFv之hK2 scFv CAR的建構及表現**

【0393】　包含衍生自新穎抗hK2 scFv的hK2 CAR建構體係如**圖11A**中所繪示建構。

【0394】　為了評估此等新穎抗HK2 scFv CAR T細胞之功能並挑選最佳候選建構體，使用慢病毒轉導產生hK2 HL及\ LH CAR-T細胞。將初級人類T細胞用hK2 CAR HL及LH、新穎的基於scFv之CAR慢病毒轉導，且病毒感染劑量(MOI)為3。轉導後14天，藉由生物素化hK2(1 μg/ml)接著鏈黴親和素接合PE來判定CAR表現。

【0395】　實驗規程如下。

【0396】　將慢病毒包裝打開。每150 $mm^2$圓底Corning™ BioCoat™ I型膠原蛋白塗佈培養皿接種14E6個Lenti-X™ 293T細胞，然後使用DMEM+10% FBS培養基在37℃下培養整夜。

【0397】　在Lenti-X™ 293T細胞處於80至85%之理想匯合度(confluency)下，製備下列。將培養基置換為21 ml 293T生長培養基。將Lipofectamine 2000在室溫下稀釋並平衡OptiMEM。將稀釋之Lipofectamine 2000逐滴添加至混合質體，並充份混合。將混合物在室溫下培養25分鐘。將轉染混合物逐滴添加至Lenti-X 293T細胞，並將盤溫和旋動以進行混合。將混合物在37℃培養箱中培養。轉染後24及48小時採集慢病毒。以上試劑係彙總於表3中。

〔表3〕

| 試劑 | 每 15 cm 培養皿之量 |
|---|---|
| pMDLg/p | 18 μg |
| pRSV.Rev | 18 μg |
| pMD2.G | 7 μg |
| 轉移(CAR)質體 | 15 μg |
| OptiMEM | 1500 μl |

【0398】　慢病毒濃縮係執行如下。採集含慢病毒之上清液，如果過多293T細胞漂浮則以500 × g離心10 min，之後使其通過0.45 μm乙酸纖維素過濾器過濾。將上清液轉移至無菌容器，與1/3體積的Lenti-X Concentrator（Clontech，目錄號631232）組合，然後藉由溫和倒轉進行混合。將混合物在4℃下培養整夜。將樣本在4℃下以1,500 × g離心45分鐘，且在離心之後可看見白色沉澱物。將上清液小心地移出而不擾動沉澱物。在以1,500 × g短暫離心之後，將殘餘上清液用移液管移除。使用冷T細胞生長將沉澱物溫和地再懸浮於1/10的原始體積。將病毒以200 μl進行等分然後立即儲存於-80℃下。

【0399】　病毒效價測量(viral titering)係執行如下。使指數期SupT1生長於完整RPMI中。將每孔100 μl 20,000個SupT1細胞/ml接種於96孔平盤中。接著在96孔圓底盤中執行病毒效價測量。將100 μl培養基添加至盤中的所有孔。用手將病毒等分試樣自-80℃冷凍器解凍。將等分試樣上下移液以充份混合，並將50 μl病毒添加至第一個孔，接著徹底混合。藉由將50 μl病毒移液至下一個孔來執行連續1:3稀釋。接著，將50 μl培養基添加至單純初級Ab、單純二級Ab、及未經轉導對照組。用多通道移液管將50 μl的各者自效價測量盤轉移至檢定盤中之100 μl SupT1細胞，然後在37℃下培養整夜。將100 μl的預溫熱培養基添加至各樣本，然後再培養兩天。轉導效率係藉由流動式細胞測量術判定。將樣本轉移至圓底96孔盤，然後以1400 RPM旋轉3分鐘。將上清液快速丟棄，接著在櫃中吸乾(blotting)以移除過量的培養基。用150 μl FACS緩衝液重複洗滌。接著進行適用於CAR建構體之染色規程。將樣本再懸浮於150 μl FACS緩衝液中，之後進行流動式細胞測量術分析。

病毒效價計算：效價=（CAR陽性%/100）× 2×$10^4$ × 20 ×稀釋因數

【0400】　為了排除多複本整合，使用最接近20%轉導之效價。

【0401】　T細胞活化、轉導、及擴增係執行如下。將初始T細胞小瓶在水浴中解凍，然後逐滴添加至含有9 ml的預溫熱T細胞培養基（TCM CTS OpTmizer T細胞擴增SFM+5%人類血清+IL-2 100IU/ml）之15 ml錐形管。將冷凍小瓶用1 ml的培養基洗滌以恢復最大數量，然後在室溫下以300 × g旋轉8分鐘。將沉澱物再懸浮於新鮮10 ml TCM中，計數然後再懸浮至每毫升1E6個細胞。將每孔5E5個細胞添加於24孔盤中。每孔1.5×$10^6$個CD3/CD28珠係以500 µl體積添加，使得總體積為每孔1 ml。活化後二十四小時，在室溫下將病毒解凍。將病毒以3之病毒感染劑量(MOI)添加，溫和旋動以進行混合，然後送回在培養箱之盤。（慢病毒功能效價先前係用SupT1效價檢定判定。）保留一個孔給未經轉導(UTD)組，其中未添加病毒。

【0402】　轉導後二十四小時，將1 ml TCM添加至各孔。自此點起開始（第2天）添加青黴素-鏈黴素。在第3至5天，針對每2 ml的細胞添加4 ml TCM，然後轉移至T25組織培養處理燒瓶。將燒瓶水平置於培養箱中（第3天）。針對T細胞培養添加等體積的TCM（第4天）。在第5至14天，每隔一天檢查細胞，並記錄存活率、大小、及總細胞計數。將細胞密度調整至每mL一百萬個細胞。理想採集時間係取決於捐贈者，且係由細胞大小及擴增倍數決定。當細胞大小小於8 µm（基於MOXI流動式細胞計數器）且擴增為100至200倍時，將細胞大致地冷凍。

【0403】　慢病毒轉導效率係在採集日檢查如下。將培養物充份混合。用100 µl FACS緩衝液將100 µl的T細胞採集至96孔盤中之對應孔，混合，然後在室溫下以1300 RPM旋轉3分鐘。將細胞再懸浮於200 µl FACS緩衝液中，然後在4℃下重複離心。

【0404】　將細胞再懸浮於100 µl的經生物素標示hK2（1 µg/ml稀釋於FACS緩衝液中）中，然後在冰上培養30分鐘。添加100 µl的FACS緩衝液，然後在4℃下旋轉洗滌。在添加額外的200 µl FACS緩衝液之後重複旋轉洗滌。用100 µl的母液（含有二級抗體SA-PE (1:250)、LIVE/DEAD可固定染料(1:500)、αCD3、αCD4、及αCD8抗體）在冰上執行染色30分鐘。添加100 µl FACS緩衝液，然後在4℃下旋轉洗滌，丟棄並再懸浮於200 µl FACS緩衝液中，之後在4℃下旋轉洗滌。將樣本再懸浮於100 µl FACS緩衝液中，之後藉由流動式細胞測量術進行分析。

【0405】　細胞採集及冷凍係執行如下。判定最終細胞計數。採集培養物並在室溫下以300 × g離心10分鐘。將培養物再懸浮於較小體積的培養基中以裝在50 ml錐形管中。在4℃下將管置於磁鐵中10分鐘以「移除珠(de-bead)」。將細胞溫和地自管轉移以儘量避免擾動珠/磁鐵，並記錄確切體積。重複計數。以300 × g執行離心10分鐘，並丟棄上清液。將細胞冷凍於冷卻容器中之CS-10 CryoStor®細胞凍存培養基中。將容器立即轉移至-80℃下24至48小時，之後長久儲存於液態氮中。結果係示於**圖11B**中，並且確認經轉導T細胞表面上之hK2 CAR表現。提供hK2 CAR + T細胞之百分比（陽性%）的彙總，此係藉由所分析之新穎KL2B413 HL&LH及再人源化之11B6 KL2B359 HL&LH CARS檢測。

如所示，不同之殖株具有不同之CAR表現水平，範圍在45.1%至59.9%。將所有CAR T細胞標準化至相等CAR+ T細胞以進行後續功能性檢定。

**實例10：抗hK2抗體及scFv之產生**

**來自親本m11B6抗體之人源化的抗體產生**

【0406】　親本小鼠抗HK2抗體m11B6已描述於Väisänen等人(Clinical Chemistry 50:9, 1607-1617 (2004))中。人源化11B6（本文中稱為hu11B6）已產生並描述於美國專利第9,345,782號及美國專利第10,100,125號中。

【0407】　開始hu11B6之工程改造以產生具有改良性質之額外抗HK2抗體，諸如改良之熱穩定性。在hu11B6架構中識別殘基位置，該架構有可能使用模擬來修改以改良hu11B6之熱穩定性。識別出之位置係VH中之殘基P41、I49、M70、及A88與VL中之S80、L82、A88、及Y91（殘基編號根據**SEQ ID NO: 5**之hu11B6_VH及**SEQ ID NO: 2**之hu11B6_VL的胺基酸序列）。

【0408】　以VH-連接子-VL之定向產生二進位組合式scFv庫，其中可變區之一者代表組合式庫而第二者係親本hu11B6 VH或VL。使用**GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SEQ ID NO: 7)**之連接子序列來偶聯VH/VL區。將經工程改造之scFv表現於大腸桿菌中，然後藉由ELISA針對與人類hK2之結合測試上清液中之所生產scFv並與hu11B6之結合比較。將展現相當於hu11B6之結合的任何新變體合併，並且在55℃、60℃、及65℃下培養上清液10分鐘之後，針對與人類hK2之結合進一步進行測試。將在55℃、60℃、及65℃下培養之後仍保留相當之與hu11B6結合及改良之熱穩定性的分子呈兩種定向（VH-連接子-VL；VL-連接子-VH）基質化並轉換為哺乳動物scFv以供進一步

表徵。亦將基質化之scFv結合至CAR建構體中並進一步表徵，如實例11中進一步所述。

【0409】　此外，依照Singh等人所述之方法執行親本小鼠11B6之另一次人源化(MAbs. 2015; 7(4):778-91)，並且針對增進熱穩定性進行廣泛之生殖細胞系變化和仔細之變體篩選。基於序列保守性，選擇人類重鏈生殖細胞系IGHV4-30及輕鏈生殖細胞系IGKV3D-11以進行架構調適。用殘基建構二進位scFv庫，其包含選定組的體細胞超突變位點及小鼠/人類生殖細胞系變異。如上所述將變體選殖及表現於大腸桿菌中。針對增進熱穩定性，在不同溫度下在單點ELISA中篩選上清液。使用小鼠/人類嵌合11B6 scFv作為親本對照組。將維持類似於鼠類11B6之結合活性及67℃之Tm值的殖株KL2B359轉換為scFv-Fc及CAR-T以進行額外剖析。由SPR所測量之KL2B359與hK2親和力($K_D$)係~0.7至1nM。HCF3-LCD6、HCG5-LCB7、KL2B357、KL2B358、及KL2B360亦產生自此運動並針對功能性進一步進行表徵。

**使用表現人類免疫球蛋白基因座之轉殖小鼠(Ablexis®)及轉殖大鼠(OmniRat®)的抗體產生。**

【0410】　OmniRat®含有嵌合人類/大鼠IgH基因位點（包含22個人類$V_H$、所有呈天然組態的人類D及$J_H$區段，該等區段係連接至大鼠$C_H$基因位點）再加上完整的人類IgL基因位點（12個Vκ連接到Jκ-Cκ，且16個Vλ連接到Jλ-Cλ）。（見例如Osborn, et al. (2013) J Immunol 190(4): 1481-1490）。因此，該等大鼠展現減少表現的大鼠免疫球蛋白，且所引入之人類重鏈及輕鏈轉殖基因回應於免疫會經歷類型轉換(class switching)及體細胞突變，以產生具有完整人

類可變區之高親和力嵌合人類/大鼠IgG單株抗體。OmniRat®的製備及使用、及此類大鼠所攜帶的基因體修飾係描述於WO14/093908中。

【0411】　Ablexis®小鼠會產生具有連接至人類CH1及CL域、嵌合人類/小鼠鉸鏈區、及小鼠Fc區之人類可變域的抗體。Ablexis Kappa Mouse及Lambda Mouse品系的區別在於其等之重鏈係人類或小鼠，如下所陳述。由Kappa Mouse所生產之抗體缺乏衍生自小鼠$V_H$、$D_H$、及$J_H$外顯子及小鼠Vκ、Jκ、及Cκ外顯子之序列。內源小鼠Igλ在Kappa Mouse中係活躍的。人類Igκ鏈包含大約90至95%的初始組庫，而小鼠Igλ鏈包含大約5至10%的初始組庫在此品系中。由Lambda Mouse所生產之抗體缺乏衍生自小鼠$V_H$、$D_H$、及$J_H$外顯子及小鼠Vλ、Jλ、及Cλ外顯子之序列。內源小鼠Igκ在Lambda Mouse中係活躍的。人類Igλ鏈包含大約至40%的初始組庫，而小鼠Igκ鏈包含大約至60%的初始組庫在此品系中。Ablexis®的製備及使用、及此類大鼠所攜帶之基因體修飾係描述於WO11/123708中。

【0412】　將Ablexis小鼠及OmniRat大鼠用可溶全長KLK2蛋白（人類血管舒緩素2 6-His蛋白）免疫。

**人類血管舒緩素2 6-His蛋白**

VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSS
HDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSL
QCVSLHYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGP
EPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANPHHHHHH (SEQ ID NO: 319)

【0413】　來自Ablexis小鼠及OniRats大鼠之白血球係萃取自淋巴結及依定群(cohort)所執行之融合。將細胞組合並針對CD138表現進行排序。融合瘤篩選係使用可溶hK2抗原以高處理通量小型化MSD格式來執行。識別出大約>300個樣本為hK2結合者。>300個抗hKLK2上清液樣本與人類KLK2蛋白之結合係藉由依據Biacore 8K SPR之單循環動力學方法來測量。此外，上清液樣本亦針對與人類KLK3蛋白之結合進行測試。同時，上清液亦藉由流動式細胞測量法針對與表現KLK2之細胞系VCap及陰性細胞系DU145之結合進行測試。使所選細胞結合者呈VH-VL及VL/VH兩種定向向前移動至scFv轉換及熱穩定性測試，如上所述。KL2B413、KL2B30、KL2B53、及KL2B242係產生自Ablexis小鼠免疫活動。KL2B467及KL2B494係產生自OmniRat免疫活動。

【0414】　透過上述各種免疫及人源化活動所產生之抗體係以fab格式、mAb格式、scFv格式呈VH-連接子-VL定向或以scFv格式呈VL-連接子-VH定向來表現並如下所述進一步進行分析。使用上述SEQ ID NO: 7之連接子序列來偶聯VH/VL區。

**實例11.抗KLK2抗體之結構表徵**

【0415】　在胞內檢定中顯示最高效能之抗體可變域及scFv抗體片段的序列係提供於本文中。可變域係以Fab格式、scFv格式呈VH-連接子-VL定向或以scFv格式呈VL-連接子-VH定向來表現。

**可變域VH、VL、及CDR**

【0416】　**表4**顯示所選抗hK2抗體之VH及VL胺基酸序列。**表5**顯示所選抗hK2所選抗體之Kabat HCDR1、HCDR2、及HCDR3。**表6**顯示抗hK2抗體之Kabat LCDR1、LCDR2、及LCDR3。**表7**顯示所選抗hK2抗體之AbM HCDR1、HCDR2、及HCDR3。**表8**顯示抗hK2之AbM LCDR1、LCDR2、及LCDR3。**表9**彙總所選hK2抗體之可變域序列及SEQ ID NO。**表10**顯示VH及VL區之蛋白及DNA SEQ ID NO。

**〔表4〕所選抗hK2抗體之VH及VL胺基酸序列。**

| **mAb 名稱** | **VH 名稱** | **VH 胺基酸序列** | **VH SEQ ID NO:** | **VL 名稱** | **VL 胺基酸序列** | **VL SEQ ID NO:** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| m11B6 | m11B6_VH | DVQLQESGPG LVKPSQSLSLT CTVTGNSITSD YAWNWIRQFP GNRLEWMGYI SYSGSTTYSPS LKSRFSITRDTS KNQFFLQLNSV TPEDTATYFCA TGYYYGSGFW GQGTLVTVSS | 317 | m11B6_VL | DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCR ASESVEYFGTSL MHWYRQKPGQ PPKLLIYAASNV ESGVPARFSGSG SGTDFSLNIQPV EEDDFSMYFCQ QTRKVPYTFGG GTKLEIK | 318 |
| h11B6 | hu11B6_VH | QVQLQESGPG LVKPSDTLSLT CAVSGNSITSD YAWNWIRQPP GKGLEWIGYIS YSGSTTYNPSL KSRVTMSRDT SKNQFSLKLSS VTAVDTAVYY CATGYYYGSG FWGQGTLVTV SS | 5 | hu11B6_VL | DIVLTQSPDSLA VSLGERATINCK ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPKLLIYAASNR ESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQ TRKVPYTFGQG TKLEIK | 2 |
| HCF3-LCD6 | HCF3_VH | QVQLQESGPG LVKPSDTLSLT CAVSGNSITSD YAWNWIRQFP GKGLEWIGYIS YSGSTTYNPSL | 6 | LCD6_VL | DIVLTQSPDSLA VSLGERATINCK ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPKLLIYAASNR ESGVPDRFSGSG | 1 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KSRVTISRDTS KNQFSLKLSSV TPVDTAVYYC ATGYYYGSGF WGQGTLVTVS S | | | SGTDFTLTIQSV QAEDVSVYFCQ QTRKVPYTFGQ GTKLEIK | |
| HCG5-LCB7 | HCG5_VH | QVQLQESGPG LVKPSDTLSLT CAVSGNSITSD YAWNWIRQFP GKGLEWMGYI SYSGSTTYNPS LKSRVTISRDT SKNQFSLKLSS VTPVDTAVYY CATGYYYGSG FWGQGTLVTV SS | 4 | LCB7_VL | DIVLTQSPDSLA VSLGERATINCK ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPKLLIYAASNR ESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSV QAEDVAVYYCQ QTRKVPYTFGQ GTKLEIK | 3 |
| KL2B357 | KL2B357_VH | QVQLQESGPG LVKPSQTLSLT CTVSGNSITSD YAWNWIRQFP GKGLEWIGYIS YSGSTTYNPSL KSRVTISRDTS KNQFSLKLSSV TAADTAVYYC ATGYYYGSGF WGQGTLVTVS S | 140 | KL2B357_VL | DIVLTQSPDSLA VSLGERATINCR ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPKLLIYAASNV ESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQ AEDVAVYFCQQ TRKVPYTFGGG TKVEIK | 147 |
| KL2B358 | KL2B358_VH | QVQLQESGPG LVKPSQTLSLT CTVSGNSITSD YAWNWIRQPP GKGLEWIGYIS YSGSTTYNPSL KSRVTISRDTS KNQFSLKLSSV TAADTAVYYC ATGYYYGSGF WGQGTLVTVS S | 141 | KL2B358_VL | EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCR ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPRLLIYAASNV ESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQ TRKVPYTFGGG TKVEIK | 75 |
| KL2B359 | KL2B359_VH | QVQLQESGPG LVKPSQTLSLT CTVSGNSITSD YAWNWIRQFP GKRLEWIGYIS YSGSTTYNPSL KSRVTISRDTS KNQFSLKLSSV | 77 | KL2B359_VL | EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCR ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPRLLIYAASNV ESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQ | 75 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAADTAVYYC ATGYYYGSGF WGQGTLVTVS S | | | TRKVPYTFGGG TKVEIK | |
| KL2B360 | KL2B360_VH | QVQLQESGPG LVKPSQTLSLT CTVSGNSITSD YAWNWIRQFP GKGLEWIGYIS YSGSTTYNPSL KSRVTISRDTS KNQFSLKLSSV TAADTAVYYC ATGYYYGSGF WGQGTLVTVS S | 140 | KL2B360_VL | EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCR ASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQ PPRLLIYAASNV ESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQ TRKVPYTFGGG TKVEIK | 75 |
| KL2B413 | KL2B413_VH | evqlvesggglvqpg gslrlscaasgftfssy wmtwvrqapgkgle wvanikqdgseryyv dsvkgrftisrdnakns lylqmnslraedtavy ycardqnydiltghyg mdvwgqgttvtvss | 76 | KL2B413_VL | eivltqspsflsasvgdrv titcrasqgissylswyq qkpgkapklliyatstlq sgvpsrfsgsgsgteftlti sslqpedfatyycqqlns yprtfgqgtkveik | 74 |
| KL2B30 | KL2B30_VH | QVQLQESGPG LVKPSETLSLT CTVSGGSISSY YWSWIRQPPG KGLEWIGYIYY SGSTNYNPSLK SRVTISVDTSK NQFSLKLSSVT AADTAVYYCA GTTIFGVVTPN FYYGMDVWG QGTTVTVSS | 142 | KL2B30_VL | DIQMTQSPSFLS ASVGDRVTITCR ASQGISSYLAW YQQKPGKAPKF LIYAASTLQSGV PSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDF ATYYCQQLNSY PLTFGGGTKVEI K | 148 |
| KL2B53 | KL2B53_VH | EVQLVESGGG VVQPGRSLRLS CVASGFTFSSY DIHWVRQAPG KGLEWVAIISY DGSKKDYTDS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMD SLRVED SAVYSCARESG WSHYYYYGM DVWGQGTMV TVSS | 143 | KL2B53_VL | DIVMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDISNYLAW YQQKPGKVPKF LIYAASTLHSGV PSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDV ATYYCQKYNSA PYTFGQGTRLEI K | 149 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KL2B242 | KL2B242_VH | QVQLQESGPG LVKPSETLSLT CTVSGGSISSY YWSWLRQPAG SGLEWIGRLYV SGFTNYNPSLK SRVTLSLDPSR NQLSLKLSSVT AADTAVYYCA GDSGNYWGW FDPWGQGTLV TVSS | 144 | KL2B242_VL | SYELTQPPSVSV SPGETASITCSG DQLGENYACW YQQKPGQSPVL VIYQDSKRPSGI PERFSGSNSGNT ATLTISGTQALD EADYYCQAWD NSIVVFGGGTKL TVL | 150 |
| KL2B467 | KL2B467_VH | QVQLVESGGG VVQPGRSLRLS CAASGFTFSYY GMHWVRQAP GKGLEWVAFIS YDGSNKYYAD SVKGRFTISRD NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAHLPYSG SYWAFDYWG QGTQVTVSS | 145 | KL2B467_VL | QSVLTQPPSVSV APGQTASITCGG DNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDNSDRPSGIP ERFSGSNSGTTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHPVVFGGGT KVTV | 151 |
| KL2B494 | KL2B494_VH | QVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSHY AMSWVRQAPG KGLEWVSTIG GSGGSTYYAD SVKGRFTISRD NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAKPHIVM VTALLYDGMD VWGQGTMVT VSS | 146 | KL2B494_VL | SSELTQPPSVSV APGQTARITCGG NNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLV VYDDSDRPSGIP ERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTK LTVL | 152 |

## 〔表5〕所選抗KLK2抗體之Kabat HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列。

| | Kabat HCDR1 | | Kabat HCDR2 | | Kabat HCDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mAb 名稱 | 序列 | SEQ ID NO: | 序列 | SEQ ID NO: | 序列 | SEQ ID NO: |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| m11B6 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYSPSLKS | 64 | GYYYGSGF | 66 |
| hu11B6 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| HCF3-LCD6 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| HCG5-LCB7 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B357 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B358 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B359 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B360 | SDYAWN | 63 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B413 | SYWMT | 314 | NIKQDGSERYYVDSVKG | 315 | DQNYDILTGHYGMDV | 311 |
| KL2B30 | SYYWS | 102 | YIYYSGSTNYNPSLKS | 103 | TTIFGVVTPNFYYGMDV | 104 |
| KL2B53 | SYDIH | 107 | IISYDGSKKDYTDSVKG | 108 | ESGWSHYYYYGMDV | 109 |
| KL2B242 | SYYWS | 102 | RLYVSGFTNYNPSLKS | 112 | DSGNYWGWFDP | 113 |
| KL2B467 | YYGMH | 115 | FISYDGSNKYYADSVKG | 116 | LPYSGSYWAFDY | 117 |
| KL2B494 | HYAMS | 120 | TIGGSGGSTYYADSVKG | 121 | PHIVMVTALLYDGMDV | 122 |

**〔表6〕所選抗hK2抗體之Kabat LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列。**

| | Kabat LCDR1 | | Kabat LCDR2 | | Kabat LCDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mAb 名稱 | 序列 | SEQ ID NO | 序列 | SEQ ID NO | 序列 | SEQ ID NO |
| m11B6 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 69 | QQTRKVPYT | 71 |
| hu11B6 | KASESVEYFGTSLMH | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |
| HCF3-LCD6 | KASESVEYFGTSLMH | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |
| HCG5- | KASESVEYFGTSL | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LCB7 | MH | | | | | |
| KL2B357 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B358 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B359 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 69 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B360 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B413 | RASQGISSYLS | 312 | ATSTLQS | 313 | QQLNSYPRT | 91 |
| KL2B30 | RASQGISSYLA | 128 | AASTLQS | 129 | QQLNSYPLT | 130 |
| KL2B53 | RASQDISNYLA | 125 | AASTLHS | 131 | QKYNSAPYT | 132 |
| KL2B242 | SGDQLGENYAC | 133 | QDSKRPS | 134 | QAWDNSIVV | 135 |
| KL2B467 | GGDNIGSKSVH | 136 | DNSDRPS | 137 | QVWDSSSDHPVV | 138 |
| KL2B494 | GGNNIGSKSVH | 97 | DDSDRPS | 127 | QVWDSSSDHVV | 139 |

**〔表7〕所選抗hK2抗體之AbM HCDR1、HCDR2、及HCDR3胺基酸序列。**

| | **AbM HCDR1** | | **AbM HCDR2** | | **AbM HCDR3** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mAb 名稱 | 序列 | SEQ ID NO: | 序列 | SEQ ID NO | 序列 | SEQ ID NO: |
| m11B6 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| hu11B6 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| HCF3-LCD6 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| HCG5-LCB7 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B357 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B358 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B359 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B360 | GNSITSDYAWN | 72 | YISYSGSTT | 73 | GYYYGSGF | 66 |
| KL2B413 | GFTFSSYW | 309 | NIKQDGSER | 310 | DQNYDILTGHY | 311 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MT | | Y | | GMDV | |
| KL2B30 | GGSISSYYWS | 105 | YIYYSGSTN | 106 | TTIFGVVTPNFYYGMDV | 104 |
| KL2B53 | GFTFSSYDIH | 110 | IISYDGSKKD | 111 | ESGWSHYYYYGMDV | 109 |
| KL2B242 | GGSISSYYWS | 105 | RLYVSGFTN | 114 | DSGNYWGWFDP | 113 |
| KL2B467 | GFTFSYY | 118 | FISYDGSNKY | 119 | LPYSGSYWAFDY | 117 |
| KL2B494 | GFTFSHYAMS | 123 | TIGGSGGSTYY | 124 | PHIVMVTALLYDGMDV | 122 |

**〔表8〕所選抗hK2抗體之AbM LCDR1、LCDR2、及LCDR3胺基酸序列。**

| | AbM LCDR1 | | AbM LCDR2 | | AbM LCDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mAb 名稱 | 序列 | SEQ ID NO: | 序列 | SEQ ID NO | 序列 | SEQ ID NO: |
| m11B6 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 69 | QQTRKVPYT | 71 |
| hu11B6 | KASESVEYFGTSLMH | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |
| HCF3-LCD6 | KASESVEYFGTSLMH | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |
| HCG5-LCB7 | KASESVEYFGTSLMH | 68 | AASNRES | 70 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B357 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B358 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B359 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 69 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B360 | RASESVEYFGTSLMH | 67 | AASNVES | 126 | QQTRKVPYT | 71 |
| KL2B413 | RASQGISSYLS | 312 | ATSTLQS | 313 | QQLNSYPRT | 91 |
| KL2B30 | RASQGISSYLA | 128 | AASTLQS | 129 | QQLNSYPLT | 130 |
| KL2B53 | RASQDISNYLA | 125 | AASTLHS | 131 | QKYNSAPYT | 132 |
| KL2B242 | SGDQLGENYAC | 133 | QDSKRPS | 134 | QAWDNSIVV | 135 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KL2B467 | GGDNIGSKSVH | 136 | DNSDRPS | 137 | QVWDSSSDHPVV | 138 |
| KL2B494 | GGNNIGSKSVH | 97 | DDSDRPS | 127 | QVWDSSSDHVV | 139 |

**〔表9〕所選抗hK2抗體之可變域的胺基酸序列及SEQ ID NO彙總**

| 抗體 | 區 | 胺基酸序列 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|
| m11B6 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYSPSLKS | 64 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | RASESVEYFGTSLMH | 67 |
| | LCDR2 | AASNVES | 69 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (m11B6_VH) | DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 317 |
| | VL (m11B6_VL) | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIK | 318 |
| h11B6 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | KASESVEYFGTSLMH | 68 |
| | LCDR2 | AASNRES | 70 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (hu11B6_VH) | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 5 |
| | VL (hu11B6_VL) | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK | 2 |
| HCF3-LCD6 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | LICDR1 | KASESVEYFGTSLMH | 68 |
| | LCDR2 | AASNRES | 70 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (HCF3_VH) | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY AWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATG YYYGSGFWGQGTLVTVSS | 6 |
| | VL (LCD6_VL) | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPY TFGQGTKLEIK | 1 |
| HCG5-LCB7 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | KASESVEYFGTSLMH | 68 |
| | LCDR2 | AASNRES | 70 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (HCG5_VH) | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY AWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLK SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCAT GYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 4 |
| | VL (LCB7_VL) | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPY TFGQGTKLEIK | 3 |
| KL2B357 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 100 或 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | RASESVEYFGTSLMH | 67 |
| | LCDR2 | AASNVES | 126 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (KL2B357_VH) | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGY YYGSGFWGQGTLVTVSS | 140 |
| | VL (KL2B_357_VL) | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGT SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVP YTFGGGTKVEIK | 147 |
| KL2B358 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | RASESVEYFGTSLMH | 67 |
| | LCDR2 | AASNVES | 126 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (KL2B358_VH) | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 141 |
| | VL (KL2B_358_VL) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK | 75 |
| KL2B359 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | RASESVEYFGTSLMH | 67 |
| | LCDR2 | AASNVES | 69 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (KL2B359_VH) | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 77 |
| | VL (KL2B_359_VL) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK | 75 |
| KL2B360 | HCDR1 | SDYAWN | 63 |
| | HCDR2 | YISYSGSTTYNPSLKS | 65 |
| | HCDR3 | GYYYGSGF | 66 |
| | LICDR1 | RASESVEYFGTSLMH | 67 |
| | LCDR2 | AASNVES | 69 |
| | LCDR3 | QQTRKVPYT | 71 |
| | VH (KL2B360_VH) | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 140 |
| | VL (KL2B_360_VL) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK | 75 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| KL2B413 | HCDR1 | SYWMT | 314 |
| | HCDR2 | NIKQDGSERYYVDSVKG | 315 |
| | HCDR3 | DQNYDILTGHYGMDV | 311 |
| | LICDR1 | RASQGISSYLS | 312 |
| | LCDR2 | ATSTLQS | 313 |
| | LCDR3 | QQLNSYPRT | 91 |
| | VH (KL2B413_VH) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS | 76 |
| | VL (KL2B_413_VL) | EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSW YQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTK VEIK | 74 |
| KL2B30 | HCDR1 | SYYWS | 102 |
| | HCDR2 | YIYYSGSTNYNPSLKS | 103 |
| | HCDR3 | TTIFGVVTPNFYYGMDV | 104 |
| | LICDR1 | RASQGISSYLA | 128 |
| | LCDR2 | AASTLQS | 129 |
| | LCDR3 | QQLNSYPLT | 130 |
| | VH (KL2B30_VH) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTT IFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS | 142 |
| | VL (KL2B30_VL) | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGG TKVEIK | 148 |
| KL2B53 | HCDR1 | SYDIH | 107 |
| | HCDR2 | IISYDGSKKDYTDSVKG | 108 |
| | HCDR3 | ESGWSHYYYYGMDV | 109 |
| | LICDR1 | RASQDISNYLA | 125 |
| | LCDR2 | AASTLHS | 131 |
| | LCDR3 | QKYNSAPYT | 132 |
| | VH (KL2B53_VH) | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYD IHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVT VSS | 143 |
| | VL (KL2B53_VL) | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLA WYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGS | 149 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK | |
| KL2B242 | HCDR1 | SYYWS | 102 |
| | HCDR2 | RLYVSGFTNYNPSLKS | 112 |
| | HCDR3 | DSGNYWGWFDP | 113 |
| | LICDR1 | SGDQLGENYAC | 133 |
| | LCDR2 | QDSKRPS | 134 |
| | LCDR3 | QAWDNSIVV | 135 |
| | VH (KL2B242_VH) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS | 144 |
| | VL (KL2B242_VL) | SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL | 150 |
| KL2B467 | HCDR1 | YYGMH | 115 |
| | HCDR2 | FISYDGSNKYYADSVKG | 116 |
| | HCDR3 | LPYSGSYWAFDY | 117 |
| | LICDR1 | GGDNIGSKSVH | 136 |
| | LCDR2 | DNSDRPS | 137 |
| | LCDR3 | QVWDSSSDHPVV | 138 |
| | VH (KL2B467_VH) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS | 145 |
| | VL (KL2B467_VL) | QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV | 151 |
| KL2B494 | HCDR1 | HYAMS | 120 |
| | HCDR2 | TIGGSGGSTYYADSVKG | 121 |
| | HCDR3 | PHIVMVTALLYDGMDV | 122 |
| | LICDR1 | GGNNIGSKSVH | 97 |
| | LCDR2 | DDSDRPS | 127 |
| | LCDR3 | QVWDSSSDHVV | 139 |
| | VH (KL2B494_VH) | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS | 146 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | VL (KL2B494_VL) | SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH WYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVV FGGGTKLTVL | 152 |

**〔表10〕所選抗hK2抗體之VH及VL的SEQ ID NO: DNA序列。**

| 抗體 | VH 蛋白質 SEQ ID NO: | VL 蛋白質 SEQ ID NO | VH cDNA SEQ ID NO: | VL cDNA SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|
| m11B6 | 317 | 318 | 320 | 326 |
| hu11B6 | 5 | 2 | 321 | 327 |
| HCF3-LCD6 | 6 | 1 | 322 | 328 |
| HCG5-LCB7 | 4 | 3 | 323 | 329 |
| KL2B357 | 140 | 147 | 153 | 161 |
| KL2B358 | 141 | 75 | 154 | 162 |
| KL2B359 | 77 | 75 | 324 | 330 |
| KL2B360 | 140 | 75 | 155 | 163 |
| KL2B413 | 76 | 74 | 325 | 331 |
| KL2B30 | 142 | 148 | 156 | 164 |
| KL2B53 | 143 | 149 | 157 | 165 |
| KL2B242 | 144 | 150 | 158 | 166 |
| KL2B467 | 145 | 151 | 159 | 167 |
| KL2B494 | 146 | 152 | 160 | 168 |

**共有VH及VL序列**

【0417】 **圖17A**顯示mu11B6、hu11B6、KL2B357、KL2B358、KL2B359、KL2B360、HCF3、及HCG5之VH域的序列比對。圖2顯示mu11B6、hu11B6、KL2B357、KL2B358、KL2B359、KL2B360、LDC6、及LCB7之VL域的序列比對。分別針對VH及VH域來判定SEQ ID NO: 344及SEQ ID NO:345之共有胺基酸序列。將HCDR及LCDR殘基加底線。

**SEQ ID NO: 344**

QVQLQESGPGLVKPSX$_1$TLSLTCX$_2$VSGNSITSDYAWNWIRQX$_3$PGKGLEWX$_4$

GYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTX$_5$X$_6$DTAVYYCATGY

YYGSGFWGQGTLVTVSS

其中，

X1係D或Q；

X2係A或T；

X3係P或F；

X4係I或M；

X5係A或P；或

X6係V或A。

**SEQ ID NO: 345**

X$_1$IVLTQSPX$_2$X$_3$LX$_4$X$_5$SX$_6$GERATX$_6$X$_8$CX$_9$ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQP

PX$_{10}$LLIYAASNX$_{11}$ESGX$_{12}$PX$_{13}$RFSGSGSGTDFTLTIX$_{14}$SLQX$_{15}$EDX$_{16}$AVYX$_{17}$C

QQTRKVPYTFG X$_{18}$GTKX19EIK

X1係D或E；

X2係D或A；

X3係S或T；

X4係A或S；

X5係V或L；

X6係L或P；

X7係I或L；

X8係N或S；

X9係R或K；

X10係K或R；

X11係V或R；

X12係V或I；

X13係A或D；

X14係Q或S；

X15係P或A；

X16係F或V；

X17係Y或F；

X18係Q或G；且

X19係L或V。

**Fab-Fc及scFv**

【0418】 hK2特異性VH/VL區係工程改造為VH-CH1-連接子CH2-CH3及VL-CL且表現為IgG2或IgG4或工程改造為呈VH-連接子-VL或VL-連接子-VH定向之scFv。使用在scFv中之連接子係上述**SEQ ID NO: 7**之連接子。使用scFv來產生如實例7中所述之雙特異性或如實例11中所述之所產生CAR。

【0419】 **表11**顯示所選抗hK2抗體呈mAb格式之HC胺基酸序列。**表12**顯示所選抗hK2抗體呈mAb之LC胺基酸序列。**表13**彙總所選抗hK2抗體呈mAb格

式之HC及LC DNA SEQ ID NO。**表14**顯示所選scFv呈VH-連接子-VL或VL-連接子-VH定向之胺基酸序列。

**〔表11〕所選抗hK2抗體呈mAb格式之HC（VH-CH1-連接子CH2-CH3）的胺基酸序列。**

| KLK2 重鏈 | HC 蛋白質 SEQ ID NO: | HC 胺基酸序列 |
|---|---|---|
| m11B6_HC | 332 | DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFP GNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLN SVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASST KVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIE RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK |
| h11B6_HC | 334 | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKL SSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| KL2B30_HC | 185 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| K2B53_HC | 187 | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAP GKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVT |

| | | |
|---|---|---|
| | | VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT<br>CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV<br>HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS<br>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| KL2B242_HC | 189 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPA<br>GSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLS<br>SVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH<br>KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD<br>TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP<br>SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD<br>KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| KL2B467_HC | 191 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQA<br>PGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL<br>QMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF<br>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV<br>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF<br>LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP<br>GK |
| Kl2B494_HC | 193 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL<br>QMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGT<br>MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG<br>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK<br>EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT<br>KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS<br>DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGK |

**〔表12〕所選抗hK2抗體呈mAb (Fab-Fc)格式之LC (VL-CL)的胺基酸序列。**

| KLK2 輕鏈 | LC 蛋白質 SEQ ID NO: | LC 胺基酸序列 |
|---|---|---|
| m11B6_LC | 333 | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC |
| h11B6_LC | 335 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| KL2B30_LC | 186 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| KL2B53_LC | 188 | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| KL2B242_LC | 190 | SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| KL2B467_LC | 192 | QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| KL2b494_LC | 194 | SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |

## 〔表13〕所選抗hK2抗體之HC及LC的SEQ ID No

| 抗體 | HC 蛋白質 SEQ ID NO: | LC 蛋白質 SEQ ID NO: | HC cDNA SEQ ID NO: | LC cDNA SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|
| m11B6 | 332 | 333 | 336 | 337 |
| hu11B6 | 334 | 335 | 338 | 339 |
| KL2B30 | 185 | 186 | 195 | 196 |
| KL2B53 | 187 | 188 | 197 | 198 |
| KL2B242 | 189 | 190 | 199 | 200 |
| KL2B467 | 191 | 192 | 201 | 202 |
| KL2B494 | 193 | 194 | 203 | 204 |

〔表14〕所選抗hK2 scFv抗體呈VH-連接子-VL (HL)或呈VL-連接子-VH (LH)格式之可變域的胺基酸序列。

| scFv 名稱 | 頭字語 | scFv 之胺基酸序列 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|
| scFv1 | HCG5_LDC6_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYT FGQGTKLEIK | 8 |
| scFv2 | HCG5_hu11B6_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYT FGQGTKLEIK | 9 |
| scFv3 | HCF3_hu11B6_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK | 10 |
| scFv4 | HCG5_LCB7_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG | 11 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG<br>TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYT<br>FGQGTKLEIK | |
| scFv5 | LCD6_HCG5_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF<br>PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 12 |
| scFv6 | hu11B6_HCF3_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF<br>PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 13 |
| scFv7 | hu11B6_HCG5_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF<br>PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 14 |
| scFv8 | LCB7_HCF3_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF<br>PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 15 |
| scFv9 | LCB7_HCG5_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF<br>PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 16 |
| scFv10 | LCD6_HCF3_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF | 17 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK<br>NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | |
| scFv11 | hu11B6_LCB7_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA<br>WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV<br>TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY<br>YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG<br>GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG<br>TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYT<br>FGQGTKLEIK | 18 |
| scFv12 | hu11B6_LCD6_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA<br>WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV<br>TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY<br>YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG<br>GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG<br>TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYT<br>FGQGTKLEIK | 19 |
| scFv13 | hu11B6_HL | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA<br>WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV<br>TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY<br>YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG<br>GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG<br>TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYT<br>FGQGTKLEIK | 20 |
| scFv14 | LCD6_hu11B6_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP<br>PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK<br>NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 21 |
| scFv15 | hu11B6_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP<br>PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK<br>NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ<br>GTLVTVSS | 22 |
| scFv16 | LCB7_hu11B6_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS<br>GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG<br>QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES<br>GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP<br>PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK | 23 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | |
| scFv17 | KL2B413_HL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK | 340 |
| scFv18 | KL2B413_LH | EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS | 341 |
| scFv19 | KL2B359_HL | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK | 342 |
| scFv20 | KL2B359_LH | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS | 343 |
| scFv21 | KL2B357_HL | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK | 169 |
| scFv22 | KL2B357_LH | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWG | 170 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | QGTLVTVSS | |
| scFv23 | KL2B358_HL | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA<br>WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV<br>TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY<br>GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG<br>SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS<br>GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG<br>GTKVEIK | 171 |
| scFv24 | KL2B358_LH | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL<br>MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG<br>SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG<br>TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP<br>GLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPG<br>KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQ<br>FSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT<br>LVTVSS | 172 |
| scFv25 | KL2B360_HL | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA<br>WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV<br>TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY<br>GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG<br>SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS<br>LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS<br>GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG<br>GTKVEIK | 173 |
| scFv26 | KL2B360_LH | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL<br>MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG<br>SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG<br>TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP<br>GLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG<br>KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQ<br>FSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT<br>LVTVSS | 174 |
| scFv27 | KL2B30_HL | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS<br>WIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTIS<br>VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVV<br>TPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGS<br>ESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQ<br>GISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSR<br>FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLT<br>FGGGTKVEIK | 175 |
| scFv28 | KL2B30_LH | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAW<br>YQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE<br>FTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVE<br>IKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLV<br>KPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEW<br>IGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS<br>SVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVW<br>GQGTTVTVSS | 176 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| scFv29 | KL2B53_HL | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDI HWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESG WSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGS GSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSA PYTFGQGTRLEIK | 177 |
| scFv30 | KL2B53_LH | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAW YQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTR LEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGL EWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMD VWGQGTMVTVSS | 178 |
| scFv31 | KL2B242_HL | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTL SLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNY WGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKS TGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENY ACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGG GTKLTVL | 179 |
| scFv32 | KL2B242_LH | SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACW YQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTK LTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSG LEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLS LKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQ GTLVTVSS | 180 |
| scFv33 | KL2B467 HL | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYG MHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAH LPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGS GSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGD NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPE RFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHPVVFGGGTKVTV | 181 |
| scFv34 | KL2B467 LH | QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGT TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFG GGTKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVES GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQA PGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWA FDYWGQGTQVTVSS | 182 |
| scFv35 | KL2B494_HL | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYA | 183 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | MSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVK<br>GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKP<br>HIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS<br>GGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPG<br>QTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVY<br>DDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA<br>DYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL | |
| scFv36 | KL2B494_LH | SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHW<br>YQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN<br>TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGG<br>GTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVES<br>GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN<br>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTAL<br>LYDGMDVWGQGTMVTVSS | 184 |

**實例12.抗hK2抗體之生物物理表徵**

**抗hK2抗體之親和力及熱穩定性**

【0420】　所選hK2抗體對可溶hK2之親和力係藉由表面電漿子共振(SPR)來測量。SPR是一種免標示技術，藉由測量複合物形成及解離時之質量變化來研究兩個結合夥伴之間的交互作用強度。抗體係捕集於塗佈有抗Fc抗體之感測器晶片上接著以各種濃度及指定締合及解離時間注射可溶hK2。在解離後，用適當溶液使表現再生以準備下一次交互作用。動力學資訊（締合速率(on-rate)及解離速率(off-rate)常數）係藉由將感測器圖譜對1:1 Langmuir模型進行適配來擷取。結合親和力($K_D$)係記述為速率常數之比率($k_{off}/k_{on}$)。所選hK2抗體之$K_D$值係列示於**表15**。

【0421】　熱穩定性係藉由微差掃描螢光測定法(NanoDSF)使用自動化Prometheus儀器來判定。使用NanoDSF以0.5 mg/mL之濃度（在磷酸鹽緩衝鹽水中，pH 7.4）來測量分子之$T_m$。測量係藉由將樣本裝入來自384孔樣本盤之24孔毛細管中來進行。針對各樣本執行二重複運行。熱掃描以1.0℃/分鐘之速率

從20℃跨到95℃。內在色胺酸及酪胺酸螢光係在330 nm及350 nm之發射波長下監測，並且將F350/F330 nm比率對溫度作圖以產生去折疊曲線。所測得之Tm值係列於**表15**中。

**〔表15〕所選分子之$K_D$及Tm**

| 分子 | $K_D$ (nM) | Tm (℃) |
|---|---|---|
| KL2B413 (scFv) | 34.3 | 67 |
| KL2B359 (scFv) | 0.7 - 1 | 67 |
| KL2B30 (Fab) | 0.460 | >70 |
| KL2B242 (Fab) | 0.040 | >70 |
| KL2B53 (Fab) | 0.080 | >70 |
| KL2B467 (Fab) | 0.078 | >70 |
| KL2B494 (Fab) | 0.053 | >70 |

【0422】　產生自Ablexis免疫活動之KL2B413 scFv如藉由Nano DSF所測量具有67℃之熱穩定性(Tm)且具有約34 nM之與人類hK2親和力($K_D$)。將針對再人源化運動所獲得且維持類似於鼠類11B6之結合親和力的殖株KL2B359轉換為scFv-Fc及CAR-T以進行額外剖析。KL2B359 scFv顯示67℃之Tm及~0.7至1nM之與hK2結合親和力($K_D$)。KL2B30、KL2B242、KL2B53、KL2B467、及KL2B494 Fab顯示低於0.5 nM之結合親和力及高於70℃之Tm值。

**表位定位(epitope mapping)**

【0423】　所選KL2B抗體之表位係藉由氫-氘交換質譜法(HDX-MS)來判定。使用人類KLK2抗原進行表位定位實驗。

【0424】　簡言之，將純化KLK2抗原與或未與抗KLK2抗體於氧化氘標示緩衝液中培養。在不同時點，藉由添加8 M脲，1M TCEP，pH 3.0來淬熄氫-氘交換(HDX)混合物。使經淬熄樣本在室溫下以600 μL/min通過固定化胃蛋白酶/FPXIII管柱並用緩衝液A（1%乙腈，0.1% FA於H2O中）來平衡。將胃蛋白酶片段用緩衝液A以600 μL/min裝至逆相捕捉管柱上然後去鹽1 min（600 μL緩衝A）。藉由C18管柱及8%至35%緩衝液B（95%乙腈，5% H2O，0.0025% TFA）之線性梯度以100 μL/min在20分鐘內分開去鹽片段並藉由質譜法進行分析。使用LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos質譜儀(Thermo Fisher Scientific)來進行質譜分析，毛細管溫度在275℃，解析度150,000，及質量範圍(m/z) 300至1,800。在HDX實驗前，使用BioPharma Finder 3.0 (Thermo Fisher Scientific)來進行非氘化樣本之肽識別。使用HDExaminer版本2.5 (Sierra Analytics, Modesto, CA)來擷取HDX實驗之MS原始數據檔案的質心(centroid)值。

【0425】　hK2抗體hu11B6、KL2B494、KL2B467、KL2B30、KL2B413、及KL2B53與可溶hK2蛋白之培養會導致不同之氫交換及整體保護模式。將受保護區段定位至hK2抗原之序列上以視覺化結合表位（**圖17B**）。KL2B494、KL2B467、及KL2B30結合至由殘基173至178 (**SEQ ID NO: 346**, KVTEF)及殘基230至234 (**SEQ ID NO: 347**, HYRKW)所組成之共同序列。KL2B53顯示不同之保護模式，並結合至由殘基27至32 (Seq ID NO: **348**, SHGWAH)、60至75 (**SEQ ID NO: 349**, RHNLFEPEDTGQRVP)、及138至147 (**SEQ ID NO: 350**, GWGSIEPEE)所組成之序列。

## 實例13.額外scFv CAR建構體之產生及表徵

【0426】　選殖為scFv之胞外域11B6在升溫(55℃)下不會保持結合，因而開始額外運動以自親本11B6產生新人源化抗體。

【0427】　產生含有衍生自抗體11B6之熱穩定化scFv的hK2 CAR。含有熱穩定化scFv之CAR建構體的描述及SEQ ID NO:係提供於**表16**中。描述中之名稱係回指以上識別出來之VH或VL，20AA係指scFv中VH/VL對之間的20個胺基酸長度連接子。將CAR中之scFv選殖為呈VH-L-VL或VL-L-VH定向。

【0428】　亦將所產生之scFv KL2B413_HL、KL2B413_LH、KL2B359_HL、及KL2B359_LH結合至CAR建構體中並進一步進行表徵。**表16**顯示所產生之CAR建構體及其SEQ ID NO。所使用之信號序列係

MAWVWTLLFLMAAAQSIQA (SEQ ID NO: 24)

〔**表16**〕

| CAR 建構體之名稱 | CAR 中 scFv 之描述 | CAR 中 scFv 胺基酸序列之 SEQ ID NO: | CAR 之完整 ECD 域的 SEQ ID NO:（包括信號序列） | CAR 胺基酸序列之 SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|
| CAR1 | HL_HCG5_LCD6_20AA (scFv1) | 8 | 273 | 46 |
| CAR2 | HL_HCG5_LCh11B6_20AA (scFv2) | 9 | 274 | 47 |
| CAR3 | HL_HCF3_LCB7_20AA (scFv3) | 10 | 275 | 48 |
| CAR4 | HL_HCG5_LCB7_20AA (scFv4) | 11 | 276 | 49 |
| CAR5 | LH_LCD6_HCG5_20AA (scFv5) | 12 | 277 | 50 |
| CAR6 | LH_LC 人源化_HCF3_20AA (scFv6) | 13 | 278 | 51 |
| CAR7 | LH_LC 人源化_HCG5_20AA (scFv7) | 14 | 279 | 52 |
| CAR8 | LH_LCB7_HCF3_20AA (scFv8) | 15 | 280 | 53 |
| CAR9 | LH_LCB7_HCG5_20AA (scFv9) | 16 | 281 | 54 |
| CAR10 | LH_LCD6_HCF3_20AA (scFv10) | 17 | 282 | 55 |
| CAR11 | HL_HC 人源化_LCB7_20AA (scFv11) | 18 | 283 | 56 |
| CAR12 | HL_HC 人源化_LCD6_20AA (scFv12) | 19 | 284 | 57 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CAR13 | HL_HC 人源化_LC 人源化_20AA (scFv13) | 20 | 285 | 58 |
| CAR14 | LH_LCD6_HC 人源化_20AA (scFv14) | 21 | 286 | 59 |
| CAR15 | LH_LC 人源化_HC 人源化_20AA (scFv15) | 22 | 287 | 60 |
| CAR16 | LH_LCB7_HC 人源化_20AA (scFv16) | 23 | 288 | 61 |
| CAR17 | KL2B413_HL (scFv17) | 340 | 289 | 82 |
| CAR18 | KL2B413_LH (scFv18) | 341 | 290 | 83 |
| CAR19 | KL2B359_HL (scFv19) | 342 | 291 | 84 |
| CAR20 | KL2B359_LH (scFv20) | 343 | 292 | 85 |
| CAR21 | KL2B357 HL (scFv21) | 169 | 319 | 205 |
| CAR22 | KL2B357 LH (scFv22) | 170 | 320 | 206 |
| CAR23 | KL2B358 HL (scFv23) | 171 | 321 | 207 |
| CAR24 | KL2B358 LH (scFv24) | 172 | 322 | 208 |
| CAR25 | KL2B360 HL (scFv25) | 173 | 323 | 209 |
| CAR26 | KL2B360 LH (scFv26) | 174 | 324 | 210 |
| CAR27 | KL2B30 HL (scFv27) | 175 | 325 | 211 |
| CAR28 | KL2B30 LH (scFv28) | 176 | 326 | 212 |
| CAR29 | KL2B53 HL (scFv29) | 177 | 327 | 213 |
| CAR30 | KL2B53 LH (scFv30) | 178 | 328 | 214 |
| CAR31 | KL2B242 HL (scFv31) | 179 | 329 | 215 |
| CAR32 | KL2B242 LH (scFv32) | 180 | 330 | 216 |
| CAR33 | KL2B467 HL (scFv33) | 181 | 331 | 217 |
| CAR34 | KL2B467 LH (scFv34) | 182 | 332 | 218 |
| CAR35 | KL2B494 HL (scFv35) | 183 | 333 | 219 |
| CAR36 | KL2B494 LH (scFv36) | 184 | 334 | 220 |
| LC 人源化係指 hu11B6_VL。<br>HC 人源化係指 hu11B6_VH | | | | |

**實例14：經由Jurkat-Lucia™ NFAT細胞識別不同基於scFv具有抗原非依賴性活化之CAR。**

【0429】　經活化T細胞(NFAT)之核因子係首先作為免疫細胞之調控子而被識別出來的轉錄因子家族。不希望受理論束縛，T細胞活化會導致鈣流入，

此會活化鈣調磷酸酶，其會使NFAT之N端處富含絲胺酸的核定位信號去磷酸化，導致NFAT之核輸入。由於scFv群集所致之滋養信號傳導後續可由JNL報導子細胞系中由NFAT啟動子驅動之螢火蟲螢光素酶檢測。

【0430】　將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用各種CAR建構體轉導。CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。新穎hK2 KL2B413及再人源化11B6 CAR殖株係根據下列規程在JNL報導子檢定中針對抗原依賴性活性進行分析。

【0431】　慢病毒轉導係執行如下。採集JNL細胞並再懸浮至1E6/ml。將500 µl JNL細胞及慢病毒以3之MOI添加，然後藉由上下移液混合。將混合物置於37℃培養箱中24小時。接著，將500 µl的JNL培養基添加至各孔。培養在37℃培養箱中持續進行。在第4天將細胞轉移至T25燒瓶。在第5至6天，執行轉導驗證。採集150 µl的細胞，以經由適用於所關注之具體CAR的檢測試劑檢測CAR表現（例如，使用生物素-hK2蛋白來檢測hK2 CAR）。將JNL細胞維持在$5\times10^5$/ml，直到有足夠細胞以進行凍結或用於下述JNL檢定中。

【0432】　JNL檢定係執行如下。與目標細胞系之共培養係以2:1之效應細胞對目標細胞比來進行。將JNL細胞離心沉降以移除培養基中之任何分泌的螢光素酶，然後以$4\times10^5$/ml再懸浮於新鮮培養基中。採集JNL細胞。將抗原陽性目標細胞系及抗原陰性目標細胞系兩者以2E5/ml製備。接著，將100 µl JNL添加至100 µl目標細胞。針對僅JNL之對照組，添加100 µl的培養基而非目標細胞。針對陽性對照組，將單純JNL細胞或CAR JNL細胞添加至1×細胞刺激混合物中，然後在37℃培養箱中培養24小時。將150 µl的上清液採集至96孔盤中，

然後離心以移除細胞。將100 µl的上清液從盤轉移至硬底黑色盤，接著添加100 µl QUANTI-luc lucia檢測試劑，並在室溫下培養5分鐘，之後用Envision多盤讀取儀進行讀取。

【0433】 將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用各種hK2 CAR建構體轉導。表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判定。數據係示於**圖12A**中。針對在人源化11B6 KL2B359 CAR上具有46-50%細胞表現及在KL2B413 CAR上具有73.7-96%細胞的所選細胞，確認經轉導JNL細胞中之CAR表現。

【0434】 **圖12B**中之數據顯示hK2 CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。將含有所指示CAR殖株之JNL細胞及JNL細胞(UTD)與目標細胞系（VCap、LNCap/Hk2、LNCap、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將殖株視為具有活性。針對新穎KL2B413及再人源化之11B6 HL&LH CAR未發現抗原依賴性活化。

**實例15：在即時IncuCyte殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性評估HK2 CAR-T細胞。**

【0435】 將HK2 CAR-T細胞與HK2+ VCaP細胞及HK2- DU145細胞共培養96小時。效應細胞對目標細胞(ET)比係基於**圖11A**至**圖11B**中所示之CAR表現數據計算。將穩定表現紅色核染料之目標細胞藉由IncuCyte成像系統以即時方式來測量。數據係示於**圖13A**（針對與HK2+ VCaP細胞共培養之HK2 CAR-T

細胞）及**圖13B**（針對與HK2- DU145細胞共培養之HK2 CAR-T細胞）。在這些圖式中，腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始存活目標細胞數目-目前存活目標細胞數目）/初始存活目標細胞數目*100(%)

**實例16.用KL2B413_HL、KL2B413_LH、KL2B359_HL、或KL2B359_LH轉導之CAR-T細胞的表徵**

**CAR-T細胞之活化之抗原依賴性的**

【0436】 所產生之CAR-T細胞係在JNL報導子檢定中針對抗原依賴性活性進行評估，如實例中4中所述。簡言之，將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用CAR17 (KL2B413_HL)、CAR18 (KL2B413_LH)、CAR19 (KL2B359_HL)、或CAR20 (KL2B359_LH)建構體轉導。各CAR之表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判定。經轉導JNL細胞中之CAR表現係針對所選殖株進行確認，並且46至50%的細胞表現基於KL2B359之CAR且73.7至96%的細胞表現基於KL2B413之CAR，如**圖6**中所示。表現各CAR之JNL細胞百分比如下：KL2B413_HL: 73.7%，KL2B413_LH: 93.6%，KL2B359_HL: 46%，KL2B359_LH: 50.8%。

【0437】 hK2 CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。為此，將用測試CAR建構體轉導之JNL細胞或未經轉導之JNL細胞(UTD)與目標細胞系（VCap、LNCap/hK2（重組地表現hK2之LNCaP細胞）、LNCaP、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度

超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將建構體其視為具有活性。針對所測試之CAR建構體未發現抗原依賴性活化。**圖13A**顯示產生自CAR-T細胞與測試目標細胞之結合的RLU（相對光單位），如圖中所指示。

**CAR-T細胞在抗原刺激時會生產細胞介素**

【0438】　由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ對於發揮腫瘤免疫監控而言非常重要，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。為了判定經hK2 CAR修飾之人類T細胞是否能夠辨識hK2陽性腫瘤細胞並由其活化，將用所指示CAR殖株轉導之初級T細胞及對照未經轉導之T細胞(UTD)與目標細胞系（LNCaP/hK2、LNCaP、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，並收集上清液以進行IFN-γ濃度測量。如**圖14**中所示，用hK2 CAR細胞轉導之CAR-T細胞在與重組地表現hK2之LNCaP細胞(LNCap/hK2)共培養期間會分泌IFN-γ，且在與表現極低hK2之C4-2B及LNCap細胞共培養期間亦會，但與hK2陰性DU145細胞共培養期間則不會。來自重複培養物之平均IFN-γ濃度±SD (pg/ml)係示於**圖14**。

**CAR-T細胞以抗原依賴性方式增生**

【0439】　使用如實例4中所述之T細胞增生檢定規程來評估CAR T細胞之增生。hK2 CAR-T細胞及未經轉導(UTD) T細胞係用CellTrace Violet (CTV; 5 μM)標示並與hK2陽性VCap及hK2陰性DU145細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識

別淋巴球，並且判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR-T細胞的頻率。藉由對CD3+ T細胞進行閘控，hK2陽性Vcap細胞而非hK2陰性DU145細胞會促進各所測試CAR-T細胞系之增生（如**圖10C**、**圖10D**、及**圖10E**中所示）及活化標記CD25之上調（如**圖11B**及**圖12A**中所示）。未經任何刺激之單純T細胞不會增生，而經CD3/28珠刺激之T細胞顯示相等之增生模式。在與VCap細胞共培養5天後，hK2 CAR+ T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。不同所測試CAR-T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR-T細胞計數。增生T細胞及表現CD25之T細胞的百分比係基於來自二重複之平均絕對細胞計數+/- SEM。

**實例17：經抗原刺激CAR-T細胞之Th1細胞介素IFN-γ生產。**

【0440】　不希望受理論束縛，由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ對於發揮腫瘤免疫監控而言非常重要，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。

【0441】　為了判定經hK2 CAR修飾之人類T細胞是否能夠辨識hK2 (+)腫瘤細胞並由其活化，將含有所指示CAR殖株之初級T細胞及對照未經轉導之T細胞(UTD)與目標細胞系（LNCap/Hk2、LNCap、C4-2B、22Rv1、或DU145細胞）共培養，並收集上清液以進行IFN-g濃度測量。數據在**圖14**中係顯示為來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度±SD (pg/ml)。如所示，經hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之LNCap/hK2細胞共培養期間會分泌IFN-γ，甚至與表現極低Hk2之C4-2B及LNCap細胞共培養期間也會，但與hK2陰性DU145細胞共培養期

間則不會。未揭示之對照CAR由於遠比hK2高之抗原表現水平而會分泌遠為較高量的IFN-γ。

**實例18：用來評估hK2 CAR T細胞之抗腫瘤活性的CD107a去顆粒檢定。**

【0442】 不希望受理論束縛，腫瘤細胞可由細胞毒性淋巴球（諸如CD8+ T淋巴球）及自然殺手(NK)細胞所辨識及殺滅，主要透過免疫分泌殺滅目標細胞之溶解性顆粒(lytic granule)。此過程涉及顆粒薄膜與免疫效應細胞之細胞質體薄膜的融合，導致胞溶體相關聯蛋白質之表面暴露，該等蛋白質一般存在於溶解性顆粒周圍之雙層脂質上，諸如CD107a。因此，CD107a之薄膜表現會構成免疫細胞活化及細胞毒性去顆粒之標記。

【0443】 去顆粒檢定係執行如下。將目標細胞($5 \times 10^4$)與相同數目之效應細胞在96孔盤中以每孔0.1 ml進行共培養。對照孔含有單純T細胞。除了1 μl/樣本的莫能菌素(BD Biosciences)外再添加抗CD107a（每孔5 μl），然後在37℃下培養4小時。將細胞用PBS洗滌兩次，針對hK2 CAR、CD3、及CD8表現對細胞進行染色，然後在流動式細胞儀BD Fortessa上進行分析。數據係示於**圖15**中。

【0444】 如所示，Vcap細胞上存在hK2抗原會導致CD107A+ hK2 CAR(+) T細胞增加，但hK2 CAR(-)及UTD T細胞則不會增加（以流動式細胞測量術測量）。在未經腫瘤細胞刺激之CAR T細胞中僅見到背景染色(<2%)。佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)結合離子黴素（eBioscience™細胞刺激混合物；500X）在此4小時細胞培養模型中是CD107a細胞表面表現之一致誘發

劑，其用作為陽性對照組。**圖15**中所示之結果係針對代表性捐贈者T細胞而顯示並且在多位捐贈者中皆可重現。

**實例19：T細胞增生是體內免疫功能之重要體外參數。**

【0445】　為了進一步評估新穎KL2B413及再人源化11B6 (KL2B359) CAR T細胞之功能及協助挑選最佳候選建構體，將CAR T細胞用CellTrace™ Violet (CTV; 5uM)標示以用於T細胞增生檢定。依照下列規程，並且結果示於**圖16A**至**圖16D**。

【0446】　收集腫瘤細胞Vcap及DU145並用PBS洗滌兩次。在37℃培養箱中將細胞以10E6/ml再懸浮於含有100ug/ml Mitomycin C (MMC)之PBS中歷時1.5小時，從而阻斷腫瘤細胞增生。將20 μL DMSO添加至CTV染色溶液之小瓶中。接著，將5 μl的溶液稀釋至5 mL (1:1000)的PBS（溫熱至37℃）中以產出5 μM染色溶液。計數並收集2E6個T細胞，將其用PBS洗滌兩次，接著以4E6/ml (0.5 ml)再懸浮。添加相等體積(0.5 ml)的CTV染色溶液。將細胞在37℃下培養20分鐘。在20分鐘之後，將4 ml PRMI+20% FBS添加至細胞以吸收任何未結合之染料，然後將細胞培養5分鐘。將細胞以400 × g離心5分鐘，接著將細胞沉澱物再懸浮於預溫熱之RPMI+10%FBS培養基中。計數T細胞，並且將1E5個細胞(100 μl)接種於96孔平底盤中。

【0447】　在此期間，收集經MMC處理之腫瘤細胞hK2(+) VCap及HK2(-) DU145並在1.5小時後計數，接著以1E6/ml再懸浮。將1E5個細胞(100 μl)與T細胞共培養於96孔盤中。使用單純T細胞、及以3:1 CD3/28珠對細胞比添加之T細胞分別作為陰性及陽性對照組。

【0448】　在五天的共培養之後，自各孔收集所有細胞。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘兩次，然後於96孔U底盤中用hK2CAR、CD3、CD8及CD25、LIVE/DEAD（近紅外）染色。在洗滌之後，使用100 µl BD Cytofix™固定緩衝液（50 µl FACS緩衝液+ 50 µl固定緩衝液），將所有細胞固定10分鐘。在培養期結束之後，藉由多色流動式細胞測量術分析經染色之樣本。

【0449】　流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR+T細胞的頻率。

【0450】　為了製備CTV直方圖，設定CTV未稀釋閘以涵蓋單獨培養T細胞之遠右方峰（CTV亮），並且設定CTV稀釋閘以捕集其餘群體。此設定會套用至所有樣本。增加統計量以包括CTV稀釋群體中之細胞絕對#。用此統計量建立表格，接著將數據（細胞計數）匯出至Excel以在轉移至Prism前進行格式重訂。

【0451】　**圖16A**至**圖16D**顯示hK2 CAR-T細胞增生檢定之結果。藉由對CD3+ T細胞進行閘控，如**圖16A**至**圖16B**中所示，hK2(+) Vcap細胞而非hK2(-) DU145細胞會促進所有經CAR建構體工程改造之T細胞增生及活化標記CD25之上調，如**圖16C**至**圖16D**中所示。使用經CD3/28珠刺繳之T細胞作為陽性對照組，並且使用單純T細胞作為陰性對照組。未經任何刺激之單純T細胞不會增生，而經CD3/28珠刺激之T細胞則顯示相等之增生模式。如所示，在與VCap細胞共培養5天後，hK2 CAR+ T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。不同CAR建構體工程改造之T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR+T細胞計

數。基於來自重複之平均絕對細胞計數+/- SEM的增生T細胞及表現CD25之T細胞的百分比之彙總係顯示於**圖16B**及**圖16D**中。

## 實例20：hK2 scFv CAR之建構及表現

【0452】 建構包含下列scFv序列之hK2 CAR建構體：

| |
|---|
| **KL2B357 HL:**<br>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK<br>(SEQ ID NO: 221) |
| **KL2B357 LH:**<br>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS<br>(SEQ ID NO: 222) |
| **KL2B358 HL:**<br>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK<br>(SEQ ID NO: 223) |
| **KL2B358 LH:**<br>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS<br>(SEQ ID NO: 224) |

| |
|---|
| **KL2B360 HL:**<br><br>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEG KSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQP PRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEI K<br><br>(SEQ ID NO: 225) |
| **KL2B360 LH:**<br><br>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSES KSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYS GSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV SS<br><br>(SEQ ID NO: 226) |
| **KL2B30 HL:**<br><br>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVT VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGT KVEIK<br><br>(SEQ ID NO: 227) |
| **KL2B30 LH:**<br><br>DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVV TPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 228) |
| **KL2B53 HL:**<br><br>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDY TDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK<br><br>(SEQ ID NO: 229) |
| **KL2B53 LH:**<br><br>DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKST GGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKK DYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 230) |

| |
|---|
| **KL2B242 HL:**<br>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNP SLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSG GSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSP VLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLT VL<br>(SEQ ID NO: 231) |
| **KL2B242 LH:**<br>SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKST GGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTN YNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTV SS<br>(SEQ ID NO: 232) |
| **KL2B467 HL:**<br>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVT VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVF GGGTKVTV<br>(SEQ ID NO: 233) |
| **KL2B467 LH:**<br>QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERF SGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVGGSEGKSSGSGSES KSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWG QGTQVTVSS<br>(SEQ ID NO: 234) |
| **KL2B494 HL:**<br>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQ GTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD HVVFGGGTKLTVL<br>(SEQ ID NO: 235) |
| **KL2B494 LH:**<br>SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSES KSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMD VWGQGTMVTVSS<br>(SEQ ID NO: 236) |

【0453】　hK2 CAR構建體包含下列序列：

**KL2B357 HL:**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPP
KLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEI
KTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 205)

**KL2B357 LH:**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYS
GSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
STSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 206)

**KL2B358 HL:**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPR
LLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTS
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI
TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 207)

**KL2B358 LH:**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESK
STGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGS
TTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSST
STPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV
ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 208)

**KL2B360 HL:**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGK
SSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPR
LLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTS
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI
TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 209)

**KL2B360 LH:**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESK
STGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGS
TTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSST
STPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV
ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 210)

**KL2B30 HL:**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVT
VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKP
GKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTK
VEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL
LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 211)

**KL2B30 LH:**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK GGSEGKSSGSGSESKSTG
GSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTV
TVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL
LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 212)

**KL2B53 HL:**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYT
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMV
TVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQ
KPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQ
GTRLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS
ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 213)

**KL2B53 LH:**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTG
GSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKD
YTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGT
MVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG
VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 214)

**KL2B242 HL:**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPS
LKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSGGS
EGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVL
VIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLT
STPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV
ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 215)

**KL2B242 LH:**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTG
GSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNY
NPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS
TSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE
IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(SEQ ID NO: 216)

| |
|---|
| **KL2B467 HL:**<br><br>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKY<br>YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVT<br>VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKP<br>GQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVF<br>GGGTKVTVTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG<br>TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS<br>RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK<br>DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR<br><br>(SEQ ID NO: 217) |
| **KL2B467 LH:**<br><br>QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFS<br>GSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVGGSEGKSSGSGSESK<br>STGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDG<br>SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQG<br>TQVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC<br>GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS<br>ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD<br>KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR<br><br>(SEQ ID NO: 218) |
| **KL2B494 HL:**<br><br>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYY<br>ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGT<br>MVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQ<br>QKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHV<br>VFGGGTKLTVLTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL<br>AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK<br>FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL<br>QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR<br><br>(SEQ ID NO: 219) |
| **KL2B494 LH:**<br><br>SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS<br>GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESK<br>STGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSG<br>GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDV<br>WGQGTMVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP<br>LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV<br>KFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE<br>LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR<br><br>(SEQ ID NO: 220) |

【0454】　使經Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28刺激之T細胞經受電穿孔，接著用OPTI-MEM (Invitrogen)洗滌三次，然後以50E6/ml之最終濃度

再懸浮於OPTI-MEM中。隨後，將0.1 ml的細胞(5E6)與10ug的編碼IVT CAR之RNA混合，然後使用BTX ECM830 (Harvard Apparatus BTX, Holliston, MA, USA)，藉由按壓「脈衝(pulse)」按鈕一次在2-mm間隙比色管(Harvard Apparatus BTX, Holliston, MA, USA)中進行電穿孔。（設定：500伏特，750 μsec脈衝強度(Pulse Length)及單次(1)脈衝，100mSec間隔。）電穿孔後，將T細胞轉移至6孔盤然後立即放回至37℃培養箱中。將初級人類T細胞在沒有mRNA之情況下（模擬物）、或在有表現hK2 scFv CAR或不相關對照CAR之10 μg mRNA之情況下進行電穿孔。電穿孔後24小時，在用2 μg/ml生物素化L-蛋白及鏈黴親和素接合PE、或生物素化hK2 (1 μg/ml)及鏈黴親和素接合PE染色後，藉由流動式細胞測量術測量CAR表面表現。

【0455】　電穿孔後二十四小時，計數T細胞。收集各者之1E5個T細胞。將細胞用FACS緩衝液洗滌兩次，針對微量滴定盤使用200 μL/孔的FACS緩衝液，並丟棄上清液。將所有孔用100 μl含有蛋白L之染色緩衝液（Genscript，目錄號M000971:500；2 ug/ml）染色，並在4℃下培養至少30分鐘，同時保護其免於照光。將細胞藉由添加FACS緩衝液來洗滌兩次，針對微量滴定盤使用150 μL/孔的FACS緩衝液。在室溫下執行400× g離心4分鐘。接著丟棄上清液。將所有孔用100 μl鏈黴親和素-R-藻紅素(SA-PE; 1:250)及LIVE/DEAD可固定近紅外死細胞染色染料(1:1000)染色，在4℃下培養至少30分鐘，同時保護其免於照光。然後細胞便準備好進行流動式細胞測量術分析。

【0456】　針對hK2 CAR見到蛋白L染色之觀察結果，而在對照T細胞（沒有mRNA電穿孔之T細胞）中僅見到背景染色(~5.5%)。初級人類T細胞上的CAR表現亦可經由J&J內部生物素標示之重組KLK2蛋白接著SA-PE來檢測。如

所示，T細胞有效率地表現hK2 CAR，如藉由流動式細胞測量術所測量，而在對照T細胞（未經mRNA電穿孔或未揭示之對照CAR（非hK2特異性）的T細胞）中僅見到背景染色。

**實例21：由hK2 CAR-T細胞所致之腫瘤細胞殺滅**

【0457】　使用流動式細胞儀，執行基於CellTrace Violet（CTV，Thermo Fisher Scientific目錄號：C34557）共培養之細胞毒性檢定如下。

【0458】　T細胞係製備如下。EP後二十四小時，計數T細胞，並以針對最濃縮/所欲E:T所需之濃度將其再懸浮。將T細胞以100 µl/檢定之孔添加（$2\times10^6$個細胞/ml；以10:1 E:T比接種100 µl，即每2E4個目標細胞有2E5個T細胞）。製作10:1 E:T濃度之儲備液，並用完整T細胞培養基（Optimizer w/CTS、5%人類血清、1% GlutaMax）進行兩倍連續稀釋至0.3125:1。使用96孔圓底組織培養處理盤，將T細胞以三重複接種（100ul/孔）。

【0459】　經CTV標示之目標細胞係製備如下。將20 µL DMSO添加至CTV染色溶液之小瓶中。將此儲備溶液稀釋至20 mL的PBS（溫熱至37℃）中以獲得5 µM染色溶液。收集10E6個腫瘤細胞，將其用PBS洗滌兩次，然後以4E6/ml (2.5 ml)再懸浮。添加相等體積(2.5 ml)的CTV染色溶液。將細胞在37℃培養箱中培養20分鐘。將40 ml PRMI+20% FBS添加至細胞以吸收任何未結合之染料。將細胞培養5分鐘。將細胞以400 × g離心5分鐘。將細胞沉澱物再懸浮於預溫熱之RPMI+10%FBS培養基中。在此期間，將T細胞以上述所欲之E/T比接種。再計數hK2+腫瘤細胞系及hK2-腫瘤細胞系，接著將細胞用二重複以2E5/ml及100ul再懸浮。將細胞與經標示之腫瘤細胞系在平底96孔盤中共培養。

【0460】　使用流動式細胞儀，執行細胞毒性檢定如下。在20小時的共培養之後，將所有細胞轉移至U底96孔盤中然後洗滌。在20小時的共培養之後，自平底96孔盤收集所有細胞並將其轉移至U底96孔盤，接著洗滌。將30 μl的0.25%胰蛋白酶添加至所有的孔中，然後在37℃培養箱中培養5分鐘。在5分鐘之後，將所有腫瘤細胞收集至U底96孔盤。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘兩次。接著將細胞沉澱物再懸浮稀釋(1:1000) LIVE/DEAD™可固定近紅外染色染料(100 μl)中。將細胞在4℃下培養30分鐘，然後用FACS緩衝液洗滌兩次（藉由將細胞以400 × g離心5分鐘）。在洗滌之後，使用100 μl的BD Cytofix™固定緩衝液（50ul FACS緩衝液+50 μl固定緩衝液），將所有細胞固定10分鐘。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘一次。將細胞沉澱物再懸浮於FACS緩衝液中。在培養期結束之後，藉由多色流動式細胞測量術分析經染色之樣本。使用下列方程式計算細胞毒性活性之百分比：

特異性死亡% =近紅外+CTV+（死）細胞% -自發近紅外+CTV+% /（100% -自發近紅外+CTV+（死）細胞%）× 100%。

【0461】　暫時轉染後二十四小時，將目標細胞（hK2陽性Vcap及hK2陰性DU145細胞）用Cell Trace Violet (CTV)螢光染料標示，然後與hK2 CAR-T細胞共培養。模擬物T細胞作為陰性效應細胞對照組。以範圍在0.3125:1至10:1之效應細胞對目標細胞(E/T)比將細胞共培養20小時。殺滅百分比係測量為共培養物中剩餘之活（活力染料呈陰性）目標（CTV呈陽性）細胞的絕對數目相對於沒有與CAR-T細胞培養之活目標細胞的數目之比率。如所示，hK2 CAR T細胞

特異性地且有效率地裂解hK2(+)人類癌細胞系，但不會裂解hK2(-)細胞（在10:1至0.3125:1之E/T比下），而在為模擬物或hK2 CAR之T細胞中僅見到背景細胞毒性。

【0462】　亦使用xCELLigence作為即時細胞分析系統，測試hK2 CAR-T細胞之即時細胞毒性，以作為目標細胞之免疫細胞介導細胞溶解的效價檢定。

【0463】　將50 μL的目標癌細胞培養基添加至96孔E-Plate (ACEA Biosciences)之各孔，然後測量背景阻抗並顯示為細胞指數。接著，將貼附性目標細胞hK2(+)及hK2(-)解離，並以5E4 (VCap)、5E3個細胞/E-Plate之孔的濃度以100 μL之體積接種，然後使其被動地貼附於電極表面。接種後，在層流櫃內將E-Plate保持在環境溫度下30分鐘，接著轉移至細胞培養箱內之RTCA MP儀器中。立即起始數據記錄，並在實驗的整個持續期間（96小時）以15分鐘間隔進行。

【0464】　在施加處理時（癌細胞接種後24小時），暫停數據擷取，將50 μL的培養基自各孔移除，然後以不同之效應細胞對目標細胞(E:T)比以50 μL之體積添加效應CAR-T細胞。將hK2(+) CAR-T及未揭示之對照CAR（非HK2特異性）T細胞再懸浮。接著以二重複在96孔盤中執行兩倍稀釋（從5:1至0.156:1 E/T比）。亦將目標加上模擬物效應細胞對照組（無RNA電穿孔T細胞）添加至目標細胞。

【0465】　在不同E/T比下，將目標細胞hK2(+)及hK2(-)與模擬物、10 μg mRNA電穿孔（轉染後24小時）培養成hK2(+)及hK2(-) CAR-T細胞歷時大約72小時。產生hK2(+)及hK2(-)之標準化細胞指數(CI)圖。在單獨接種時，目標細胞會貼附在盤上並增生，從而增加CI讀數。

**實例22：hK2 CAR-T細胞所致之細胞介素生產**

【0466】　由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ允許發揮腫瘤免疫監控，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。為了判定hK2 CAR-T細胞是否能夠辨識hK2 (+)腫瘤細胞並由其活化，從基於xCELLigence之殺滅檢定收集上清液，如實例21中所述。在約70小時共培養之後，收集上清液並藉由ELISA根據ELISA套組（Human IFN-γ ELISA MAX™ Deluxe，BioLegend，目錄號：430106）提供之指示進行檢定。

【0467】　發生經抗原刺激之CAR-T細胞的IFN-γ生產。hK2 CAR T細胞及對照CAR-T細胞在與表現hK2之細胞共培養期間會分泌IFN-γ（以E:T比依賴性方式），但與hK2陰性細胞共培養期間則不會。未揭示之對照CAR由於遠比hK2高之抗原表現水平而會分泌更為高量的IFN-γ。

**實例21：由hK2 CAR-T細胞所致之腫瘤細胞殺滅**

【0468】　在即時IncuCyte腫瘤殺滅檢定中針對抗原依賴性細胞毒性評估hK2 CAR-T細胞。以1:1或0.5:1之效應細胞:目標細胞比（此係基於CAR表現數據計算），將hK2 CAR-T細胞與目標細胞共培養88小時。辨識出穩定表現紅色核染料之目標細胞，如藉由IncuCyte成像系統以即時方式所測量。執行下列計算：腫瘤細胞生長抑制(%) =（初始存活目標細胞數目-目前存活目標細胞數目）/初始存活目標細胞數目*100(%)

**實例22：hK2 CAR-T細胞所致之細胞介素生產**

【0469】　使用13-plex Milliplex Human High Sensitivity T細胞套組(HSTCMAG28SPMX13)，分析自hK2CAR-T細胞與細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物所收集的上清液。hK2 CAR修飾之T細胞在與表現hK2之細胞共培養期間會分泌細胞介素，但未經轉導之T細胞(UTD)則僅分泌極少量。hK2 CAR-T細胞所致之細胞介素釋放結果

【0470】　自hK2 CAR-T細胞與細胞（以1:1的E/T比）之整夜（大約20小時）共培養物收集上清液。hK2 CAR-T細胞在與表現hK2之細胞共培養期間會分泌IFN-γ，但與hK2陰性細胞共培養期間則不會。經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞分別用作為陽性及陰性對照組。hK2 CAR-T細胞所致之IFN-γ釋放。顯示來自二重複培養物之平均IFN-γ濃度± SD (pg/ml)。不同之熱穩定化CAR-T細胞在與hK2 (+)細胞共培養時會生產不同量的IFN-γ。

**實例23：hK2 CAR-T細胞之增生**

【0471】　在增生檢定中評估hK2 CAR-T細胞。T細胞增生是體內免疫功能之重要體外參數。為了進一步評估hK2 CAR-T細胞之功能，用CTV標示hK2 CAR-T細胞以評估T細胞增生。

【0472】　hK2 CAR-T及未經轉導(UTD) T細胞係用CellTrace Violet (CTV; 5 μM)標示並與hK2(+)及hK2(-)細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並且判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR-T細胞的頻率。藉由對hK2 CAR+ T細胞進行閘控，如所示，hK2 (+)細胞而非hK2 (-)細胞會促進所有CAR

建構體。分別使用經CD3/28珠刺激之T細胞及單純T細胞作為陽性及陰性對照組。未經任何刺激之單純T細胞不會增生，而經CD3/28珠刺激之T細胞顯示相等之增生模式。在與細胞共培養5天後，hK2CAR-T細胞之增生比CD3/28珠陽性對照組更穩健。不同CAR建構體工程改造之T細胞具有不同的增生活性且顯示不同的CAR-T細胞計數。CAR-T細胞計數係基於來自三次技術重複之平均絕對細胞計數+/-SEM。

【0473】　規程係執行如下。收集腫瘤細胞，用PBS洗滌兩次，然後在37℃培養箱中以10E6/ml再懸浮於含有100ug/ml Mitomycin C (MMC)之PBS中歷時1.5小時，從而阻斷腫瘤細胞增生。將20 μL的DMSO添加至CTV染色溶液之小瓶中。將5 μl的溶液稀釋至5 mL (1:1000) PBS（溫熱至37℃）以提供5 μM染色溶液。計數並收集2E6個T細胞，將其用PBS洗滌兩次，然後以4E6/ml (0.5 ml)再懸浮。添加相等體積(0.5 ml)的CTV染色溶液。將細胞在37℃下培養20分鐘。接著，將4 ml PRMI+20% FBS添加至細胞以吸收任何未結合之染料。將細胞培養5分鐘，然後以400 × g離心5分鐘。將細胞沉澱物再懸浮於預溫熱之RPMI+10%FBS培養基中。計數T細胞，並且將1E5細胞(100ul)接種於96孔平底盤中。

【0474】　在此期間，收集經MMC處理之腫瘤細胞並在1.5小時後計數，接著以1E6/ml再懸浮。將1E5個細胞(100 μl)與T細胞共培養於96孔盤中。使用單純T細胞、及以3:1 CD3/28珠對細胞比添加之T細胞分別作為陰性及陽性對照組。

【0475】　在5天的共培養之後，自各孔收集所有細胞。將細胞以400 × g離心並洗滌5分鐘兩次，接著於96-孔U底盤中用hK2 CAR、CD3、CD8及

CD25、LIVE/DEAD（近紅外）染色。在洗滌之後，使用100 µl BD Cytofix™固定緩衝液（50ul FACS緩衝液+50 µl固定緩衝液），將所有細胞固定10分鐘。在培養期結束之後，藉由多色流動式細胞測量術分析經染色之樣本。

【0476】　數據分析係執行如下。製備CTV直方圖。設定CTV未稀釋閘以涵蓋單獨培養T細胞之遠右方峰（CTV亮），並且設定CTV稀釋閘以捕集其餘群體。此會套用至所有樣本。

**實例24：用本文中所述之各種建構體所轉導的CAR-T細胞之表徵。**

【0477】　所產生之CAR-T細胞係在JNL報導子檢定中針對抗原依賴性活性進行評估。簡言之，將含有由信號傳導反應性NFAT啟動子驅動之螢光素酶基因的Jurkat細胞（稱為JNL細胞）用包含SEQ ID NO: 153至160、161至168、195至204、320至325、326至331、及336至339中之一或多個核酸序列的任何建構體轉導。

【0478】　替代地，建構體可包含編號下列者之核酸序列：

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含SEQ ID NO: 318之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0479】　各CAR之表現係藉由生物素化hK2接著鏈黴親和素接合PE來判定。

【0480】　hK2 CAR建構體與其同源細胞抗原（目標細胞上之hK2）之間的結合會導致JNL細胞中之螢光素酶表現。為此，將用測試CAR建構體轉導之JNL細胞或未經轉導之JNL細胞(UTD)與目標腫瘤細胞系共培養，且螢光素酶活性係以發光強度測量。在抗原表現細胞存在下，當發光強度超過UTD細胞水平之1.5倍時，便將建構體其視為具有活性。

**CAR-T細胞以抗原依賴性方式介導腫瘤細胞殺滅**

【0481】 以1:1或0.5:1之效應細胞對目標細胞(ET)比（此係基於CAR表現數據計算），將用CAR17、CAR18、CAR19、及CAR20轉導之CAR-T細胞與hK2陽性細胞及hK2陰性細胞共培養96小時。目標細胞會穩定表現紅色核染料，此係藉由IncuCyte成像系統以即時方式來測量。腫瘤細胞生長抑制(TGI)(%) =（初始存活目標細胞數目-目前存活目標細胞數目）/初始存活目標細胞數目*100(%)所測試之CAR-T細胞可達到大約100% TGI，而未經轉導對照組可能未展現任可TGI。對於所測試之CAR-T細胞在hK2陰性細胞中未能觀察到TGI。

**CAR-T細胞在抗原刺激時會生產細胞介素**

【0482】 由細胞毒性T細胞產生之IFN-γ對於發揮腫瘤免疫監控而言非常重要，此可直接抑制增生並在體內及體外誘發一些惡性病變之凋亡。為了判定經hK2 CAR修飾之人類T細胞是否能夠辨識hK2陽性腫瘤細胞並由其活化，將用所指示CAR殖株轉導之初級T細胞及對照未經轉導之T細胞(UTD)與目標細胞系共培養，並收集上清液以進行IFN-γ濃度測量。用hK2 CAR細胞轉導之CAR-T細胞在與重組地表現hK2細胞之LNCaP細胞共培養期間會分泌IFN-γ，且在與表現極低hK2之細胞共培養期間亦會，但與hK2陰性細胞共培養期間則不會。

**CAR-T細胞係以抗原依賴性方式活化並上調去顆粒標記**

【0483】 腫瘤細胞可由細胞毒性淋巴球（諸如CD8+ T淋巴球）及自然殺手(NK)細胞所辨識及殺滅，主要透過免疫分泌殺滅目標細胞之溶解性顆粒(lytic granule)。此過程涉及顆粒薄膜與免疫效應細胞之細胞質體薄膜的融合，導致

胞溶體相關聯蛋白質之表面暴露，該等蛋白質一般存在於溶解性顆粒周圍之雙層脂質上，諸如CD107a。因此，CD107a之薄膜表現會構成免疫細胞活化及細胞毒性去顆粒之標記。

【0484】　去顆粒檢定係如下所述執行。將目標細胞($5 \times 10^4$)與相同數目之效應細胞在96孔盤中以每孔0.1 ml進行共培養。對照孔含有單純T細胞。除了1 µl/樣本的莫能菌素(BD Biosciences)外再添加抗CD107a（每孔5 µl），然後在37℃下培養4小時。將細胞用PBS洗滌兩次，針對hK2 CAR、CD3、及CD8表現對細胞進行染色，然後在流動式細胞儀BD Fortessa上進行分析。

**hK2 CAR-T細胞以抗原依賴性方式增生**

【0485】　使用如實例23中所述之T細胞增生檢定規程來評估CAR T細胞之增生。hK2 CAR-T細胞及未經轉導(UTD) T細胞係用CellTrace Violet (CTV; 5 µM)標示並與hK2陽性及hK2陰性細胞共培養。共培養後五天，採集細胞並用CD3、CD25、近紅外LIVE/DEAD染料、及hK2 CAR染色。流動式細胞測量分析係在具有Flowjo軟體之Fortessa流動式細胞儀上執行。以活CD3識別淋巴球，並且判定具有CTV染料稀釋及活化標記CD25之CAR-T細胞的頻率。增生T細胞及表現CD25之T細胞的百分比係基於來自重複之平均絕對細胞計數+/-SEM。

【0486】　本文所述的所有專利、已公開申請案和參考文獻的教示該等文獻全文以引用的方式併入本文中。

【0487】　儘管已具體顯示並描述例示實施例，但所屬技術領域中具有通常知識者將理解可於其中進行形式及細節之各種改變而不脫離由隨附申請專利範圍所涵蓋的本實施例範疇。

序列表

**SEQ ID NO: 1 - VL 1 (LCD6)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIK

**SEQ ID NO: 2 - VL 2（LC人源化）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIK

**SEQ ID NO: 3 - VL 3 (LCB7)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIK

**SEQ ID NO: 4 - VH 1 (HCG5)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 5 - VH 2（HC人源化）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 6 - VH 3 (HCF3)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 7 -連接子序列**

GGSEGKSSGSGSESKSTGGS

**SEQ ID NO: 8 - scFV 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 9 - scFV 2（HL_HCG5_LC人源化_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 10 - scFV 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 11 - scFV 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 12 - scFV 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 13 - scFV 6（LH_LC人源化_HCF3_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 14 - scFV 7（LH_LC人源化_HCG5_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 15 - scFV 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 16 - scFV 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 17 - scFV 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 18 - scFV 11（HL_HC人源化_LCB7_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 19 - scFV 12（HL_HC人源化_LCD6_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 20 - scFV 13（HL_HC人源化_LC人源化_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 21 - scFV 14（LH_LCD6_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 22 - scFV 15（LH_LC人源化_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 23 - scFV 16（LH_LCB7_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 24 -信號序列**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQA

**SEQ ID NO: 25 - CD8a鉸鏈**

TSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

**SEQ ID NO: 26 - CD8a-TM**

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

**SEQ ID NO: 27 - CD137**

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

**SEQ ID NO: 28 - CD3ζ**

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR

RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT

YDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 29 -胞外抗原結合域1 (HL_HCG5_LCD6_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 30 -胞外抗原結合域2（HL_HCG5_LC人源化_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 31 -胞外抗原結合域3 (HL_HCF3_LCB7_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 32 -胞外抗原結合域4 (HL_HCG5_LCB7_20AA)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 33 -胞外抗原結合域5 (LH_LCD6_HCG5_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 34 -胞外抗原結合域6（LH_LC人源化_HCF3_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 -胞外抗原結合域7（LH_LC人源化_HCG5_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 36 -胞外抗原結合域8 (LH_LCB7_HCF3_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 37 -胞外抗原結合域9 (LH_LCB7_HCG5_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 38 -胞外抗原結合域10 (LH_LCD6_HCF3_20AA)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 39 -胞外抗原結合域11（HL_HC人源化_LCB7_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 40 -胞外抗原結合域12（HL_HC人源化_LCD6_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 41 -胞外抗原結合域13（HL_HC人源化_LC人源化_20AA）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK

**SEQ ID NO: 42 -胞外抗原結合域14（LH_LCD6_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 43 -胞外抗原結合域15（LH_LC人源化_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 44 -胞外抗原結合域16（LH_LCB7_HC人源化_20AA）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 45 -胞內信號傳導域**

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 46 - CAR 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA; pDR000083431)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 47 - CAR 2（HL_HCG5_LC人源化_20AA；pDR000083432）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 48 - CAR 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA; pDR000083436)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 49 - CAR 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA; pDR000083437)**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGY

ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 50 - CAR 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA; pDR000083438)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 51 - CAR 6（LH_LC人源化_HCF3_20AA；pDR000083440）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS

QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 52 - CAR 7（LH_LC人源化_HCG5_20AA；pDR000083441）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 53 - CAR 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA; pDR000083443)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS

QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 54 - CAR 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA; pDR000083444)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFS

LKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 55 - CAR 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA; pDR000083446)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS

QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 56 - CAR 11（HL_HC人源化_LCB7_20AA；pDR000083433）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 57 - CAR 12（HL_HC人源化_LCD6_20AA；pDR000083434）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 58 - CAR 13（HL_HC人源化_LC人源化_20AA；**

**pDR000083435）**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERAT

INCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSG

TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 59 - CAR 14（LH_LCD6_HC人源化_20AA；pDR000083439）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 60 - CAR 15（LH_LC人源化_HC人源化_20AA；**

**pDR000083442）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 61 - CAR 16（LH_LCB7_HC人源化_20AA；pDR000083445）**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGN

SITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFS

LKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTI

ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY

CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPR

**SEQ ID NO: 62 -人類血管舒緩素2序列（信號序列：胺基酸1至18）**

MWDLVLSIALSVGCTGAVPLIQSRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHC

GGVLVHPQWVLTAAHCLKKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPL

YNMSLLKHQSLRPDEDSSHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTC

YASGWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWT

GGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIK

DTIAANP

**SEQ ID NO: 63 -重鏈CDR1序列**

SDYAWN

**SEQ ID NO: 64 -重鏈CDR2序列**

YISYSGSTTYSPSLKS

**SEQ ID NO: 65 -重鏈CDR2序列**

YISYSGSTTYNPSLKS

**SEQ ID NO: 66 -重鏈CDR3序列**

GYYYGSGF

**SEQ ID NO: 67 -輕鏈CDR1序列**

RASESVEYFGTSLMH

**SEQ ID NO: 68 -輕鏈CDR1序列**

KASESVEYFGTSLMH

**SEQ ID NO: 69 -輕鏈CDR2序列**

AASNVES

**SEQ ID NO: 70 -輕鏈CDR2序列**

AASNRES

**SEQ ID NO: 71 -輕鏈CDR3序列**

QQTRKVPYT

**SEQ ID NO: 72 -重鏈CDR1序列**

GNSITSDYAWN

**SEQ ID NO: 73 -重鏈CDR1序列**

YISYSGSTT

**SEQ ID NO: 74 - VL 4 (KL2B413)**

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTL

QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO: 75 - VL 5 (KL2B359)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIK

**SEQ ID NO: 76 - VH 4 (KL2B413)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVAN

IKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQN

YDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 77 - VH 5 (KL2B359)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 78 -胞外抗原結合域17 (KL2B413_HL)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVAN

IKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQN

YDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPS

FLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRF

SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO: 79 -胞外抗原結合域18 (KL2B413_LH)**

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTL

QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKG

GSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW

MTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 80 -胞外抗原結合域19 (KL2B359-HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 81 -胞外抗原結合域20 (KL2B359-LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 82 - CAR 17 (KL2B413_HL; pBD000091628)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVAN

IKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQN

YDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPS

FLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRF

SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKTSTPAPRPP

TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS

LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF

SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP

QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL

HMQALPPR

**SEQ ID NO: 83 - CAR 18 (KL2B413_LH; pBD000091623)**

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTL

QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKG

GSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW

MTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPT

PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL

VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS

RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH

MQALPPR

**SEQ ID NO: 84 - CAR 19 (KL2B359-HL; pBD000091576)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP

LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR

GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL

QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 85 - CAR 20 (KL2B359-LH; pBD000091577)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 86 -重鏈CDR1序列**

GFTFSSYW

**SEQ ID NO: 87 -重鏈CDR2序列**

IKQDGSER

**SEQ ID NO: 88 -重鏈CDR3序列**

ARDQNYDILTGHYGMDV

**SEQ ID NO: 89 -輕鏈CDR1序列**

QGISSY

**SEQ ID NO: 90 -輕鏈CDR2序列**

ATS

**SEQ ID NO: 91 -輕鏈CDR3序列**

QQLNSYPRT

**SEQ ID NO: 92 -重鏈CDR1序列**

GNSITSDYA

**SEQ ID NO: 93 -重鏈CDR2序列**

ISYSGST

**SEQ ID NO: 94 -重鏈CDR3序列**

ATGYYYGSGF

**SEQ ID NO: 95 -輕鏈CDR1序列**

ESVEYFGTSL

**SEQ ID NO: 96 -輕鏈CDR2序列**

AAS

**SEQ ID NO: 97 -輕鏈CDR3序列**

GGNNIGSKSVH

**SEQ ID NO: 98 -連接子序列**

GTSGSSGSGSGGSGSGGGG

**SEQ ID NO: 99 -連接子序列**

GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS

**SEQ ID NO: 100 -重鏈CDR2序列**

YISYSGSTTYNPSLKS

**SEQ ID NO: 101 -重鏈CDR1序列**

GNSITSDYAWN

**SEQ ID NO: 102 -重鏈CDR1序列**

SYYWS

**SEQ ID NO: 103 -重鏈CDR2序列**

YIYYSGSTNYNPSLKS

**SEQ ID NO: 104 -重鏈CDR3序列**

TTIFGVVTPNFYYGMDV

**SEQ ID NO: 105 -重鏈CDR1序列**

GGSISSYYWS

**SEQ ID NO: 106 -重鏈CDR2序列**

YIYYSGSTN

**SEQ ID NO: 107 -重鏈CDR1序列**

SYDIH

**SEQ ID NO: 108 -重鏈CDR2序列**

IISYDGSKKDYTDSVKG

**SEQ ID NO: 109 -重鏈CDR3序列**

ESGWSHYYYYGMDV

**SEQ ID NO: 110 -重鏈CDR1序列**

GFTFSSYDIH

**SEQ ID NO: 111 -重鏈CDR2序列**

IISYDGSKKD

**SEQ ID NO: 112 -重鏈CDR2序列**

RLYVSGFTNYNPSLKS

**SEQ ID NO: 113 -重鏈CDR3序列**

DSGNYWGWFDP

**SEQ ID NO: 114 -重鏈CDR2序列**

RLYVSGFTN

**SEQ ID NO: 115 -重鏈CDR1序列**

YYGMH

**SEQ ID NO: 116 -重鏈CDR2序列**

FISYDGSNKYYADSVKG

**SEQ ID NO: 117 -重鏈CDR3序列**

LPYSGSYWAFDY

**SEQ ID NO: 118 -重鏈CDR1序列**

GFTFSYY

**SEQ ID NO: 119 -重鏈CDR2序列**

FISYDGSNKY

**SEQ ID NO: 120 -重鏈CDR1序列**

HYAMS

**SEQ ID NO: 121 -重鏈CDR2序列**

TIGGSGGSTYYADSVKG

**SEQ ID NO: 122 -重鏈CDR3序列**

PHIVMVTALLYDGMDV

**SEQ ID NO: 123 -重鏈CDR1序列**

GFTFSHYAMS

**SEQ ID NO: 124 -重鏈CDR3序列**

TIGGSGGSTYY

**SEQ ID NO: 125 -輕鏈CDR1序列**

RASQDISNYLA

**SEQ ID NO: 126 -輕鏈CDR2序列**

AASNVES

**SEQ ID NO: 127 -輕鏈CDR3序列**

DDSDRPS

**SEQ ID NO: 128 -輕鏈CDR1序列**

RASQGISSYLA

**SEQ ID NO: 129 -輕鏈CDR2序列**

AASTLQS

**SEQ ID NO: 130 -輕鏈CDR3序列**

QQLNSYPLT

**SEQ ID NO: 131 -輕鏈CDR2序列**

AASTLHS

**SEQ ID NO: 132 -輕鏈CDR3序列**

QKYNSAPYT

**SEQ ID NO: 133 -輕鏈CDR1序列**

SGDQLGENYAC

**SEQ ID NO: 134 -輕鏈CDR2序列**

QDSKRPS

**SEQ ID NO: 135 -輕鏈CDR3序列**

QAWDNSIVV

**SEQ ID NO: 136 -輕鏈CDR1序列**

GGDNIGSKSVH

**SEQ ID NO: 137 -輕鏈CDR2序列**

DNSDRPS

**SEQ ID NO: 138 -輕鏈CDR3序列**

QVWDSSSDHPVV

**SEQ ID NO: 139 -輕鏈CDR3序列**

QVWDSSSDHVV

**SEQ ID NO: 140 - VH（KL2B357、KL2B357、及KL2B360）**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG
FWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 142 - VH (KL2B30)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY

SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTP

NFYYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 143 - VH (KL2B53)**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIIS

YDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED

SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 144 - VH (KL2B242)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY

VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYW

GWFDPWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 145 - VH (KL2B467)**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAF

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPY

SGSYWAFDYWGQGTQVTVSS

**SEQ ID NO: 146 - VH (KL2B494)**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

GGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIV

MVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 147 - VL (KL2B357)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIK

**SEQ ID NO: 148 - VL (KL2B30)**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAST

LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 149 - VL (KL2B53)**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAST

LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEI

K

**SEQ ID NO: 150 - VL (KL2B242)**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTV

L

**SEQ ID NO: 151 - VL (KL2B467)**

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNS

DRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGG

TKVTV

**SEQ ID NO: 152 - VL (KL2B494)**

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK

LTVL

**SEQ ID NO: 153 - VH (KL2B357)**

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC

CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC

CTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCT

ACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGG

GTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTC

CTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACT

ACTACGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

**SEQ ID NO: 154 - VH (KL2B358)**

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC

CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC

CTGGAACTGGATTCGGCAGCCACCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCT

ACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGG

GTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTC

CTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACT

ACTACGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

**SEQ ID NO: 155 - VH (KL2B360)**

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC

CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC

CTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCT

ACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGG

GTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTC

CTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACT

ACTACGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

**SEQ ID NO: 156 - VH (KL2B30)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA

CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACT

GGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATA

TATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAG

TCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC

TCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGAT

TTTTGGAGTGGTTACCCCCAACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC

AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

**SEQ ID NO: 157 - VH (KL2B53)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACA

TACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAAT

TATTTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCGTGAAGGGC

CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT

GGACAGCCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAA

AGTGGCTGGTCCCACTACTACTATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG

GACAATGGTCACCGTCTCTTCA

**SEQ ID NO: 158 - VH (KL2B242)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA

CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATT

GGAGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGGGTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCG

TTTATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAG

TCACCTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGT

TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGG

GAACTACTGGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG

TCTCCTCA

**SEQ ID NO: 159 - VH (KL2B467)**

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCA

TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATT

TATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC

GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG

AACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCC

TTATAGTGGGAGCTACTGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGG

TCACCGTCTCTTCA

**SEQ ID NO: 160 - VH (KL2B494)**

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCA

TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAAC

TATTGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC

GGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG

AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTC

ATATTGTAATGGTGACTGCTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGC

CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA

**SEQ ID NO: 161 - VL (KL2B357)**

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGACTCTCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA

GAGAGCCACCATCAACTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGC

ACCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCT

GCTGATCTACGCCGCCTCCAACGTGGAATCTGGCGTGCCCGATAGATTTT

CCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCAGCTCTCTGCAG

GCCGAGGATGTGGCCGTGTACTTCTGTCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTA

CACATTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

**SEQ ID NO: 162 - VL (KL2B358)**

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGA

GAGAGCCACCCTCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCA

CCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTG

CTGATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCCCGCTAGATTCTC

CGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAAC

CCGAGGATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTAC

ACATTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

**SEQ ID NO: 163 - VL (KL2B360)**

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGA

GAGAGCCACCCTCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCA

CCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTG

CTGATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCCCGCTAGATTCTC

CGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAAC

CCGAGGATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTAT

ACATTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

**SEQ ID NO: 164 - VL (KL2B30)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAG

CCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCT

GCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC

TGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG

CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAG

GGACCAAGGTGGAAATCAAA

**SEQ ID NO: 165 - VL (KL2B53)**

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAG

CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCT

GCATCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATC

TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTG

CAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAA

GGGACACGACTGGAGATTAAA

**SEQ ID NO: 166 - VL (KL2B242)**

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAC

AGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCT

GGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGAT

AGTAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG

GAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCT

GACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGG

GACCAAGCTGACCGTCCTA

**SEQ ID NO: 167 - VL (KL2B467)**

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGAC

GGCCAGTATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCAC

TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAA

TAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTG

GGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGC

CGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTAT

TCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA

**SEQ ID NO: 168 - VL (KL2B494)**

TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGAC

GGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCAC

TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGA

TAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTG

GGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGC

CGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCG

GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

**SEQ ID NO: 169 - KL2B357 ScFv-HL**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 170 - KL2B357 ScFv-LH**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 171 - KL2B358 ScFv-HL**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 172 - KL2B358 ScFv-LH**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 173 - KL2B360 ScFv-HL**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 174 - KL2B360 ScFv-LH**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 175 - KL2B30 ScFv-HL**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY

SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTP

NFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSA

SVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSG

SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 176 - KL2B30 ScFv-LH**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAST

LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

AADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 177 - KL2B53 ScFv-HL**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIIS

YDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWS

HYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSL

SASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSG

SGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK

**SEQ ID NO: 178 - KL2B53 ScFv-LH**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAST

LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEI

KGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSY

DIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

DSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 179 - KL2B242 ScFv-HL**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY

VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYW

GWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGE

TASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT

ATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL

**SEQ ID NO: 180 - KL2B242 ScFv-LH**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTV

LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSV

TAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 181 - KL2B467 ScFv-HL**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAF

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPY

SGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSV

APGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGS

NSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV

**SEQ ID NO: 182 - KL2B467 ScFv-LH**

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNS

DRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGG

TKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF

TFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT

LYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS

**SEQ ID NO: 183 - KL2B494 ScFv-HL**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

GGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIV

MVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPP

SVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPER

FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL

**SEQ ID NO: 184 - KL2B494 ScFv-LH**

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK

LTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT

FSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 185 - KL2B30 HC IgG4**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY

SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTP

NFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV

LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV

DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

**SEQ ID NO: 186 - KL2B30 LC IgG4**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAST

LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

**SEQ ID NO: 187 - KL2B53 HC IgG4**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIIS

YDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWS

HYYYYGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN

VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT

VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

**SEQ ID NO: 188 - KL2B53 LC IgG4**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAST

LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEI

KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF

NRGEC

**SEQ ID NO: 189 - KL2B242 HC IgG4**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY

VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYW

GWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP

VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK

PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR

WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

**SEQ ID NO: 190 - KL2B242 LC IgG4**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTV

LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA

GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT

ECS

**SEQ ID NO: 191 - KL2B467 HC IgG4**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAF

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPY

SGSYWAFDYWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN

VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE

EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 192 - KL2B467 LC IgG4**

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNS

DRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGG

TKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS

SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK

TVAPTECS

**SEQ ID NO: 193 - KL2B494 HC IgG4**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

GGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIV

MVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL

VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 194 - KL2B494 LC IgG4**

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK

LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP

VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT

VAPTECS

**SEQ ID NO: 195 - KL2B30 HC DNA**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA

CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACT

GGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATA

TATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAG

TCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC

TCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGAT

TTTTGGAGTGGTTACCCCCAACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC

AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC

TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCT

GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA

ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG

TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG

CTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAAC

ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCAC

CATGCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCC

CCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTG

CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG

TACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG

AGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG

GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC

CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA

AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGAC

ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA

CCACGCCTCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGG

CTAACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCT

CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCC

CTGTCTCTGGGTAAA

**SEQ ID NO: 196 - KL2B30 LC DNA**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAG

CCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCT

GCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC

TGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG

CAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAG

GGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC

TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG

CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG

GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGG

ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA

AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG

GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

**SEQ ID NO: 197 - KL2B53 HC DNA**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACA

TACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAAT

TATTTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCGTGAAGGGC

CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT

GGACAGCCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAA

AGTGGCTGGTCCCACTACTACTATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG

GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCC

CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC

TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC

AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT

CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG

GGCACGAAAACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA

AGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATG

CCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTG

GTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG

TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA

GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG

ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCT

CCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA

GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA

ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC

GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC

ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCT

AACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCC

GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCT

GTCTCTGGGTAAA

**SEQ ID NO: 198 - KL2B53 LC DNA**

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAG

CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCT

GCATCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATC

TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTG

CAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAA

GGGACACGACTGGAGATTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT

CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT

GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT

GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAG

GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA

AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA

GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

**SEQ ID NO: 199 - KL2B242 HC DNA**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA

CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATT

GGAGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGGGTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCG

TTTATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAG

TCACCTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGT

TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGG

GAACTACTGGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG

TCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT

CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA

CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA

GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC

CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTA

CACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA

GTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGGC

CGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTC

TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC

CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGG

TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTA

CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA

AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGA

GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTAC

ACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA

CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG

AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG

ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC

AGATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT

GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

**SEQ ID NO: 200 - KL2B242 LC DNA**

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAC

AGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCT

GGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGAT

AGTAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG

GAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCT

GACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGG

GACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTC

TGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTG

TGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGC

CGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAA

CAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG

AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGG

GAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**SEQ ID NO: 201 - KL2B467 HC DNA**

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCA

TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATT

TATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC

GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG

AACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCC

TTATAGTGGGAGCTACTGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGG

TCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC

CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC

AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT

GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG

ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA

ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG

TGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT

GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA

GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG

ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT

CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA

GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA

ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC

GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC

ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC

ACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG

TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG

TCTCCGGGTAAA

**SEQ ID NO: 202 - KL2B467 LC DNA**

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGAC

GGCCAGTATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCAC

TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAA

TAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTG

GGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGC

CGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTAT

TCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACC

CAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG

CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG

GCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCA

CACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAG

CCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC

ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTT

CA

**SEQ ID NO: 203 - KL2B494 HC DNA**

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCA

TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAAC

TATTGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC

GGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG

AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTC

ATATTGTAATGGTGACTGCTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGC

CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT

CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC

TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG

AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA

GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA

GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA

CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC

ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTT

CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG

AGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA

GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA

CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT

CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA

AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA

GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA

ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC

CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACG

TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

**SEQ ID NO: 204 - KL2B494 LC DNA**

TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGAC

GGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCAC

TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGA

TAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTG

GGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGC

CGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCG

GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAG

TGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCA

CACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCC

TGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACAC

CCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCT

GACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG

CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**SEQ ID NO: 205 - CAR（KL2B357 HL及KL2B357 LH）**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 207 - CAR (KL2B358 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP

LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR

GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL

QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 208 - CAR (KL2B358 LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 209 - CAR (KL2B360 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP

LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR

GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL

QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 210 - CAR (KL2B360 LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 211 - CAR (KL2B30 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY

SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTP

NFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSA

SVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSG

SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPT

IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL

YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA

DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL

YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ

ALPPR

**SEQ ID NO: 212 - CAR (KL2B30 LH)**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAST

LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

AADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPTPA

PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI

TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS

ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG

LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM

QALPPR

**SEQ ID NO: 213 - CAR (KL2B53 HL)**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIIS

YDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED

SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKST

GGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYA

ASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTR

LEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA

PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE

EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP

EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG

LSTATKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 214 - CAR (KL2B53 LH)**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAST

LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEI

KGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSY

DIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

DSLRVED

SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ

PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR

GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL

QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 215 - CAR (KL2B242 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY

VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYW

GWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGE

TASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT

ATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLTSTPAPRPPTPAPTIA

SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 216 - CAR (KL2B242 LH)**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTV

LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSV

TAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS

QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA

PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN

ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

**SEQ ID NO: 217 - CAR (KL2B467 HL)**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAF

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPY

SGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSV

APGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGS

NSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVTSTPAPRP

PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL

SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK

FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN

PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA

LHMQALPPR

**SEQ ID NO: 218 - CAR (KL2B467 LH)**

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNS

DRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGG

TKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF

TFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT

LYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSTSTPAPR

PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL

LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV

KFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK

NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD

ALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 219 - CAR (KL2B494 HL)**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

GGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIV

MVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPP

SVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPER

FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLTSTP

APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG

VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE

LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP

RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD

TYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 220 - CAR (KL2B494 LH)**

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK

LTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT

FSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSTSTP

APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG

VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE

LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP

RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD

TYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 221 -胞外抗原結合域(KL2B357 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATI

NCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT

DFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 222 -胞外抗原結合域(KL2B357 LH)**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGN

SITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 223 -胞外抗原結合域(KL2B358 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 224 -胞外抗原結合域(KL2B358 LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 225 -胞外抗原結合域(KL2B360 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 226 -胞外抗原結合域(KL2B360 LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 227 -胞外抗原結合域(KL2B30 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY

SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTP

NFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSA

SVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSG

SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 228 -胞外抗原結合域(KL2B30 LH)**

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAST

LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

AADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 229 -胞外抗原結合域(KL2B53 HL)**

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIIS

YDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED

SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKST

GGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYA

ASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTR

LEIK

**SEQ ID NO: 230 -胞外抗原結合域(KL2B53 LH)**

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAST

LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEI

KGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSY

DIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

DSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 231 -胞外抗原結合域(KL2B242 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLY

VSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYW

GWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGE

TASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT

ATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL

**SEQ ID NO: 232 -胞外抗原結合域(KL2B242 LH)**

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTV

LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSV

TAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 233 -胞外抗原結合域(KL2B467 HL)**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAF

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPY

SGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSV

APGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGS

NSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV

**SEQ ID NO: 234 -胞外抗原結合域(KL2B467 LH)**

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNS

DRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGG

TKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF

TFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT

LYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS

**SEQ ID NO: 235 -胞外抗原結合域(KL2B494 HL)**

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

GGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIV

MVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPP

SVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPER

FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL

**SEQ ID NO: 236 -胞外抗原結合域(KL2B494 LH)**

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK

LTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT

FSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 237 -連接子序列**

GGGSGGGS

**SEQ ID NO: 238 -連接子序列**

GGGSGGGSGGGS

**SEQ ID NO: 239 -連接子序列**

GGGSGGGSGGGSGGGS

**SEQ ID NO: 240 -連接子序列**

GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS

**SEQ ID NO: 241 -連接子序列**

GGGGSGGGGSGGGGS

**SEQ ID NO: 242 -連接子序列**

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

**SEQ ID NO: 243 -連接子序列**

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

**SEQ ID NO: 244 -連接子序列**

GSTSGSGKPGSGEGSTKG

**SEQ ID NO: 245 -連接子序列**

IRPRAIGGSKPRVA

**SEQ ID NO: 246 -連接子序列**

GKGGSGKGGSGKGGS

**SEQ ID NO: 247 -連接子序列**

GGKGSGGKGSGGKGS

**SEQ ID NO: 248 -連接子序列**

GGGKSGGGKSGGGKS

**SEQ ID NO: 249 -連接子序列**

GKGKSGKGKSGKGKS

**SEQ ID NO: 250 -連接子序列**

GGGKSGGKGSGKGGS

**SEQ ID NO: 251 -連接子序列**

GKPGSGKPGSGKPGS

**SEQ ID NO: 252 -連接子序列**

GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS

**SEQ ID NO: 253 -連接子序列**

GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS

**SEQ ID NO: 254 -連接子序列**

STAGDTHLGGEDFD

**SEQ ID NO: 255 -連接子序列**

GEGGSGEGGSGEGGS

**SEQ ID NO: 256 -連接子序列**

GGEGSGGEGSGGEGS

**SEQ ID NO: 257 -連接子序列**

GEGESGEGESGEGES

**SEQ ID NO: 258 -連接子序列**

GGGESGGEGSGEGGS

**SEQ ID NO: 259 -連接子序列**

GEGESGEGESGEGESGEGES

**SEQ ID NO: 260 -連接子序列**

GSTSGSGKPGSGEGSTKG

**SEQ ID NO: 261 -連接子序列**

PRGASKSGSASQTGSAPGS

**SEQ ID NO: 262 -連接子序列**

GTAAAGAGAAGGAAAGAAG

**SEQ ID NO: 263 -連接子序列**

GTSGSSGSGSGGSGSGGGG

**SEQ ID NO: 264 -連接子序列**

GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS

**SEQ ID NO: 265 -連接子序列**

GSGS

**SEQ ID NO: 266 -連接子序列**

APAPAPAPAP

**SEQ ID NO: 267 -連接子序列**

APAPAPAPAPAPAPAPAPAP

**SEQ ID NO: 268 -連接子序列**

AEAAAKEAAAKEAAAAKEAAAAKEAAAAKAAA

**SEQ ID NO: 269 - CAR鉸鏈序列**

EPKSCDKTHTCPPCP

**SEQ ID NO: 270 - CAR鉸鏈序列**

ERKCCVECPPCP

**SEQ ID NO: 271 - CAR鉸鏈序列**

ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)3

**SEQ ID NO: 272 - CAR鉸鏈序列**

ESKYGPPCPSCP

**SEQ ID NO: 273 -具有信號肽之胞外抗原結合域1 (HL_HCG5_LCD6_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD

YAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLS

SVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG

GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL

LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG

QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 274** -具有信號肽之胞外抗原結合域2（**HL_HCG5_LC**人源化**_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD
YAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLS
SVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG
GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL
LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG
QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 275** -具有信號肽之胞外抗原結合域3 **(HL_HCF3_LCB7_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD
YAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS
VTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG
SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI
YAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQ
GTKLEIK

**SEQ ID NO: 276** -具有信號肽之胞外抗原結合域4 **(HL_HCG5_LCB7_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD
YAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLS
SVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG
GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL

LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG

QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 277 -具有信號肽之胞外抗原結合域5 (LH_LCD6_HCG5_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAE

DVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGST

TYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG

TLVTVSS

**SEQ ID NO: 278 -具有信號肽之胞外抗原結合域6（LH_LC人源化**

**_HCF3_20AA）**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED

VAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES

GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTY

NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL

VTVSS

**SEQ ID NO: 279 -具有信號肽之胞外抗原結合域7（LH_LC人源化**

**_HCG5_20AA）**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED

VAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES

GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTT

YNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT

LVTVSS

**SEQ ID NO: 280 -具有信號肽之胞外抗原結合域8 (LH_LCB7_HCF3_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAE

DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTT

YNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT

LVTVSS

**SEQ ID NO: 281 -具有信號肽之胞外抗原結合域9 (LH_LCB7_HCG5_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAE

DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGST

TYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG

TLVTVSS

**SEQ ID NO: 282 -具有信號肽之胞外抗原結合域10 (LH_LCD6_HCF3_20AA)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAE

DVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTT

YNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT

LVTVSS

**SEQ ID NO: 283** -具有信號肽之胞外抗原結合域11（**HL_HC**人源化**_LCB7_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD

YAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLS

SVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG

GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL

LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG

QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 284** -具有信號肽之胞外抗原結合域12（**HL_HC**人源化**_LCD6_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD

YAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLS

SVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG

GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL

LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG

QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 285** -具有信號肽之胞外抗原結合域13（**HL_HC**人源化**_LC**人源化**_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSD

YAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLS

SVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG

GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKL

LIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG

QGTKLEIK

**SEQ ID NO: 286** -具有信號肽之胞外抗原結合域14（**LH_LCD6_HC**人源化**_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAE

DVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTT

YNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ

GTLVTVSS

**SEQ ID NO: 287** -具有信號肽之胞外抗原結合域15（**LH_LC**人源化**_HC**人源化**_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED

VAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES

GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTY

NPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT

LVTVSS

**SEQ ID NO: 288** -具有信號肽之胞外抗原結合域16（**LH_LCB7_HC**人源化**_20AA**）

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAE

DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQE

SGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTT

YNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ

GTLVTVSS

**SEQ ID NO: 289** -具有信號肽之胞外抗原結合域17 (**KL2B413_HL**)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY

WMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSS

GSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGK

APKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPR

TFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO: 290** -具有信號肽之胞外抗原結合域18 (**KL2B413_LH**)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLS

WYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY

CQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLV

QPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVD

SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMD

VWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 291** -具有信號肽之胞外抗原結合域19 (**KL2B359-HL**)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSD

YAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS

VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG

SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI

YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIK

**SEQ ID NO: 292** -具有信號肽之胞外抗原結合域20 (**KL2B359-LH**)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDF

AVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESG

PGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYN

PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV

TVSS

**SEQ ID NO: 293** -具有信號肽之胞外抗原結合域**(KL2B357 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSD

YAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS

VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG

SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI

YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGG

GTKVEIK

**SEQ ID NO: 294** -具有信號肽之胞外抗原結合域**(KL2B357 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED

VAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES

GPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTY

NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL

VTVSS

**SEQ ID NO: 295** -具有信號肽之胞外抗原結合域**(KL2B358 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSD

YAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS

VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG

SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI

YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIK

**SEQ ID NO: 296 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B358 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDF

AVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESG

PGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYN

PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV

TVSS

**SEQ ID NO: 297 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B360 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSD

YAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS

VTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG

SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI

YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG

TKVEIK

**SEQ ID NO: 298 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B360 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFG

TSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDF

AVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESG

PGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYN

PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLV

TVSS

**SEQ ID NO: 299 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B30 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

AADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGS

ESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPK

FLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFG

GGTKVEIK

**SEQ ID NO: 300 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B30 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYL

AWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY

YCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGL

VKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLK

SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVW

GQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 301 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B53 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSY

DIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

DSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGS

GSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGK

VPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAP

YTFGQGTRLEIK

**SEQ ID NO: 302 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B53 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYL

AWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATY

YCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGV

VQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDS

VKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVW

GQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 303 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B242 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY

WSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSV

TAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKS

TGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIY

QDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGG

TKLTVL

**SEQ ID NO: 304 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B242 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQASYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYAC

WYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYY

CQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLV

KPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKS

RVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLV

TVSS

**SEQ ID NO: 305 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B467 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSY

YGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGS

GSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQA

PVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS

DHPVVFGGGTKVTV

**SEQ ID NO: 306 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B467 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSV

HWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEAD

YYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVES

GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSN

KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAF

DYWGQGTQVTVSS

**SEQ ID NO: 307 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B494 HL)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSH

YAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGK

SSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP

GQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD

SSSDHVVFGGGTKLTVL

**SEQ ID NO: 308 -具有信號肽之胞外抗原結合域(KL2B494 LH)**

MAWVWTLLFLMAAAQSIQASSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH

WYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADY

YCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESG

GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTY

YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYD

GMDVWGQGTMVTVSS

**SEQ ID NO: 309 -重鏈CDR1序列**

GFTFSSYWMT

**SEQ ID NO: 310 -重鏈CDR2序列**

NIKQDGSERY

**SEQ ID NO: 311 -重鏈CDR3序列**

DQNYDILTGHYGMDV

**SEQ ID NO: 312 -輕鏈CDR1序列**

RASQGISSYLS

**SEQ ID NO: 313 -輕鏈CDR2序列**

ATSTLQS

**SEQ ID NO: 314 -重鏈CDR1序列**

SYWMT

**SEQ ID NO: 315 -重鏈CDR2序列**

NIKQDGSERYYVDSVKG

**SEQ ID NO: 316 -重鏈CDR2序列**

YISYSGSTTYSPSLKS

**SEQ ID NO: 317 - VH (m11B6)**

DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYI
SYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 318 - VL (m11B6)**

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIY

AASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGG

TKLEIK

**SEQ ID NO: 319** -人類血管舒緩素2 6-His蛋白

VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL

KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSS

HDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSL

QCVSLHYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGP

EPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANPHHHHHH

**SEQ ID NO: 320 - VH cDNA (m11B6)**

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTC

TCTGTCCCTGACCTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACG

CATGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCTGGAAATCGACTCGAATGGATGGG

CTACATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTTGAAATCTAG

GTTCAGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGA

ATAGCGTAACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTAT

TACTATGGCTCAGGTTTCTGGGGTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAG

C

**SEQ ID NO: 321 - VH cDNA (hu11B6)**

CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACA

CATTGTCCCTGACGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTAT

GCGTGGAATTGGATAAGACAACCGCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGATAG

GATATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCCTGAAAAGC

AGAGTCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATT

GTCATCCGTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGAT

ATTACTACGGCTCTGGTTTTTGGGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTT

CA

**SEQ ID NO: 322 - VH cDNA (HCF3-LCD6)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACA

CCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTA

CGCCTGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATC

GGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGA

GCCGCGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAA

GCTGAGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCG

GCTACTACTACGGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTG

AGCAGC

**SEQ ID NO: 323 - VH cDNA (HCG5-LCB7)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACA

CCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTA

CGCCTGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATG

GGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGA

GCCGCGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAA

GCTGAGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCG

GCTACTACTACGGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTG

AGCAGC

**SEQ ID NO: 324 - VH cDNA (KL2B359)**

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC

CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC

CTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGCGCCTTGAGTGGATCGGCT

ACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGG

GTCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTC

CTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACT

ACTACGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

**SEQ ID NO: 325 - VH cDNA (KL2B413)**

GAGGTGCAACTTGTGGAGAGCGGCGGAGGTCTGGTCCAACCCGGAGGAA

GTCTCCGTCTCTCCTGTGCTGCTAGTGGCTTCACTTTCAGCTCATATTGGA

TGACATGGGTGAGACAAGCCCCAGGAAAGGGGCTCGAGTGGGTAGCTAA

CATTAAACAGGACGGCTCCGAACGGTACTATGTTGATTCTGTGAAGGGAC

GGTTCACTATATCCAGGGATAATGCAAAAAATTCACTCTATCTTCAAATG

AACTCACTCAGAGCAGAGGACACTGCCGTGTATTATTGCGCCAGGGATCA

AAATTATGACATACTGACCGGTCATTATGGAATGGATGTTTGGGGCCAGG

GAACAACCGTTACCGTCTCAAGT

**SEQ ID NO: 326 - VL cDNA (m11B6)**

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCA

GCGGGCAACAATTTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAA

CTTCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGAAGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTC

CTTATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGCACGCTTTTC

CGGCTCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAG

AAGACGATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATAT

ACATTCGGCGGCGGCACTAAACTTGAGATCAAA

**SEQ ID NO: 327 - VL cDNA (hu11B6)**

GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGA

ACGAGCTACGATCAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGG

ACATCATTGATGCATTGGTATCAACAGAAACCGGGGCAACCGCCCAAATT

GCTGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGATAGGTTT

AGTGGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCA

AGCCGAAGACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCA

TATACGTTTGGACAGGGTACAAAGTTGGAAATCAAA

**SEQ ID NO: 328 - VL cDNA (HCF3-LCD6)**

GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCG

AGCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGG

CACCAGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAG

CTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTT

CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCCAGAGCGTG

CAGGCCGAGGACGTCTCCGTGTACTTCTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCC

ATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

**SEQ ID NO: 329 - VL cDNA (HCG5-LCB7)**

GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCG

AGCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGG

CACCAGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAG

CTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTT

CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTG

CAGGCCGAGGACGTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGC

CATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

**SEQ ID NO: 330 - VL cDNA (KL2B359)**

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGA

GAGAGCCACCCTCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCA

CCTCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTG

CTGATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCCCGCTAGATTCTC

CGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAAC

CCGAGGATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTAC

ACATTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

**SEQ ID NO: 331 - VL cDNA (KL2B413)**

GAAATCGTACTGACCCAGTCCCCTTCTTTCTTGAGTGCATCAGTTGGGGA

TAGAGTGACCATTACTTGTAGAGCATCTCAAGGTATTTCTTCATACTTGTC

TTGGTATCAACAAAAACCTGGCAAGGCACCCAAACTCTTGATCTACGCCA

CCTCTACATTGCAAAGTGGGGTTCCTTCTAGGTTTTCAGGCTCCGGCTCTG

GTACCGAGTTCACCCTCACTATAAGCAGTCTCCAACCTGAAGATTTCGCT

ACTTATTATTGTCAGCAGCTTAATTCTTATCCCCGAACCTTTGGTCAAGGA

ACTAAGGTCGAGATCAAA

**SEQ ID NO: 332 - m11B6 HC IgG4**

DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYI

SYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGF

WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT

WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV

DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD

VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG

KEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCM

VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV

ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

**SEQ ID NO: 333 - m11B6 LC IgG4**

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIY

AASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGG

TKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE

RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV

KSFNRNEC

**SEQ ID NO: 334 - h11B6 HC IgG4**

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYI

SYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGS

GFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 335 - h11B6 LC IgG4**

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY

AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQG

TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 336 - m11B6 HC DNA**

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTC

TCTGTCCCTGACCTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACG

CATGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCTGGAAATCGACTCGAATGGATGGG

CTACATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTTGAAATCTAG

GTTCAGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGA

ATAGCGTAACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTAT

TACTATGGCTCAGGTTTCTGGGGTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAG

CGCCAAAACAACAGCACCAAGTGTCTATCCACTGGCCCCTGTGTGTGGAG

ATACAACTGGCTCCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGTTATTTC

CCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGTGGTGT

GCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGCAGCT

CAGTGACTGTAACCTCGAGCACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACCTGCAAT

GTGGCCCACCCGGCAAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGAGCCCA

GAGGGCCCACAATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCTAAC

CTCTTGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGT

ACTCATGATCTCCCTGAGCCCCATAGTCACATGTGTGGTGGTGGATGTGA

GCGAGGATGACCCAGATGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGA

AGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACT

CTCCGGGTGGTCAGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGG

CAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCCCAGCGCCCATC

GAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGGGTCAGTAAGAGCTCCACAGGTAT

ATGTCTTGCCTCCACCAGAAGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACTCT

GACCTGCATGGTCACCGACTTCATGCCTGAAGACATTTACGTGGAGTGGA

CCAACAACGGGAAAACAGAGCTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCT

GGACTCTGATGGTTCTTACTTCATGTACAGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGA

AGAACTGGGTGGAAAGAAATAGCTACTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGG

TCTGCACAATCACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAA

**SEQ ID NO: 337 - mu11B6 LC DNA**

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCA

GCGGGCAACAATTTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAA

CTTCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGAAGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTC

CTTATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGCACGCTTTTC

CGGCTCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAG

AAGACGATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATAT

ACATTCGGCGGCGGCACTAAACTTGAGATCAAACGGGCTGATGCTGCAC

CGACTGTGTCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGT

GCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGT

CAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGT

TGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCC

TCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGA

GGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGA

ATGAGTGT

**SEQ ID NO: 338 - hu11B6 HC DNA**

CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACA

CATTGTCCCTGACGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTAT

GCGTGGAATTGGATAAGACAACCGCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGATAG

GATATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCCTGAAAAGC

AGAGTCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATT

GTCATCCGTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGAT

ATTACTACGGCTCTGGTTTTTGGGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTT

CAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG

AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT

CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC

GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC

AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG

CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG

CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA

ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA

CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG

AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC

GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG

GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT

CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG

TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC

TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG

GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC

TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG

CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

**SEQ ID NO: 339 - hu11B6 LC DNA**

GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGA

ACGAGCTACGATCAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGG

ACATCATTGATGCATTGGTATCAACAGAAACCGGGGCAACCGCCCAAATT

GCTGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGATAGGTTT

AGTGGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCA

AGCCGAAGACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCA

TATACGTTTGGACAGGGTACAAAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTG

CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA

ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA

AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG

AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA

CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG

CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

AGGGGAGAGTGT

**SEQ ID NO: 340 - scFv 17 (KL2B413 HL)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVAN

IKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQN

YDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPS

FLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRF

SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO: 341 - scFv 18 (KL2B413 LH)**

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTL

QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKG

GSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW

MTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS

**SEQ ID NO: 342 - scFv 19 (KL2B359 HL)**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYIS

YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSG

FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLS

CRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDF

TLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 343 - scFv 20 (KL2B359 LH)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIY

AASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGT

KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNS

ITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL

KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 344 VH共有序列**

QVQLQESGPGLVKPSX$_1$TLSLTCX$_2$VSGNSITSDYAWNWIRQX$_3$PGKGLEWX$_4$

GYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTX$_5$X$_6$DTAVYYCATGY

YYGSGFWGQGTLVTVSS

X1係D或Q；X2係A或T；X3係P或F；X4係I或M；X5係A或P；或X6係V或A。

將HCDR殘基加底線。

**SEQ ID NO: 345 VL共有序列**

$X_1$IVLTQSP$X_2X_3$L$X_4X_5$S$X_6$GERATX$_6X_8$C<u>$X_9$ASESVEYFGTSLMH</u>WYQQKPGQP

P$X_{10}$LLIY<u>AASNX$_{11}$ES</u>G$X_{12}$P$X_{13}$RFSGSGSGTDFTLTI$X_{14}$SLQ$X_{15}$ED$X_{16}$AVYX$_{17}$C

<u>QQTRKVPYT</u>FG $X_{18}$GTKX19EIK

X1係D或E；X2係D或A；X3係S或T；X4係A或S；X5係V或L；X6係L或P；X7係I或L；X8係N或S；X9係R或K；X10係K或R；X11係V或R；X12係V或I；X13係A或D；X14係Q或S；X15係P或A；X16係F或V；X17係Y或F；X18係Q或G；且X19係L或V。將LCDR殘基加底線。

**SEQ ID NO: 346 -表位**

KVTEF

**SEQ ID NO: 347 -表位**

HYRKW

**SEQ ID NO: 348 -表位**

SHGWAH

**SEQ ID NO: 349 -表位**

RHNLFEPEDTGQRVP

**SEQ ID NO: 350 -表位**

GWGSIEPEE

# 序列表

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 抗 HK2 嵌合抗原受體(CAR)

<130> JBI6124WOPCT1

<140>
<141>

<150> 63/030,522
<151> 2020-05-27

<150> 62/910,645
<151> 2019-10-04

<150> 62/898,635
<151> 2019-09-11

<150> 62/878,958
<151> 2019-07-26

<160> 351

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 1

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
```

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 2
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 3
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 4
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 5
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 7
Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Gly Gly Ser
20

<210> 8
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 8

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

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 9
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 9
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 10
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 10

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

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 11
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 12
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 12

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 13
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 13
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 14
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 14

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 15
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 15
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 16
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 16

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 17
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 17
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 18
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 18

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

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 19
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 20
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 20

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

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 21
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 21
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 22
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 23
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 23
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 24
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成肽」

<400> 24
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala

<210> 25
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 25
Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

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

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 26
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 26
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 27
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 27
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 28
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 28
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 29
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 29
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 30
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 31
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 31
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 32
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 32
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 33
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 33
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 34
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 34
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 35
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 35
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 36
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 36
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 37
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 37
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 38
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 38
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 39
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 39
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 40
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 40
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 41
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 41
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 42
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 42
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 43
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 43
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 44
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 44
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 45
<211> 154
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 45
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
35 40 45

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
50 55 60

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
65 70 75 80

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
85 90 95

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
100 105 110

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

115 120 125

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
130 135 140

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
145 150

<210> 46
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 46
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 47
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 47

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

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 48
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 49
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 49
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 50
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 50
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 51
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 51
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 52
<211> 471
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 52

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 53
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 53
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 54
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 54
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 55
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 55

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 56
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 57
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 57

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Ala | Val | Ser | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Met | Ser | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Val | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | 90 | | | | | 95 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys |

145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 58
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 58
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 59
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 59
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 60
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 60

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 61
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 61
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 62
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 62
Met Trp Asp Leu Val Leu Ser Ile Ala Leu Ser Val Gly Cys Thr Gly
1 5 10 15

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

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala
35 40 45

His Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu
65 70 75 80

Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe
85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg
100 105 110

Pro Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
115 120 125

Pro Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln
130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile

145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu
165 170 175

His Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val
180 185 190

Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr
195 200 205

Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln
210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro
225 230 235 240

Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
245 250 255

Ile Ala Ala Asn Pro
260

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 63
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 64
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 65
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 66
Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
1 5

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 67
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 68
Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 69
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 70
Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 71
Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 72
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 73
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr
1 5

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 74

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

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

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Glu | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Pro |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Leu | Asn | Ser | Tyr | Pro | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys |
| | | | 100 | | | | | 105 | | |

<210> 75
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 75

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 76
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 77
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 79
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 79
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 80
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 80
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 81
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 81
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 82
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
325 330 335

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 83
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 83
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
325 330 335

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 84
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 84
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 85
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 85

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

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 86
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 87

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 87
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg
1 5

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 88
Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 89
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 90
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 90
Ala Thr Ser
1

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 91
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 92
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 93
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 94
Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
1 5 10

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 95
Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 96
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 96
Ala Ala Ser

1

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 97
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 98
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 98
Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 99
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 99
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 100
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 101
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 102
Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 103
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 104
Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 105
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 106
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 107
Ser Tyr Asp Ile His
1 5

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 108
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 109

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 109
Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 110
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 111
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp
1 5 10

<210> 112
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 112
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 113
Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 114
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn
1 5

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 115

Tyr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 116
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 117
Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 118
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 119
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
1 5 10

<210> 120
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 120
His Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 121
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 121
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 122
Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 123
Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 124
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 125
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 126
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 127
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成肽」

<400> 128
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 129
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 130
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 131
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 132
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 133
Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 134
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 135
Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
1 5

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 136
Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 137
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 138
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成肽」

<400> 138
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
1 5 10

<210> 139
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 139
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 140
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 140
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 141
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 142
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 143
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 143
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 144
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 145
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

<210> 147
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 147
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 148
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 149

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Val | Pro | Lys | Phe | Leu | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Ala | Ala | Ser | Thr | Leu | His | Ser | Gly | Val | Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly |
| | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Lys | Tyr | Asn | Ser | Ala | Pro | Tyr |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Arg | Leu | Glu | Ile | Lys |
| | | | 100 | | | | | 105 | | |

<210> 150
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 150
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 151
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 151
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105

<210> 152
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 152
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 153
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 153
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 154
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 154
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ccacctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 155
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 155
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 156
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 156
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttacccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 157
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 157
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 158
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 158
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 159
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 159
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 160
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 160
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 161
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 161
gacatcgtgc tgacccagtc tccagactct ctggctgtgt ctctgggcga gagagccacc 60

atcaactgca gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctaagctg ctgatctacg ccgcctccaa cgtggaatct 180

ggcgtgcccg atagattttc cggctctggc tctggcaccg actttaccct gaccatcagc 240

tctctgcagg ccgaggatgt ggccgtgtac ttctgtcagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 162
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 162
gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 163
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 163
gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctat 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 164
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 164
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 165
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 165
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 166
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 166
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 167
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 167
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtccta 327

<210> 168
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 168
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 169

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 169

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Ala | Trp | Asn | Trp | Ile | Arg | Gln | Phe | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 170
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 170
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 171

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 171

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Glu | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Ala | Thr | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Leu | Ser | Cys |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 172
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 172
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 173

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 173

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Ala | Trp | Asn | Trp | Ile | Arg | Gln | Phe | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Glu | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Ala | Thr | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Leu | Ser | Cys |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 174
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 175

<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 175

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Ser | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Tyr | Ile | Tyr | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Asn | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu | Lys |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser | Leu |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Thr | Thr | Ile | Phe | Gly | Val | Val | Thr | Pro | Asn | Phe | Tyr | Tyr | Gly | Met |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Asp | Ile | Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Phe | Leu | Ser | Ala | Ser | Val |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 176
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 176
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 177

<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 177

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

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 178
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 178
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 179

<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 179

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Ser | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Trp | Ser | Trp | Leu | Arg | Gln | Pro | Ala | Gly | Ser | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Arg | Leu | Tyr | Val | Ser | Gly | Phe | Thr | Asn | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu | Lys |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Arg | Val | Thr | Leu | Ser | Leu | Asp | Pro | Ser | Arg | Asn | Gln | Leu | Ser | Leu |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Asp | Ser | Gly | Asn | Tyr | Trp | Gly | Trp | Phe | Asp | Pro | Trp | Gly | Gln | Gly |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Gly | Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Ser | Tyr | Glu | Leu | Thr |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Ser | Val | Ser | Pro | Gly | Glu | Thr | Ala | Ser | Ile | Thr |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 180
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 180
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 181

<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 181

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

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245

<210> 182
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 182
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 183

<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 183

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | His | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Thr | Ile | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Lys | Pro | His | Ile | Val | Met | Val | Thr | Ala | Leu | Leu | Tyr | Asp | Gly | Met |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Met | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Ser | Ser | Glu | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Ser | Val | Ala | Pro | Gly |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 184
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 184
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 185

<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 185

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Ser | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Tyr | Ile | Tyr | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Asn | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu | Lys |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser | Leu |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Thr | Thr | Ile | Phe | Gly | Val | Val | Thr | Pro | Asn | Phe | Tyr | Tyr | Gly | Met |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

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

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

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

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

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 186
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 186
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 187
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 187

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

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

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

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 188
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 188
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 189
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 189
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

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

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 190
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 190
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn

115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 191
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 191
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 192
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 192
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

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

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 193
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 193
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 194
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 194

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 195
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 195
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttaccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga aaacctacac ttgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccat gcccagcacc tgaggccgcc 720

ggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

agatggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 196
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 196
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 197
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 197
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttcag cttccaccaa gggcccatcc gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acgaaaacct acacttgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagtcca aatatggtcc cccatgccca ccatgcccag cacctgaggc cgccggggga 720

ccatcagtct tcctgttccc cccaaaaccc aaggacactc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggatg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagttcaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccgtcct ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcagatgg 1260

caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1320

cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1350

<210> 198
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 198
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 199

<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 199
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 360

tccaccaagg gcccatccgt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420

acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaaaacctac 600

acttgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660

tatggtcccc catgcccacc atgcccagca cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc 720

ctgttccccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacaccctg cccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcagatggca ggaggggaat 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320

tccctgtctc tgggtaaa 1338

<210> 200
<211> 636
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 200
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 201
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 201

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgccggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtgagcgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcaga 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 202

<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 202
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcacccag tgtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggccg atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 203
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 203
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaagccgccg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 204
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 204
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cacccagtgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggccgata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 205
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 205
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 206
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 206
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 207
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 207
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 208
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 208
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 209

<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 209

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Ala | Trp | Asn | Trp | Ile | Arg | Gln | Phe | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Glu | Ser | Lys | Ser | Thr | Gly | Gly | Ser | Glu | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Ala | Thr | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Leu | Ser | Cys |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 210
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 210
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 211
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 211
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 212
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

合成多肽」

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 213
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 213
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 214
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 214
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro

340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 215
<211> 468
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 215
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
290 295 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 216
<211> 468
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 216
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

290 295 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 217
<211> 472
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 217

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

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

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

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 218
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 218
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg

245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 219
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 219
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 220
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 220

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 221
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 221
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 222
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 222

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 223
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 223
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 224
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 224

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 225
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 225
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 226
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 226

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 227
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 227
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 228
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 228

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 229
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 229
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 230
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 230

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 231
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 231
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 232
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 232

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 233
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 233
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245

<210> 234
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 234

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 235
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 235
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 236
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 236

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 237
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 237
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 238
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 239
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 239
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 240
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 241
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 242
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 242
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 243
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 243
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 244
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 244
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 245
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 245
Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala
1 5 10

<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 246
Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 247
Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser
1 5 10 15

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 248
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 249
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 250
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 251
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 251
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 252
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 252
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 253
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 253
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly
1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser
20

<210> 254
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 254
Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp
1 5 10

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 255
Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 256
Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 257
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 258
Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 259
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 259
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly
1 5 10 15
Glu Gly Glu Ser
20

<210> 260
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 260
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 261
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 261
Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 262
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 262
Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 263
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 263
Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 264
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 264
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 265

Gly Ser Gly Ser
1

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 266
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 267
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 267
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
20

<210> 268
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 268
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala
20 25 30

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 269
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 270
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 271
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 271
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 272
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 272
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 273
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 273
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 274
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 274
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 275
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 275
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 276
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 276
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 277
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 277

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 278
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 278
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 279
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 279

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Met | Ala | Trp | Val | Trp | Thr | Leu | Leu | Phe | Leu | Met | Ala | Ala | Ala | Gln | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Gln | Ala | Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Leu | Gly | Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys | Lys | Ala | Ser | Glu | Ser | Val |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Tyr | Phe | Gly | Thr | Ser | Leu | Met | His | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Pro | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Arg | Glu | Ser | Gly |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Ala | Glu | Asp | Val | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Gln |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Thr | Arg | Lys | Val | Pro | Tyr | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ile | Lys | Gly | Gly | Ser | Glu | Gly | Lys | Ser | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Glu | Ser |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 280
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 280
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 281
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 281
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 282
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 282
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 283
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 283
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 284
<211> 267

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 284

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 285
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 285
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 286
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 286
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 287
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 287
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 288
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 288
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 289
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 289

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr
115 120 125

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

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

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
245 250 255

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 290
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 290
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg

65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly
245 250 255

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 291
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 291

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

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 292
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 292
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 293
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 293
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 294
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 294
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 295
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 295
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 296
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 296

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 297
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 297
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 298
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 298
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 299
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 299
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
165 170 175

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
180 185 190

Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205

Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
245 250 255

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 300
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 300
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
145 150 155 160

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
165 170 175

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
195 200 205

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
210 215 220

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr
245 250 255

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 301
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 301
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
180 185 190

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala
245 250 255

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 302
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 302
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser
100 105 110

Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr
225 230 235 240

Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
245 250 255

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 303

<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 303

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

Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala
165 170 175

Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser
210 215 220

Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu
225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260

<210> 304
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 304
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
20 25 30

Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu
35 40 45

Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95

Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser
100 105 110

Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
145 150 155 160

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
195 200 205

Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser
210 215 220

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 305
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 305
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
145 150 155 160

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
180 185 190

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
195 200 205

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
225 230 235 240

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
245 250 255

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
260 265

<210> 306
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 306
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
145 150 155 160

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175

Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
195 200 205

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 307
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 307
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser His Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr
115 120 125

Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
165 170 175

Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
180 185 190

Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
195 200 205

Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
225 230 235 240

Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
245 250 255

Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260 265 270

<210> 308
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 308

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
145 150 155 160

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175

Ser His Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

180 185 190

Glu Trp Val Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
195 200 205

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr
245 250 255

Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 309
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 310
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 310
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr

1 5 10

<210> 311
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 311
Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 312
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 313
Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 314
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 314
Ser Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 315
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 315
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 316
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成肽」

<400> 316
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 317
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 317

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Thr | Gly | Asn | Ser | Ile | Thr | Ser | Asp |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Ala | Trp | Asn | Trp | Ile | Arg | Gln | Phe | Pro | Gly | Asn | Arg | Leu | Glu | Trp |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Met | Gly | Tyr | Ile | Ser | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Thr | Tyr | Ser | Pro | Ser | Leu |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Ser | Arg | Phe | Ser | Ile | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe | Phe |
| 65 | | | | 70 | | | | 75 | | | | | 80 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Gln | Leu | Asn | Ser | Val | Thr | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Thr | Tyr | Phe | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Thr | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Ser | Gly | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | |
| | | 115 | | | |

<210> 318
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 318
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Phe Ser Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

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

<210> 319
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 319
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110

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

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145 150 155 160

Tyr Ser Glu Lys Val Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr
165 170 175

Gly Gly Lys Asp Thr Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
180 185 190

Asn Gly Val Leu Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala
195 200 205

Leu Pro Glu Lys Pro Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys
210 215 220

Trp Ile Lys Asp Thr Ile Ala Ala Asn Pro His His His His His His
225 230 235 240

<210> 320
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 320
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag c 351

<210> 321
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 321
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc a 351

<210> 322
<211> 351

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 322
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 323
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 323
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatgggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 324
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 324
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agcgccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 325
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 325
gaggtgcaac ttgtggagag cggcggaggt ctggtccaac ccggaggaag tctccgtctc 60

tcctgtgctg ctagtggctt cactttcagc tcatattgga tgacatgggt gagacaagcc 120

ccaggaaagg ggctcgagtg ggtagctaac attaaacagg acggctccga acggtactat 180

gttgattctg tgaagggacg gttcactata tccagggata atgcaaaaaa ttcactctat 240

cttcaaatga actcactcag agcagaggac actgccgtgt attattgcgc cagggatcaa 300

aattatgaca tactgaccgg tcattatgga atggatgttt ggggccaggg aacaaccgtt 360

accgtctcaa gt 372

<210> 326
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 326
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaa 333

<210> 327
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 327
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaa 333

<210> 328
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 328
gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatccag 240

agcgtgcagg ccgaggacgt ctccgtgtac ttctgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 329
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 329
gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

agcgtgcagg ccgaggacgt cgccgtgtac tactgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 330
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：

多核苷酸」

<400> 330
gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 331
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 331
gaaatcgtac tgacccagtc cccttctttc ttgagtgcat cagttgggga tagagtgacc 60

attacttgta gagcatctca aggtatttct tcatacttgt cttggtatca acaaaaacct 120

ggcaaggcac ccaaactctt gatctacgcc acctctacat tgcaaagtgg ggttccttct 180

aggttttcag gctccggctc tggtaccgag ttcaccctca ctataagcag tctccaacct 240

gaagatttcg ctacttatta ttgtcagcag cttaattctt atccccgaac ctttggtcaa 300

ggaactaagg tcgagatcaa a 321

<210> 332
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 332

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 333
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 333
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Phe Ser Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

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

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

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

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 334
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 334
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

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

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 335
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 335
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 336
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 336
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag cgccaaaaca 360

acagcaccaa gtgtctatcc actggccccc gtgtgtggag atacaactgg ctcctcggtg 420

actctaggat gcctggtcaa gggttatttc cctgagccag tgaccttgac ctggaactct 480

ggatccctgt ccagtggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc 540

ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat 600

gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagcccag agggcccaca 660

atcaagccct gtcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg accatccgtc 720

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catagtcaca 780

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac 840

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 900

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 960

tgcaaggtca acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa 1020

gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag 1080

aaacaggtca ctctgacctg catggtcacc gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag 1140

tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct 1200

gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga 1260

aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc 1320

ttctcccgga ctccgggtaa a 1341

<210> 337
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 337
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaacgggctg atgctgcacc gactgtgtcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 654

<210> 338
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 338
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc agcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagatg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 339
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
多核苷酸」

<400> 339
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 340
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 340

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 341
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 341

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 342
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 342
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 343
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<400> 343

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 344
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<220>
<221> 變體
<222> (16)..(16)
<223> /置換=“Q”

<220>
<221> 變體
<222> (23)..(23)
<223> /置換=“T”

<220>
<221> 變體
<222> (41)..(41)
<223> /置換=“F”

<220>
<221> 變體
<222> (49)..(49)
<223> /置換=“M”

<220>
<221> 變體
<222> (88)..(88)
<223> /置換=“P”

<220>
<221> 變體
<222> (89)..(89)
<223> /置換=“A”

<220>
<221> 位點
<222> (1)..(117)
<223> /註=「序列中給定之變
體殘基對於變體位置註

解中之殘基並無偏好」

<400> 344

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

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

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 345
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列說明：
合成多肽」

<220>
<221> 變體
<222> (1)..(1)
<223> /置換=“E”

<220>
<221> 變體
<222> (9)..(9)
<223> /置換=“A”

<220>
<221> 變體
<222> (10)..(10)
<223> /置換=“T”

<220>
<221> 變體
<222> (12)..(12)
<223> /置換=“S”

<220>
<221> 變體
<222> (13)..(13)
<223> /置換=“L”

<220>
<221> 變體
<222> (15)..(15)
<223> /置換=“P”

<220>
<221> 變體
<222> (21)..(21)
<223> /置換=“L”

<220>
<221> 變體
<222> (22)..(22)
<223> /置換=“S”

<220>
<221> 變體
<222> (24)..(24)
<223> /置換=“K”

<220>
<221> 變體
<222> (49)..(49)
<223> /置換=“R”

<220>
<221> 變體
<222> (58)..(58)
<223> /置換=“R”

<220>
<221> 變體
<222> (62)..(62)
<223> /置換=“I”

<220>
<221> 變體
<222> (64)..(64)
<223> /置換=“D”

<220>
<221> 變體
<222> (80)..(80)
<223> /置換=“S”

<220>
<221> 變體
<222> (84)..(84)
<223> /置換=“A”

<220>
<221> 變體
<222> (87)..(87)
<223> /置換=“V”

<220>
<221> 變體
<222> (91)..(91)
<223> /置換=“F”

<220>
<221> 變體
<222> (104)..(104)
<223> /置換=“G”

<220>
<221> 變體
<222> (108)..(108)
<223> /置換=“V”

<220>
<221> 位點
<222> (1)..(111)
<223> /註=「序列中給定之變
體殘基對於變體位置註
解中之殘基並無偏好」

<400> 345
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 346
Lys Val Thr Glu Phe
1 5

<210> 347
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 347
His Tyr Arg Lys Trp
1 5

<210> 348
<211> 6
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 348
Ser His Gly Trp Ala His
1 5

<210> 349
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 349
Arg His Asn Leu Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro
1 5 10 15

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 350
Gly Trp Gly Ser Ile Glu Pro Glu Glu
1 5

<210> 351
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 351
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro

65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110

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

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val Thr
165 170 175

Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr Cys
180 185 190

Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln Gly
195 200 205

Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro Ala
210 215 220

Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr Ile
225 230 235 240

Ala Ala Asn Pro

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含：

(a)特異性結合至人類血管舒緩素 2 (human Kallikrein-2, hK2)抗原之胞外域、

(b)跨膜域、及

(c)視情況包含至少一個共刺激域之胞內信號傳導域。

【請求項2】　如請求項1所述之CAR，其進一步包含

(d) CD8a 鉸鏈區，

其中該跨膜域包含 CD8a 跨膜區(CD8a-TM)多肽；且

其中該胞內信號傳導域包含含有 TNF 受體超家族成員 9 (CD137)組分之共刺激域及含有 T 細胞表面醣蛋白 CD3ζ 鏈(CD3z)組分之初級信號傳導域。

【請求項3】　如請求項2所述之CAR，其中

該 CD8a 鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 25、269、270、271、或 272 至少 90%同一的胺基酸序列；

該跨膜域包含與 SEQ ID NO: 26 至少 90%同一的胺基酸序列；且/或

該胞內信號傳導域包含具有與 SEQ ID NO: 27 至少 90%同一的胺基酸序列之共刺激域、及具有與 SEQ ID NO: 28 至少 90%同一的胺基酸序列之初級信號傳導域。

【請求項4】　一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸

序列的重鏈 CDR3；具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 73 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 123 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 124 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3，

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【請求項5】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3，

其中該胞外抗原結合域結合該 hK2 抗原。

【請求項6】 如請求項4所述之CAR，其中該胞外抗原結合域進一步包含：

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及具有 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【請求項7】 如請求項6所述之CAR，其中該胞外抗原結合域包含：

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具

有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 311 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 130 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 131 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 132 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 133 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；

具有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 117 之胺基酸序列的重

鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3；或

具有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 121 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 122 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、及具有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (CDR1)、具有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、具有 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【請求項8】 如請求項6所述之CAR，其中該胞外抗原結合域包含：具有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的重鏈CDR2、具有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的重鏈CDR3、及具有SEQ ID NO: 89之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR1)、具有SEQ ID NO: 90之胺基酸序列的輕鏈CDR2、具有SEQ ID NO: 91之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【請求項9】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含胞外抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域，其中該胞外抗原結合域包含：

包含選自 SEQ ID NO: 1、2、3、74、75、147、148、149、150、151、152、及 318 之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；及/或

包含選自 SEQ ID NO: 4、5、6、76、77、140、141、142、143、144、145、146、及 317 之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)；

其中該胞外抗原結合域結合該人類血管舒緩素 2 (hK2)抗原。

【請求項10】如請求項9所述之CAR，其中該胞外抗原結合域包含：

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 75 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列的重鏈可變區；

包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列的輕鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列的重鏈可變區。

【請求項11】如請求項1至10中任一項所述之CAR，其中該胞外抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv包含輕鏈可變區(VL)及重鏈可變區(VH)。

【請求項12】如請求項11所述之CAR，其中該scFv包含在該輕鏈可變區(VL)與該重鏈可變區(VH)之間的連接子多肽。

【請求項13】如請求項12所述之CAR，其中該連接子多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【請求項14】如請求項11至13中任一項所述之CAR，其中該scFv包含選自由SEQ ID NO: 8至23、169至184、及340至343所組成之群組的胺基酸序列。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述之CAR，其中該胞外抗原結合域包含信號多肽。

【請求項16】如請求項15所述之CAR，其中該信號多肽包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【請求項17】如請求項4至16中任一項所述之CAR，其中該胞內信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的多肽組分：TNF受體超家族成員9 (CD137)組分、T細胞表面醣蛋白CD3ζ鏈(CD3z)組分、分化簇(CD27)組分、分化簇超家族成員組分、及其組合。

【請求項18】如請求項17所述之CAR，其中該CD137組分包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。

【請求項19】如請求項17或請求項18所述之CAR，其中該CD3z組分包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列。

【請求項20】如請求項17至19中任一項所述之CAR，其中該胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列，或者，視情況地，該胞內信號傳導域包

含含有SEQ ID NO: 27之胺基酸序列的共刺激域、及含有SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的初級信號傳導域。

【請求項21】如請求項4至20中任一項所述之CAR，其中該跨膜域包含CD8a跨膜區(CD8a-TM)多肽。

【請求項22】如請求項21所述之CAR，其中該CD8a-TM多肽包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列。

【請求項23】如請求項4至22中任一項所述之CAR，其進一步包含將該跨膜域連接至該胞外抗原結合域之鉸鏈區。

【請求項24】如請求項23所述之CAR，其中該鉸鏈區係CD8a鉸鏈區。

【請求項25】如請求項24所述之CAR，其中該CD8a鉸鏈區包含SEQ ID NO: 25、269、270、271、或272之胺基酸序列。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之CAR，其中該胞外抗原結合域包含選自由SEQ ID NO: 29至44、78至81、221至236、及273至308所組成之群組的胺基酸序列。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之CAR，其中該CAR包含選自由SEQ ID NO: 46至61、82至85、及205至220所組成之群組的胺基酸序列。

【請求項28】一種經單離淋巴球，其表現如請求項1至27中任一項所述之CAR。

【請求項29】如請求項28所述之經單離淋巴球，其中該淋巴球係T淋巴球。

【請求項30】如請求項28所述之經單離淋巴球，其中該淋巴球係自然殺手(NK)細胞。

【請求項31】一種經單離核酸分子，其編碼如請求項1至27中任一項所述之CAR。

【請求項32】一種載體，其包含如請求項31所述之核酸分子。

【請求項33】一種細胞，其表現如請求項31所述之核酸分子。

【請求項34】一種醫藥組成物，其包含有效量的如請求項28至30中任一項所述之淋巴球。

【請求項35】一種醫藥組成物，其包含有效量的如請求項28至30中任一項所述之淋巴球及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項36】如請求項1至27中任一項所述之CAR或如請求項34或35所述之醫藥組成物，其用於治療中。

【請求項37】如請求項1至27中任一項所述之CAR或如請求項34或35所述之醫藥組成物，其用於治療患有癌症之對象的方法中。

【請求項38】一種治療患有癌症之對象之方法，該方法包含：

向有需要之對象投予治療有效量的如請求項 28 至 30 中任一項所述之淋巴球，藉此該淋巴球在該對象中誘發癌細胞之殺滅。

【請求項39】如請求項38所述之方法、或如請求項37所述之用於方法中的CAR或醫藥組成物，其中該癌症係前列腺癌或表現雄性激素受體之乳癌。

【請求項40】一種靶向殺滅癌細胞之方法，該方法包含：

使該癌細胞接觸如請求項 28 至 30 中任一項所述之淋巴球，藉此該淋巴球誘發該癌細胞之殺滅。

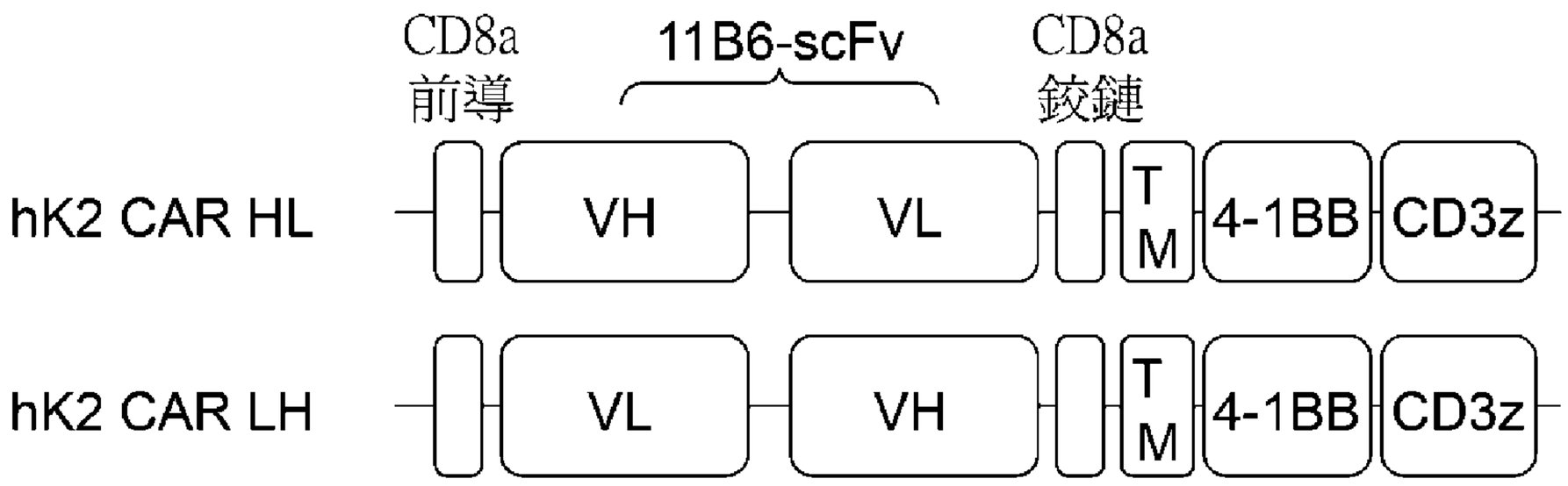
【請求項41】如請求項40所述之方法，其中該癌細胞係前列腺癌細胞或表現雄性激素受體之乳癌細胞。

【請求項42】一種檢測對象中癌症之存在的方法，其包含：

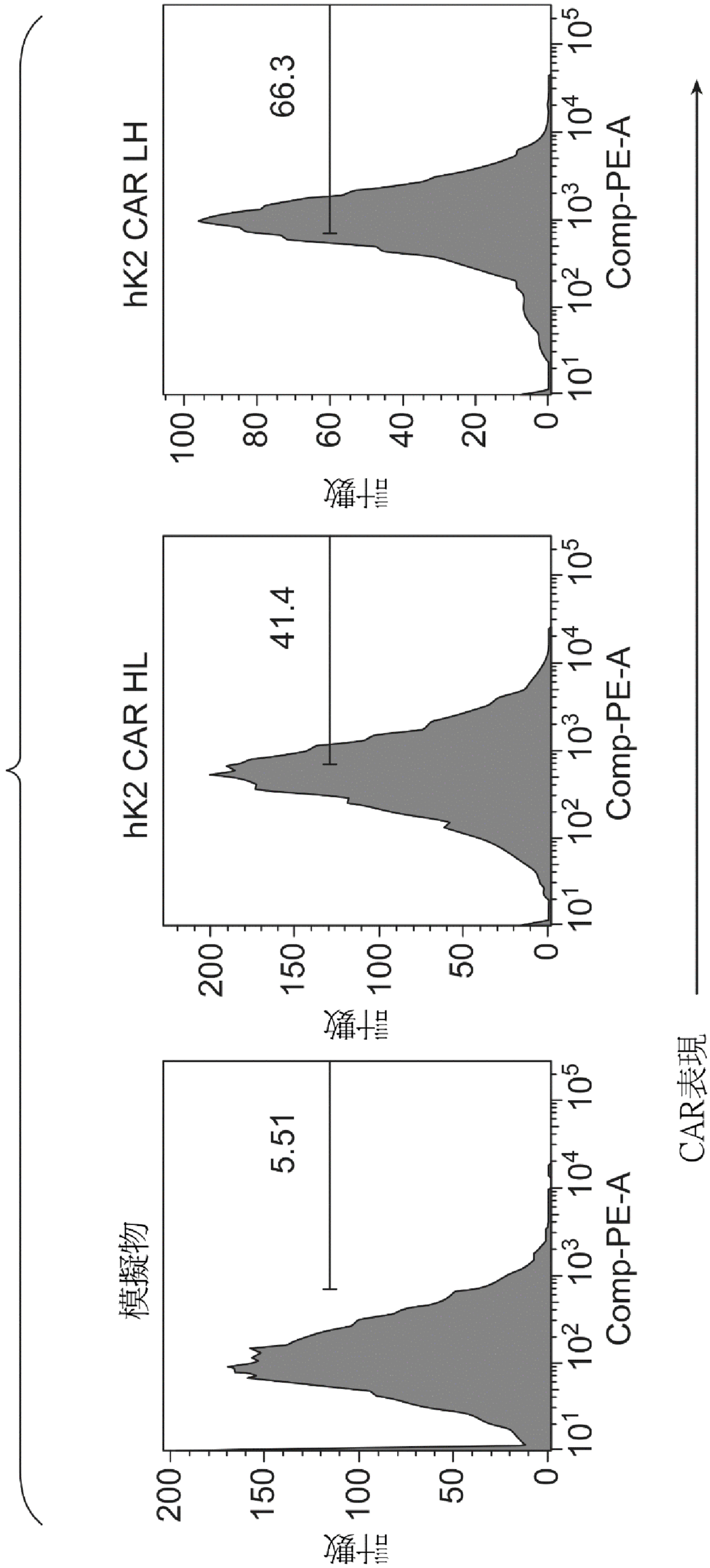
使獲自該對象之細胞樣本接觸如請求項 1 至 27 中任一項所述之 CAR，從而形成 CAR-細胞複合物；及

檢測該複合物，其中檢測到該複合物係代表該對象中存在癌症。

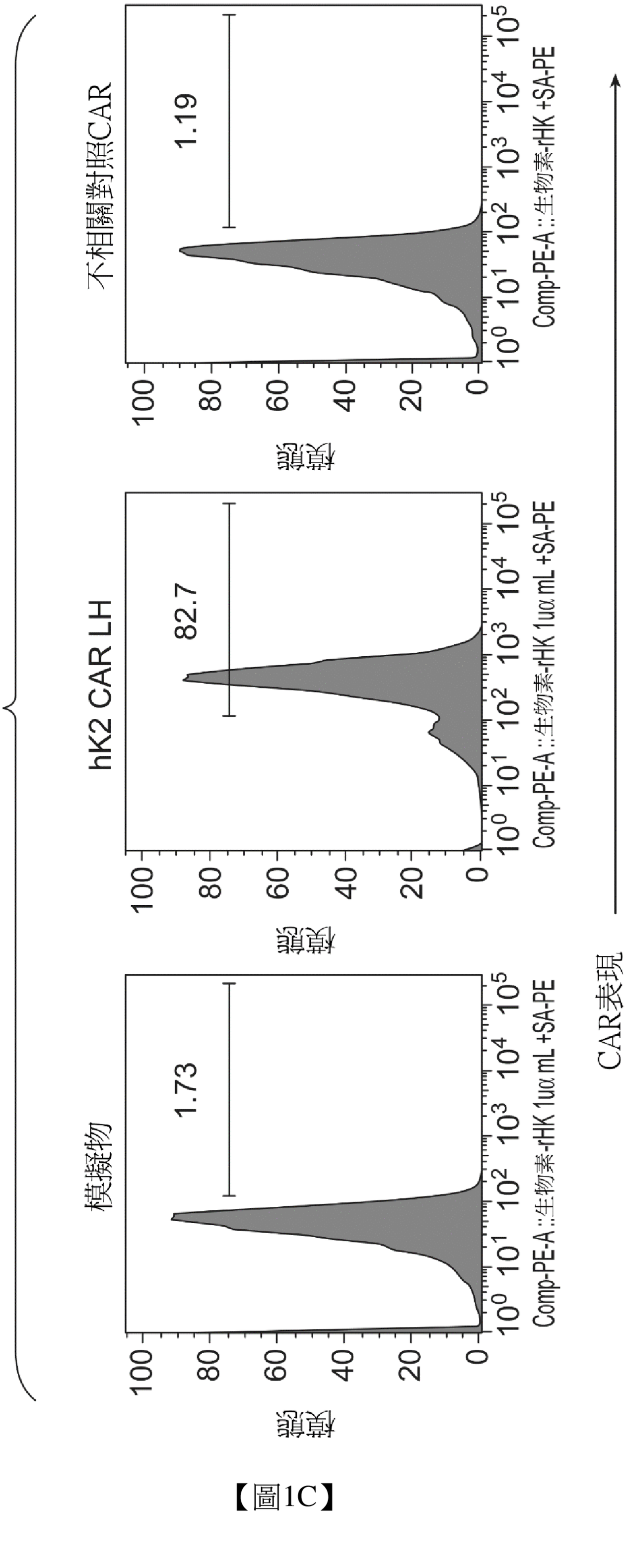
# 【發明圖式】


CD8a
前導
11B6-scFv
CD8a
鉸鏈
hK2 CAR HL
VH
VL
TM
4-1BB
CD3z
hK2 CAR LH
VL
VH
TM
4-1BB
CD3z

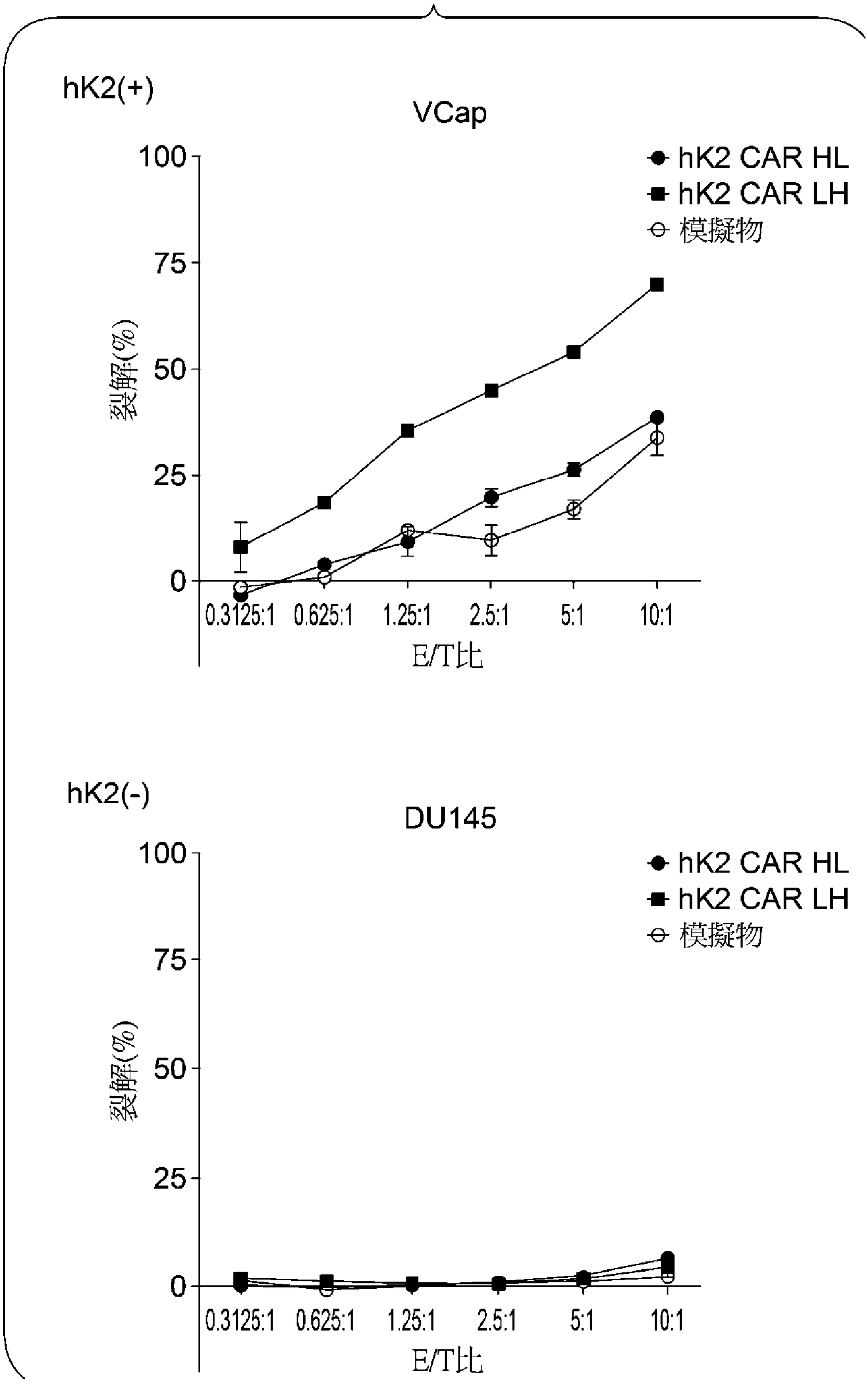
【圖1A】


模擬物
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
CAR表現
計數
Comp-PE-A
5.51
41.4
66.3
0
50
100
150
200
20
40
60
80
$10^1$
$10^2$
$10^3$
$10^4$
$10^5$

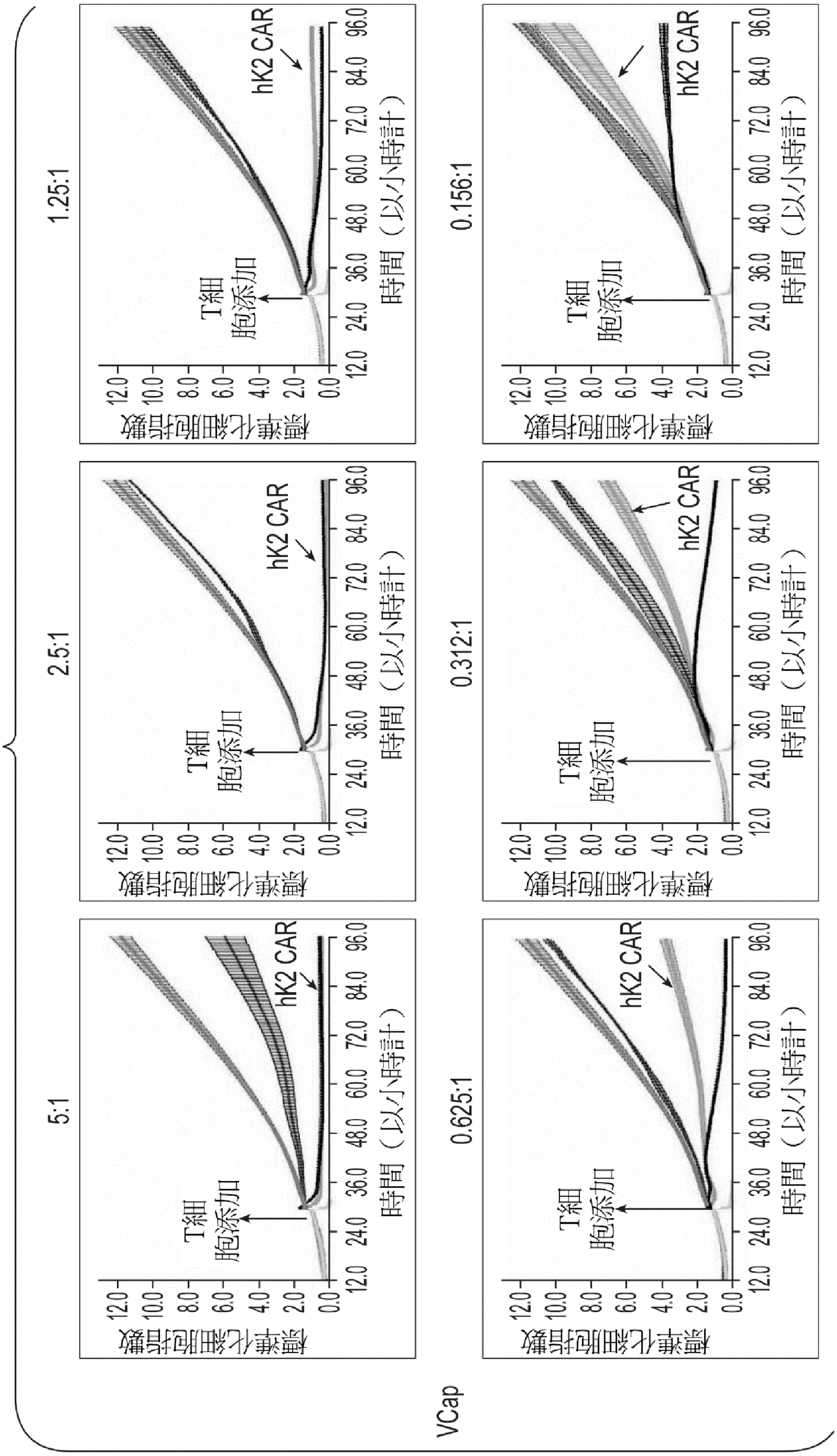
【圖1B】


不相關對照CAR
1.19
hK2 CAR LH
82.7
模擬物
1.73
計數
100
80
60
40
20
0
$10^0$ $10^1$ $10^2$ $10^3$ $10^4$ $10^5$
Comp-PE-A::生物素-rHK +SA-PE
CAR表現

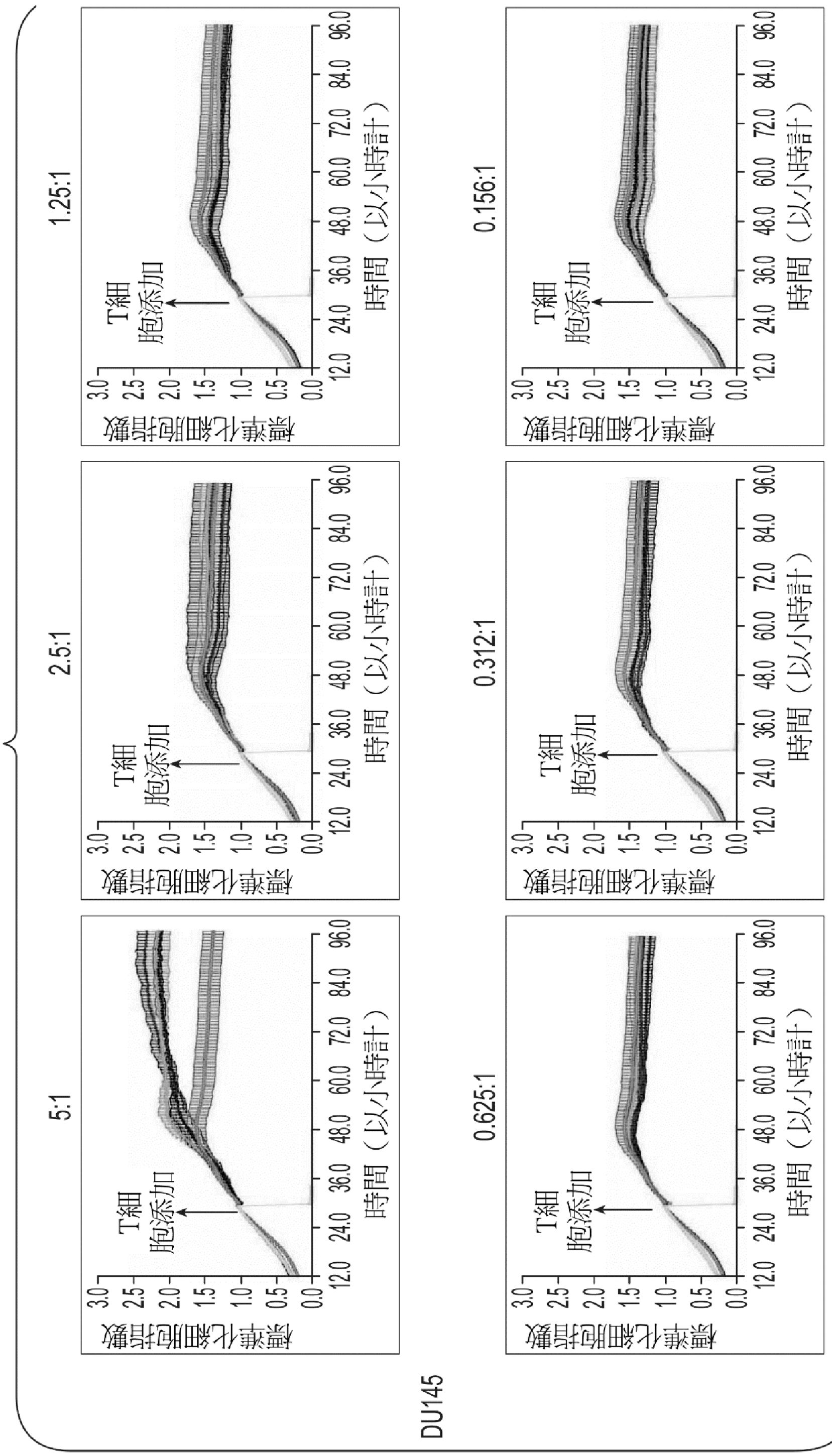
【圖1C】


hK2(+)
VCap
100
75
50
25
0
裂解(%)
0.3125:1
0.625:1
1.25:1
2.5:1
5:1
10:1
E/T比
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
模擬物
hK2(-)
DU145
100
75
50
25
0
裂解(%)
0.3125:1
0.625:1
1.25:1
2.5:1
5:1
10:1
E/T比
hK2 CAR HL
hK2 CAR LH
模擬物

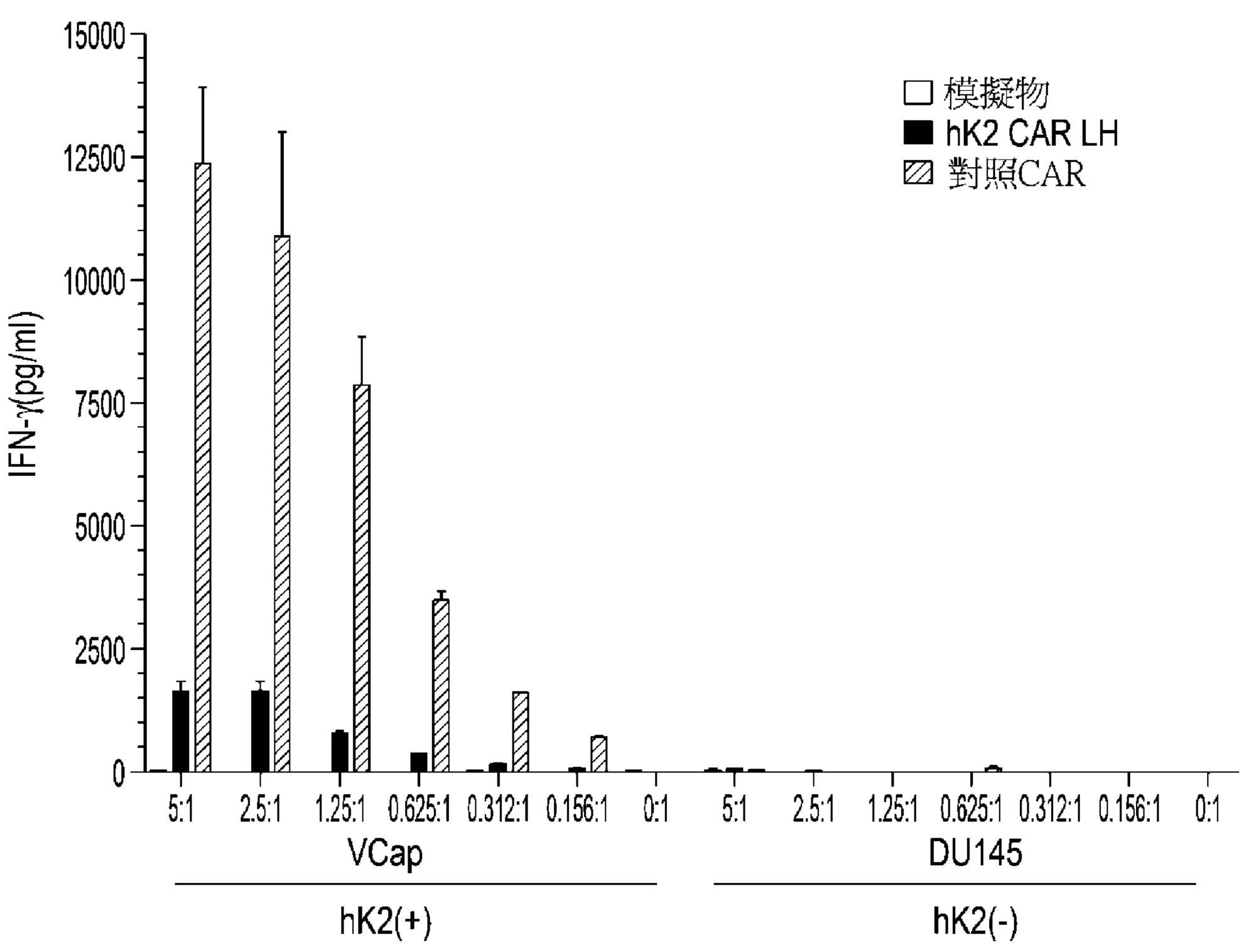
【圖2】


1.25:1
0.156:1
2.5:1
0.312:1
5:1
0.625:1
T細胞添加
hK2 CAR
時間（以小時計）
標準化細胞指數
12.0
24.0
36.0
48.0
60.0
72.0
84.0
96.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
VCap

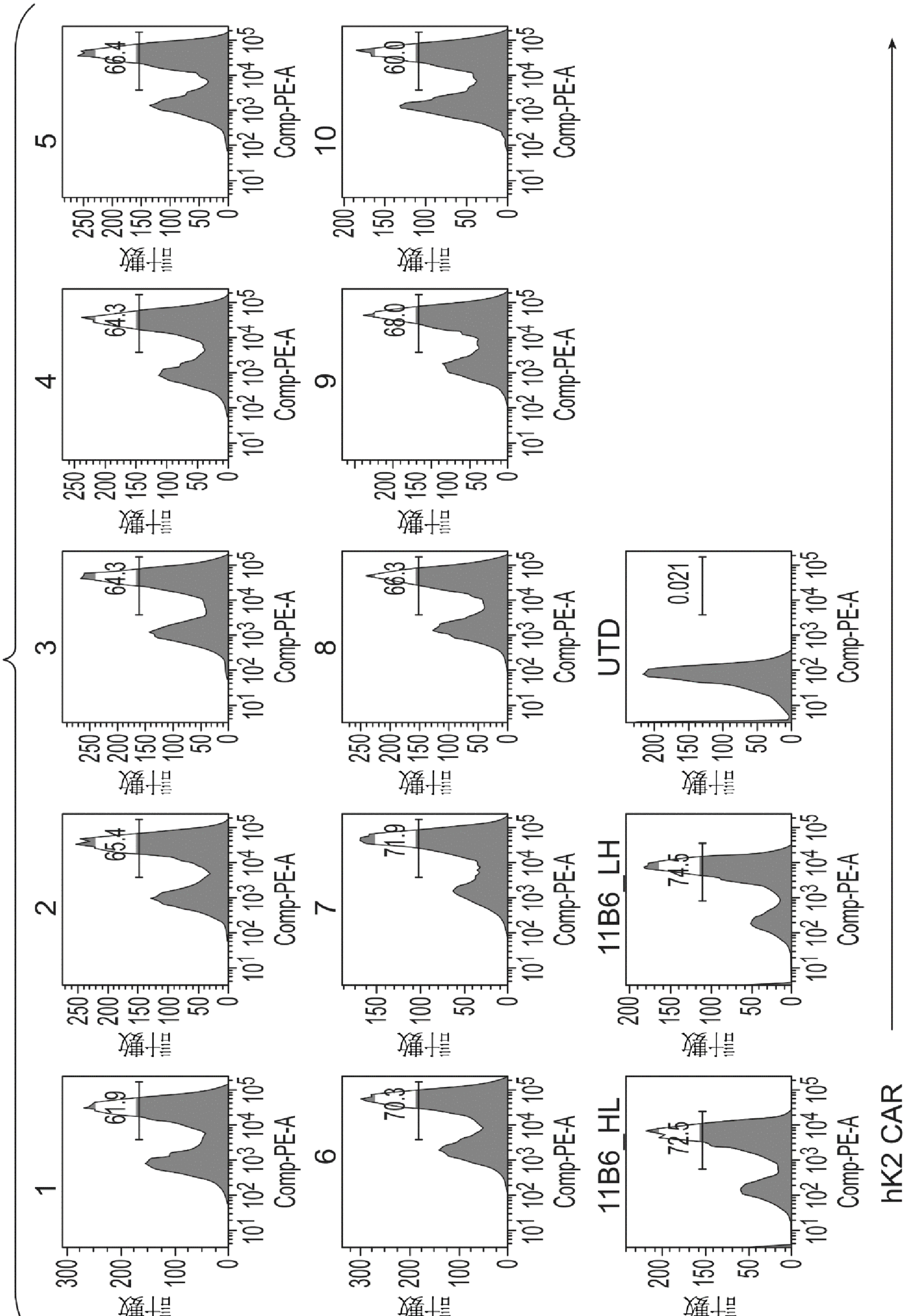
【圖3A】


1.25:1
0.156:1
2.5:1
0.312:1
5:1
0.625:1
T細胞添加
時間（以小時計）
標準化細胞計數
12.0
24.0
36.0
48.0
60.0
72.0
84.0
96.0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
DU145

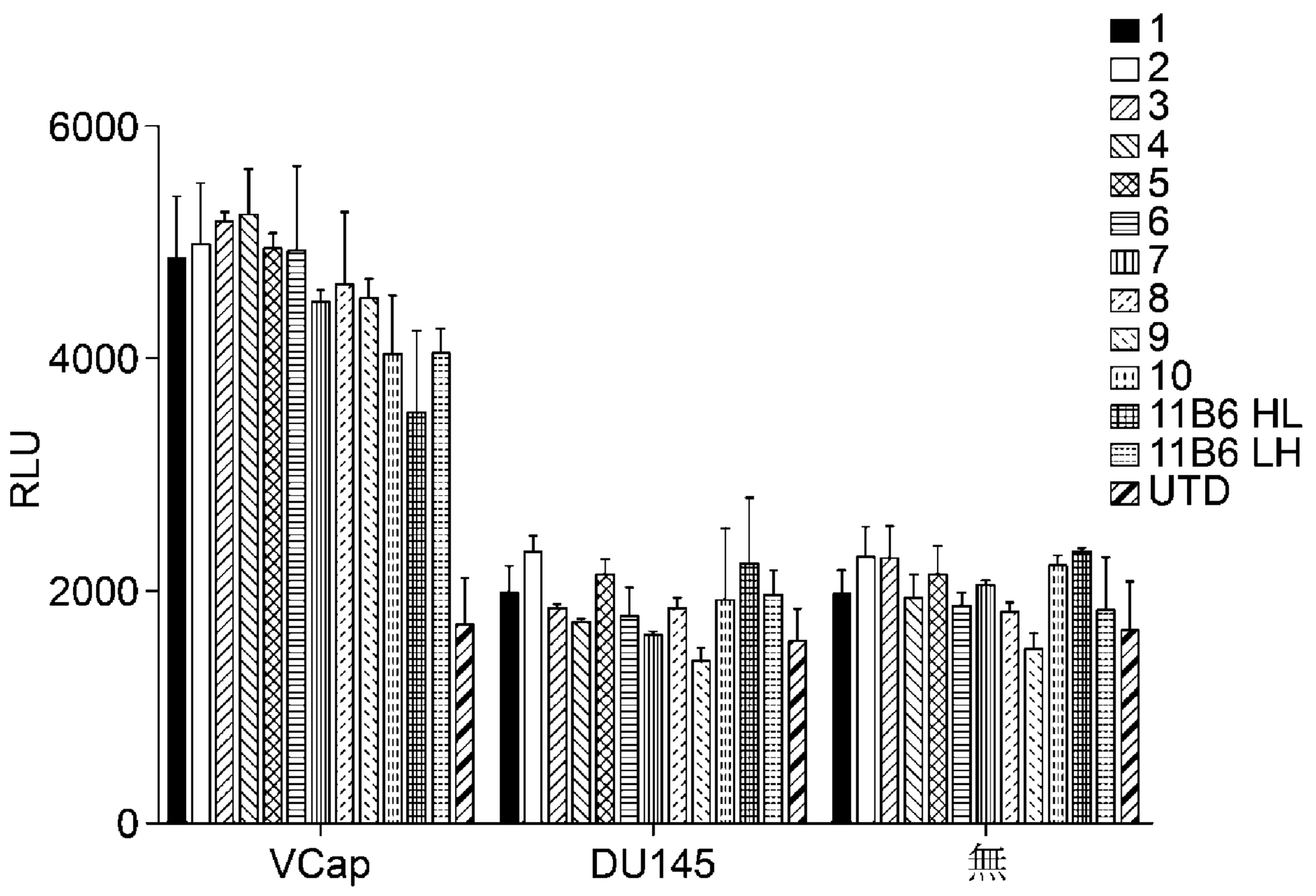
【圖3B】


15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ(pg/ml)
模擬物
hK2 CAR LH
對照CAR
5:1
2.5:1
1.25:1
0.625:1
0.312:1
0.156:1
0:1
VCap
DU145
hK2(+)
hK2(-)

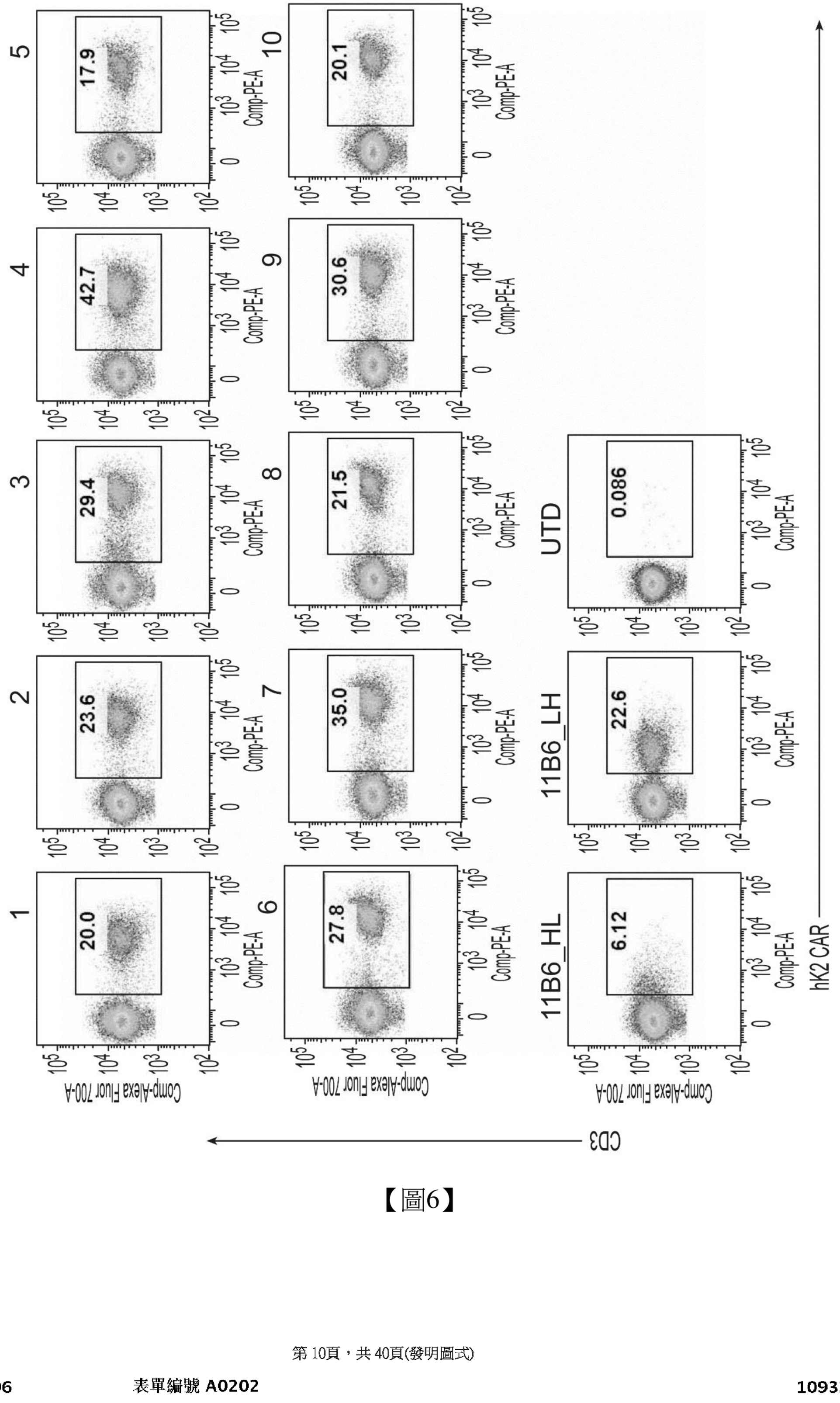
【圖4】


5
66.4
10
60.0
4
64.3
9
68.0
3
64.3
8
66.3
UTD
0.021
2
65.4
7
71.9
11B6_LH
74.5
1
61.9
6
70.3
11B6_HL
72.5
計數
Comp-PE-A
hK2 CAR

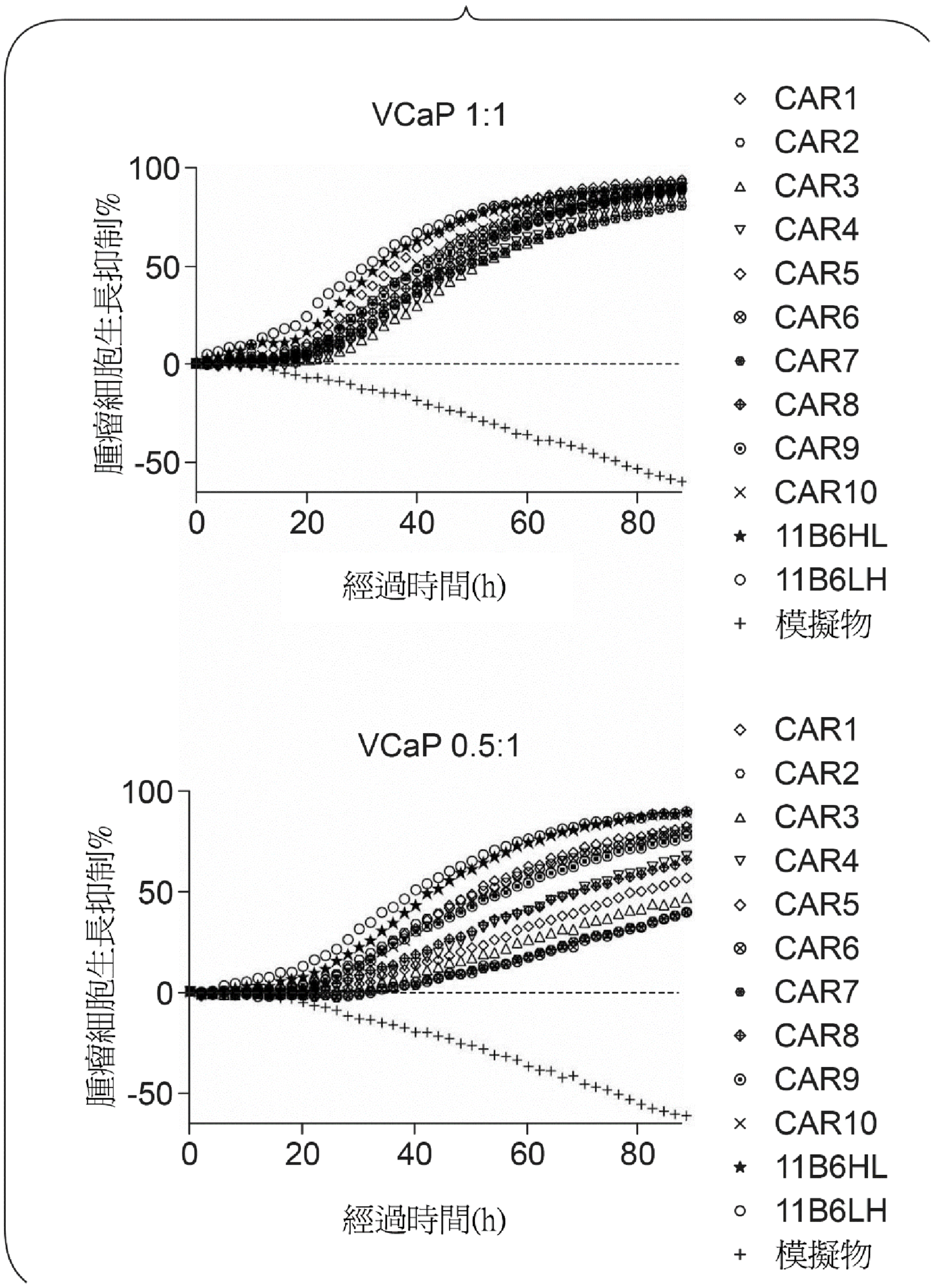
【圖5A】


6000
4000
2000
0
RLU
VCap
DU145
無
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 HL
11B6 LH
UTD

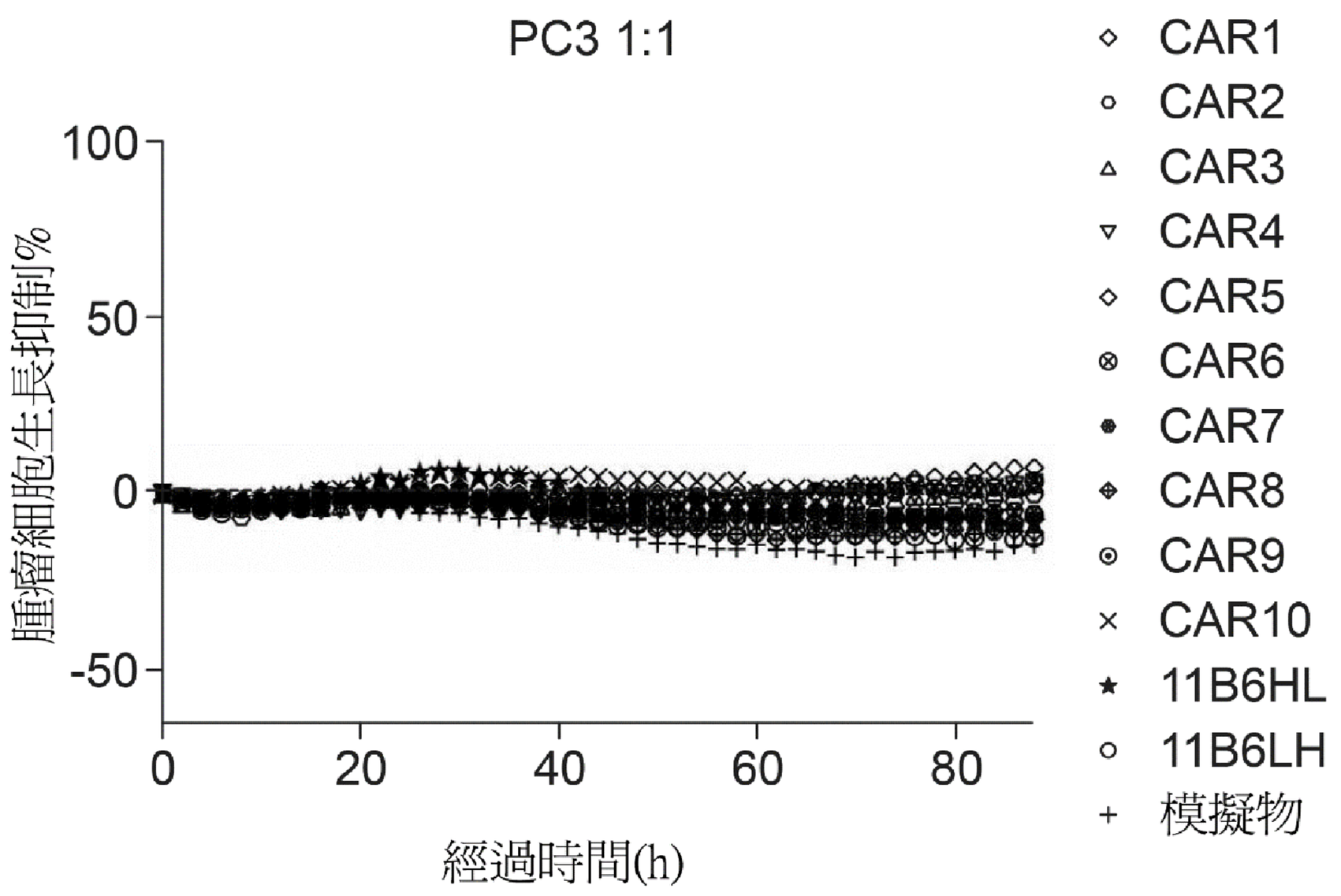
【圖5B】


1
20.0
2
23.6
3
29.4
4
42.7
5
17.9
6
27.8
7
35.0
8
21.5
9
30.6
10
20.1
UTD
0.086
11B6_HL
6.12
11B6_LH
22.6
Comp-PE-A
Comp-Alexa Fluor 700-A
hK2 CAR
CD3

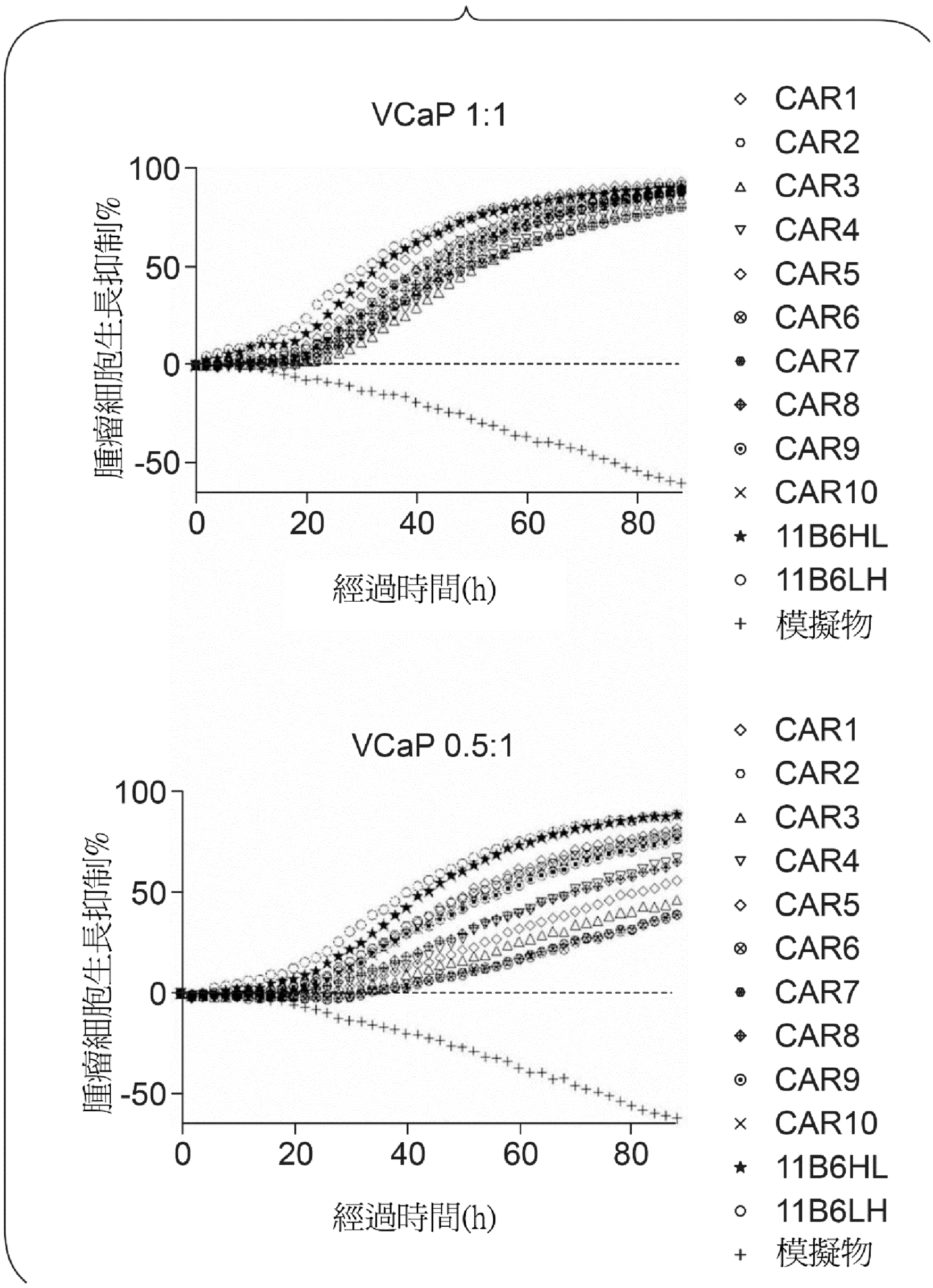
【圖6】


VCaP 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物
VCaP 0.5:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

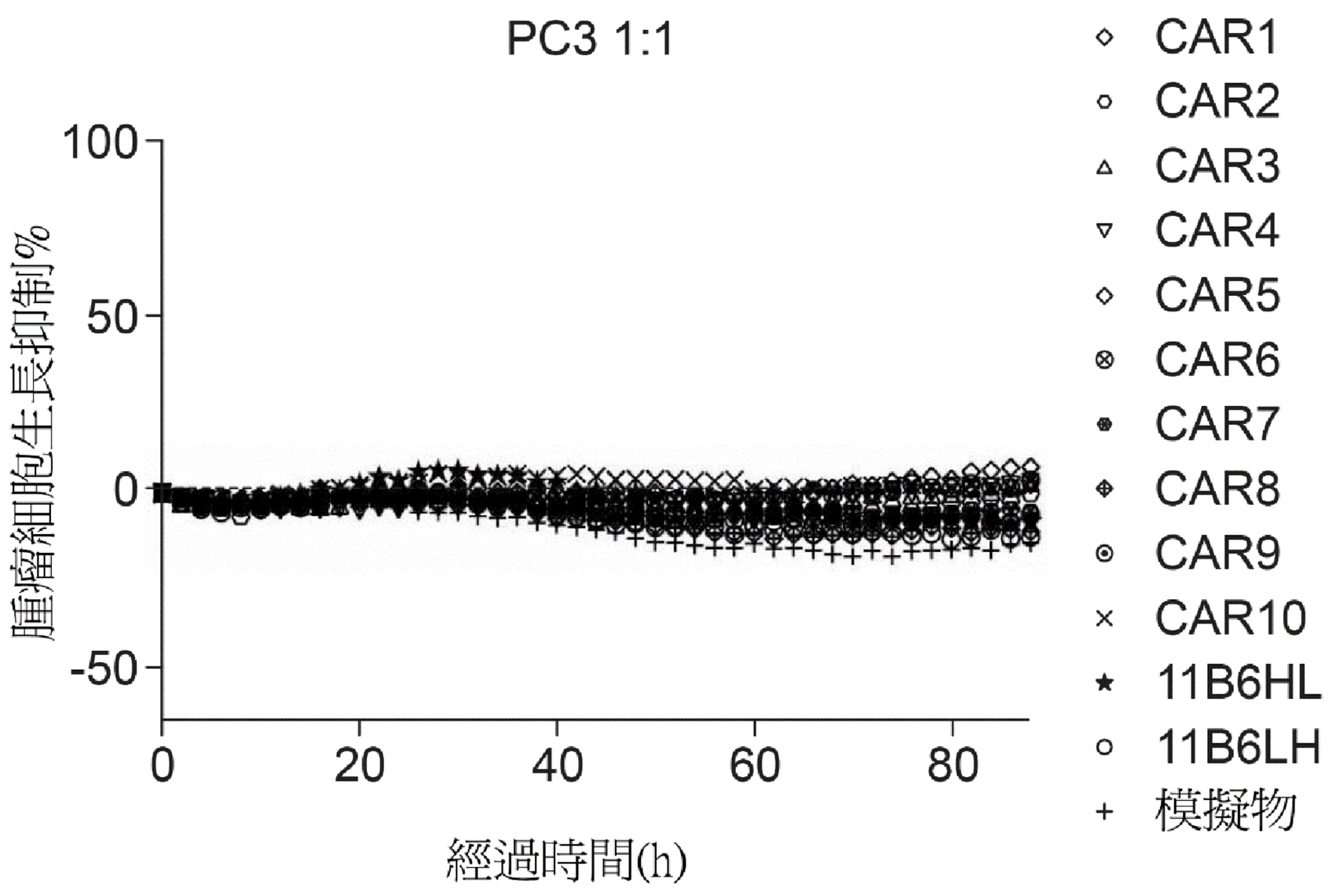
【圖7A】


PC3 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

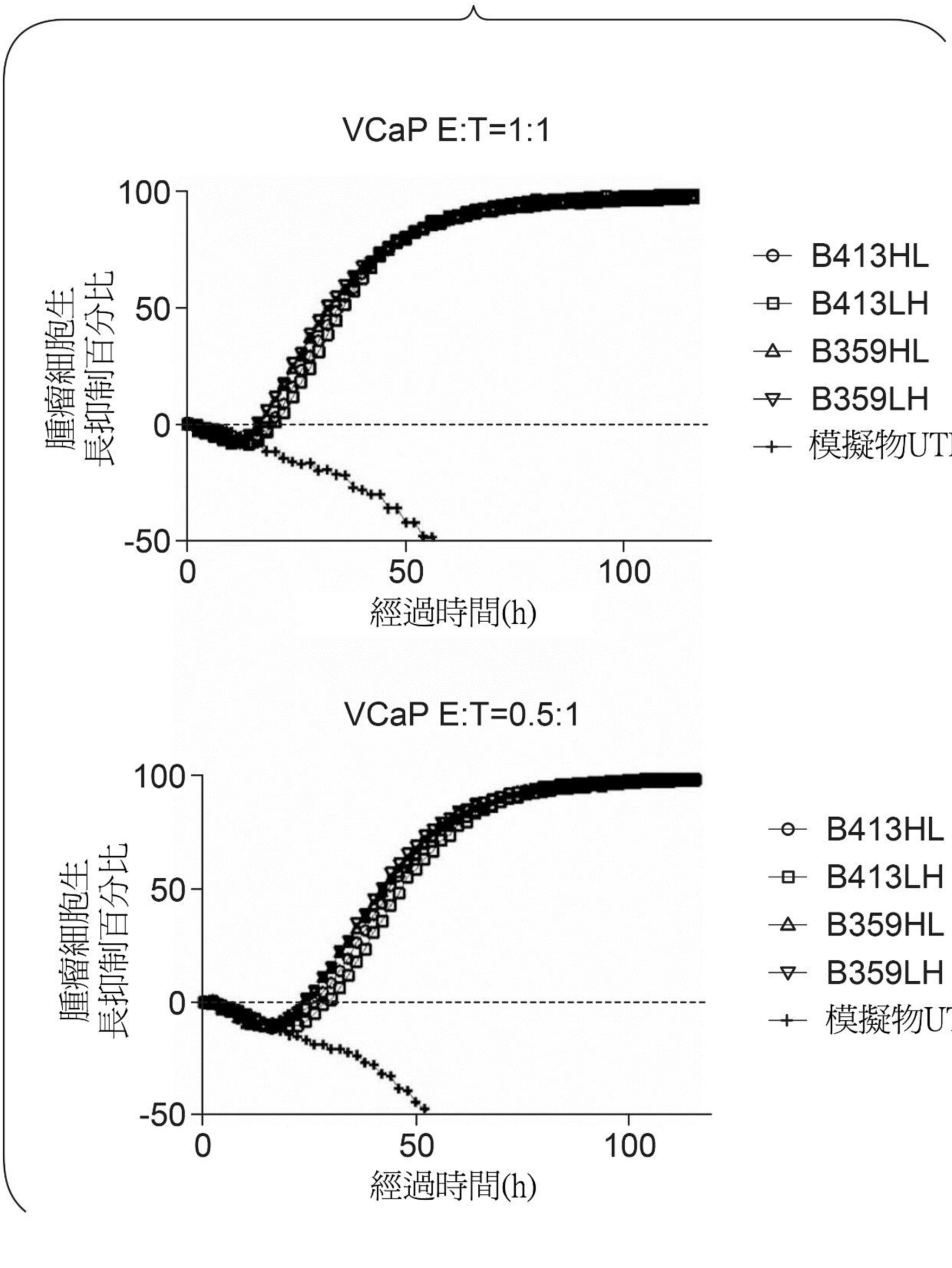
【圖7B】


VCaP 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物
VCaP 0.5:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

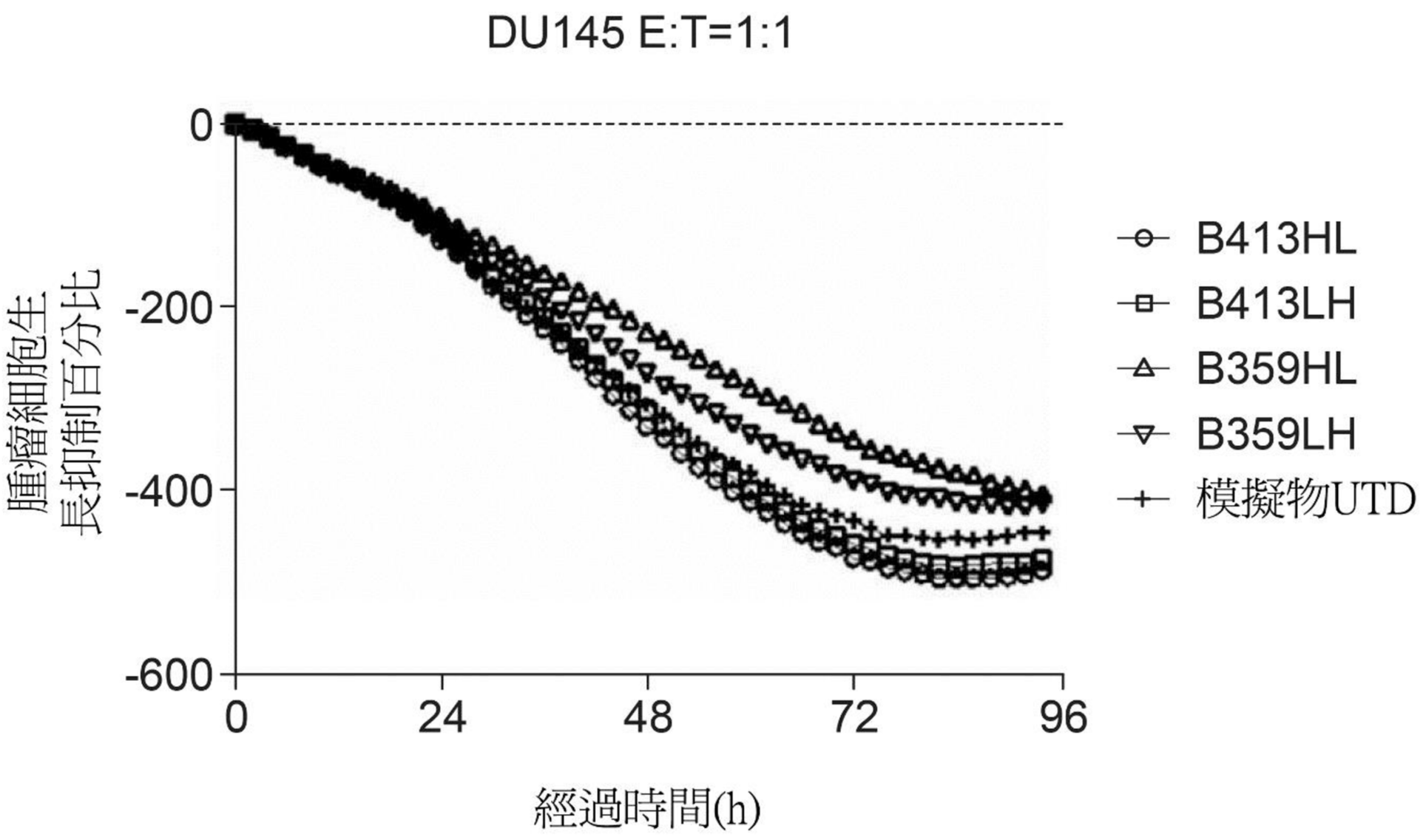
【圖7C】


PC3 1:1
腫瘤細胞生長抑制%
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
經過時間(h)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
模擬物

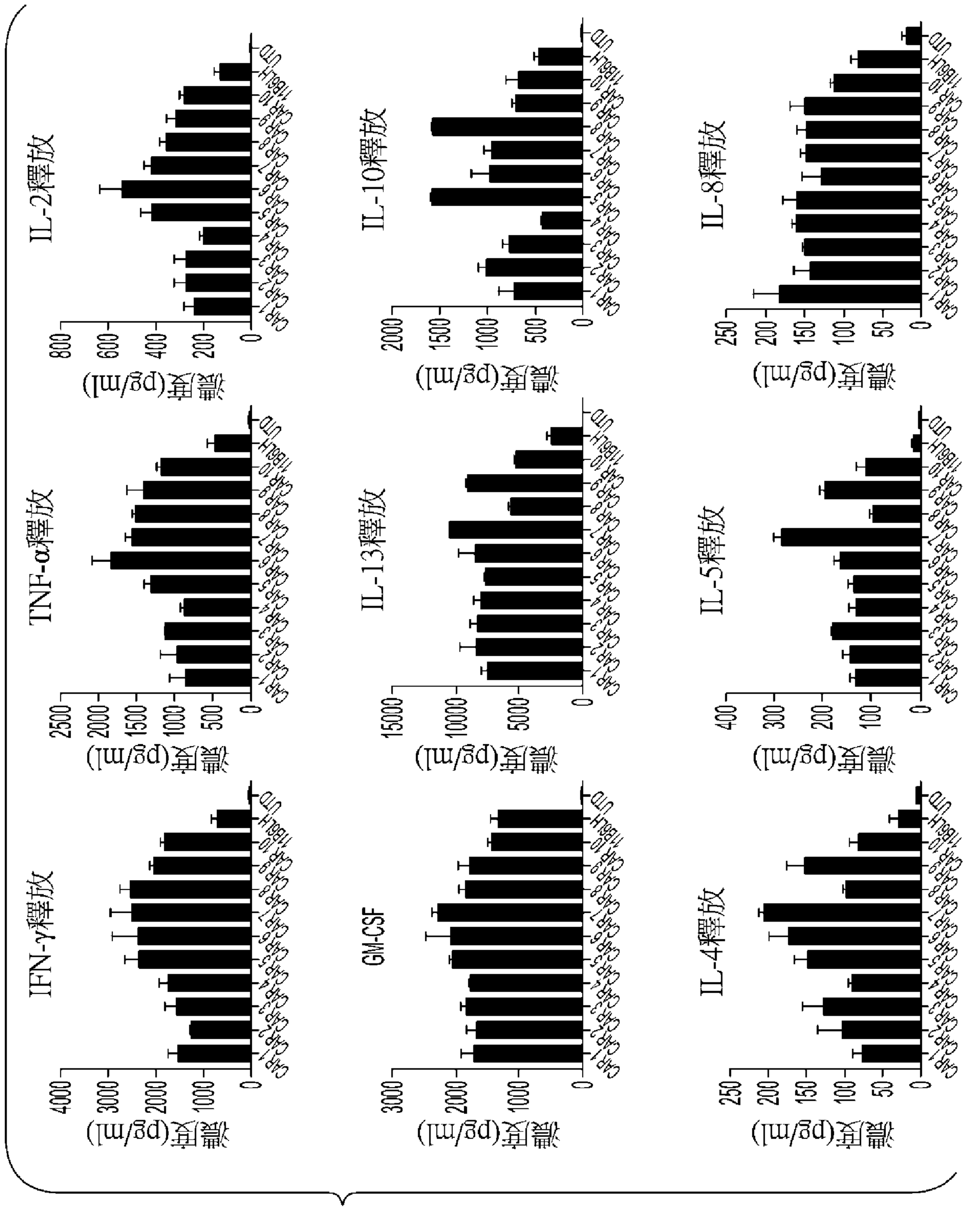
【圖7D】


VCaP E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD
VCaP E:T=0.5:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

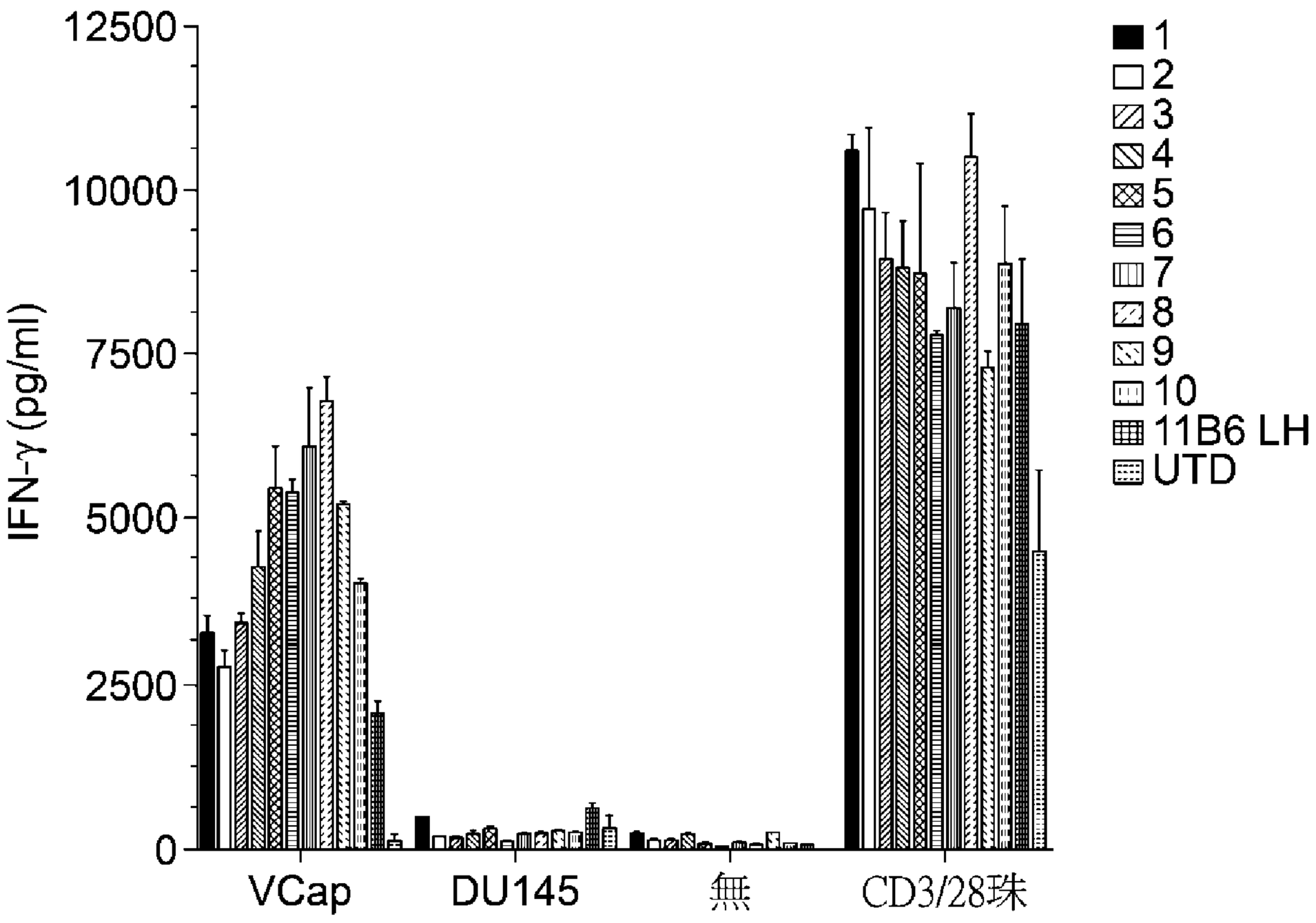
【圖7E】


DU145 E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

【圖7F】


IL-2釋放
濃度(pg/ml)
IL-10釋放
濃度(pg/ml)
IL-8釋放
濃度(pg/ml)
TNF-α釋放
濃度(pg/ml)
IL-13釋放
濃度(pg/ml)
IL-5釋放
濃度(pg/ml)
IFN-γ釋放
濃度(pg/ml)
GM-CSF
濃度(pg/ml)
IL-4釋放
濃度(pg/ml)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
4/1BBζH
UTD

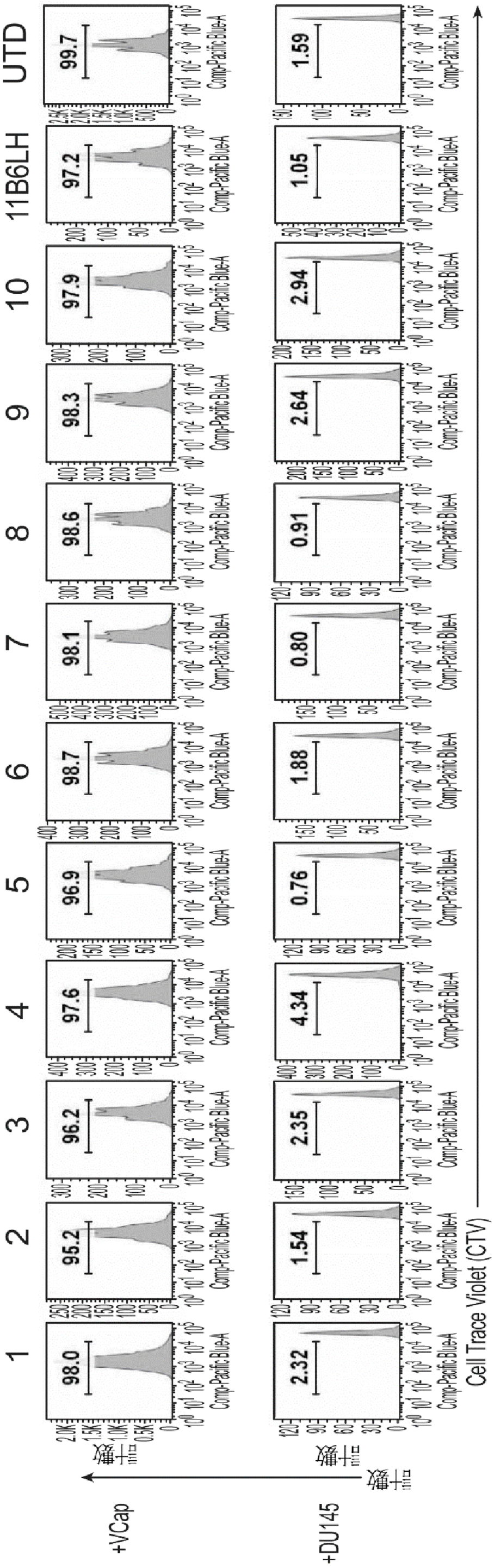
【圖8】


12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ (pg/ml)
VCap
DU145
無
CD3/28珠
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

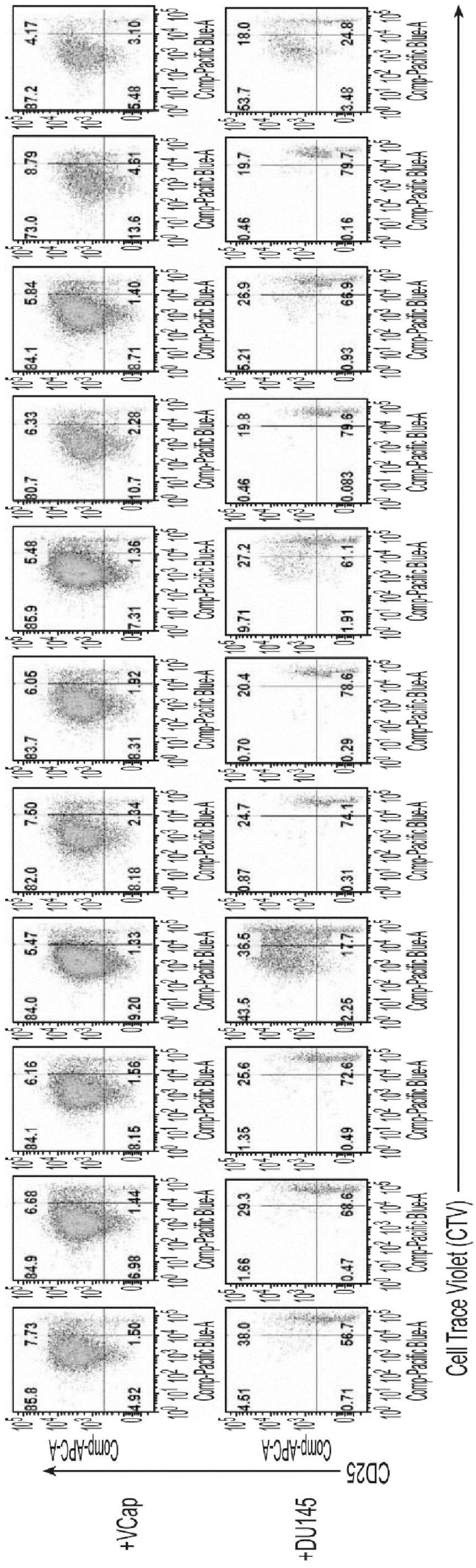
【圖9】

10
11B6LH
UTD
9
8
7
6
5
4
3
2
1
91.3
93.9
1.55
96.1
94.7
96.2
95.5
92.5
96.5
95.4
94.7
94.4
2.19
70.9
1.68
9.40
1.30
15.6
1.39
1.57
55.7
1.94
2.47
5.50
Comp-Pacific Blue-A
計數
Cell Trace Violet (CTV)
+VCap
+DU145

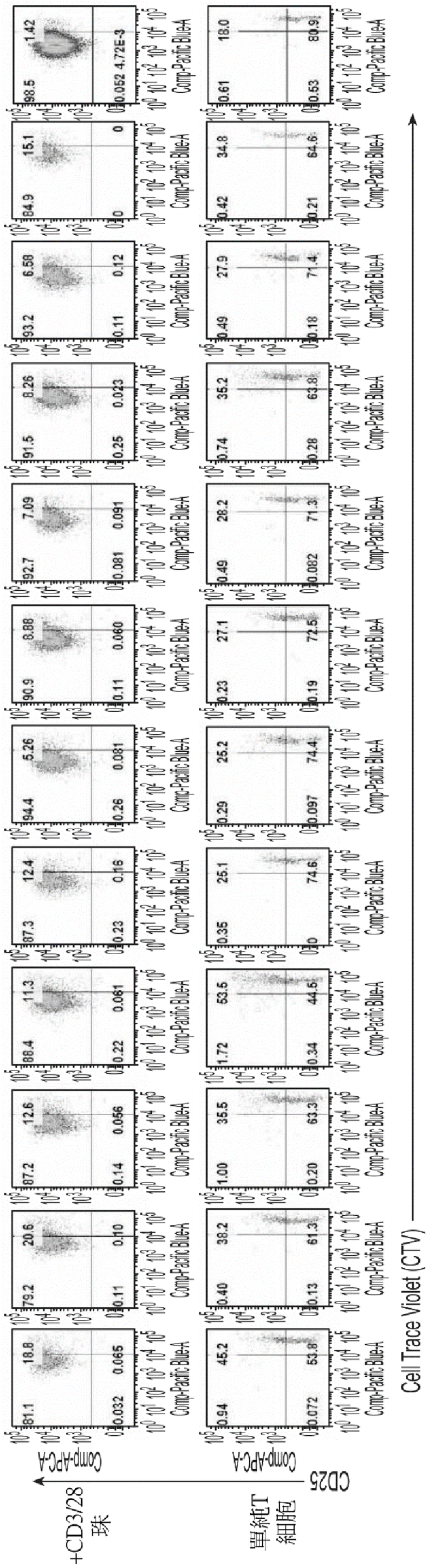
【圖10A】


UTD
11B6LH
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
99.7
97.2
97.9
98.3
98.6
98.1
98.7
96.9
97.6
96.2
95.2
98.0
1.59
1.05
2.94
2.64
0.91
0.80
1.88
0.76
4.34
2.35
1.54
2.32
Comp-Pacific Blue-A
Cell Trace Violet (CTV)
計數
+VCap
+DU145

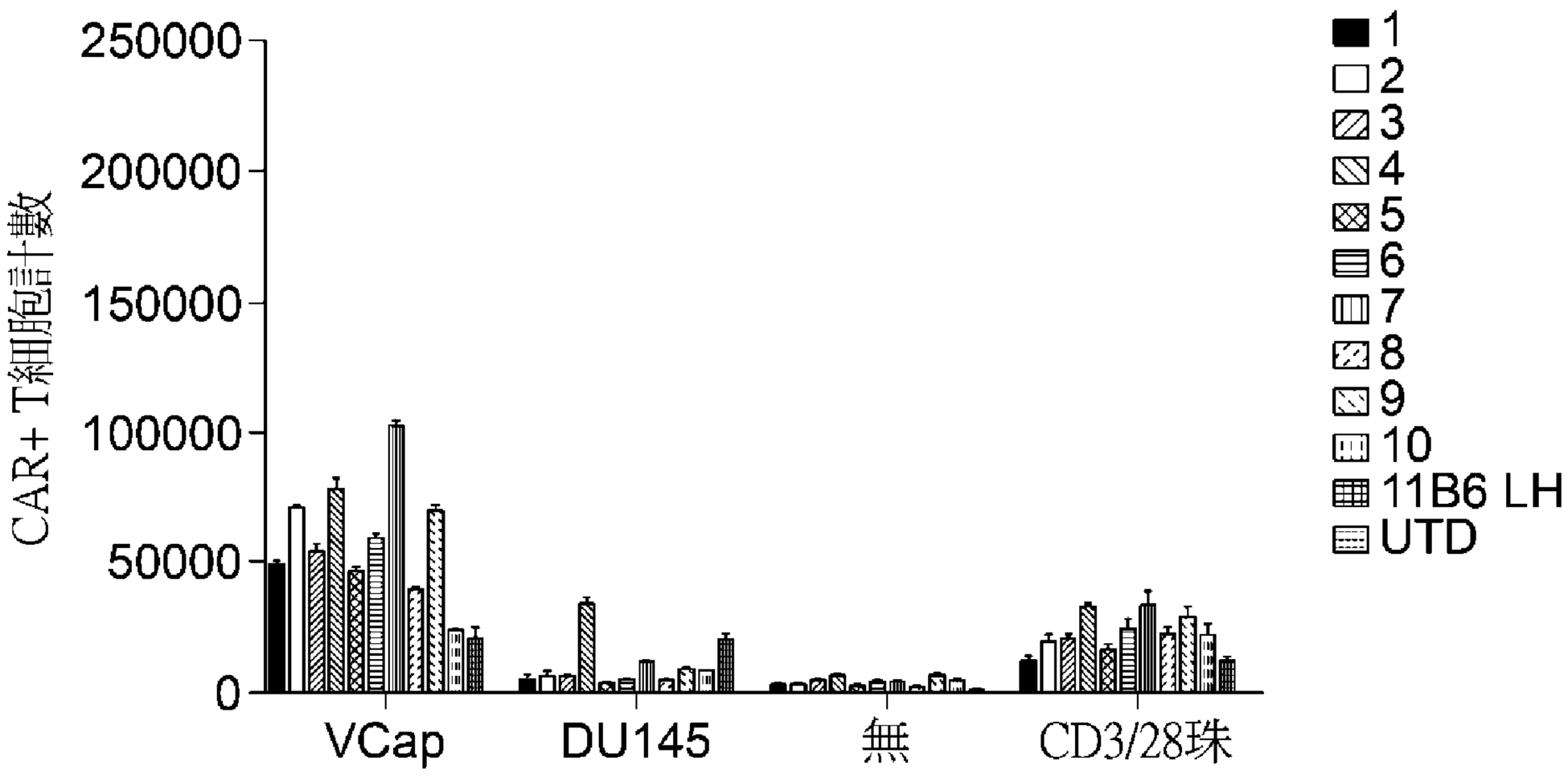
【圖10B】


+VCap
+DU145
CD25
Violet (CTV)
Cell Trace
Comp-APC-A
Comp-Pacific Blue-A

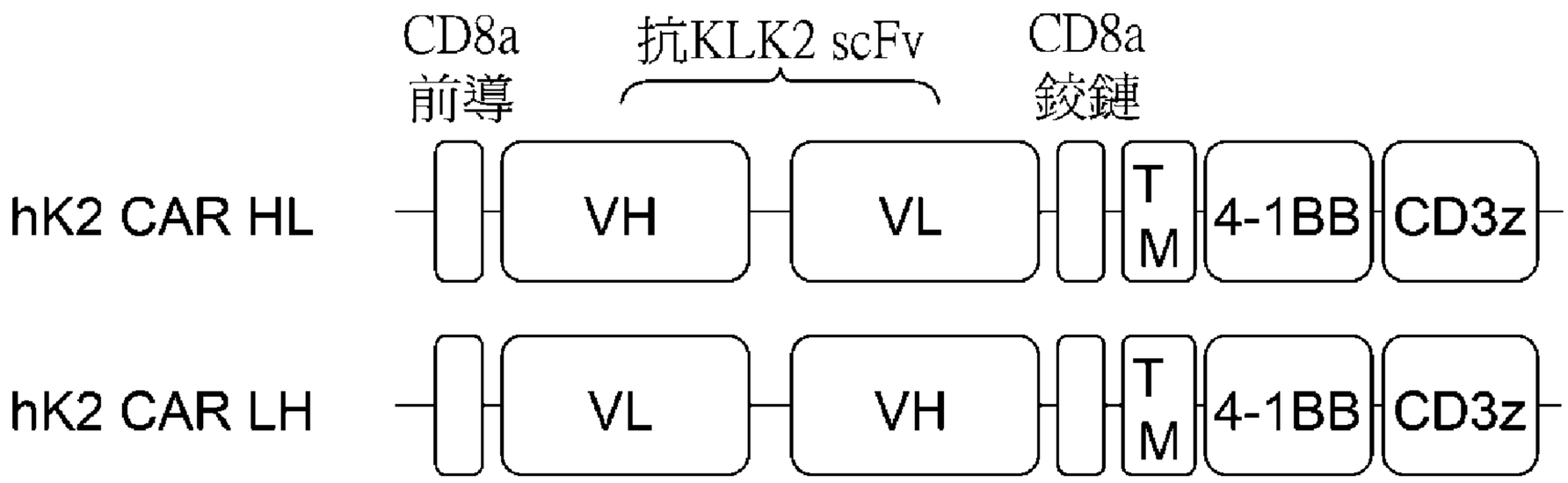
【圖10C】


Comp-Pacific Blue-A
Comp-APC-A
CD25
Cell Trace Violet (CTV)
+CD3/28
珠
單純T
細胞

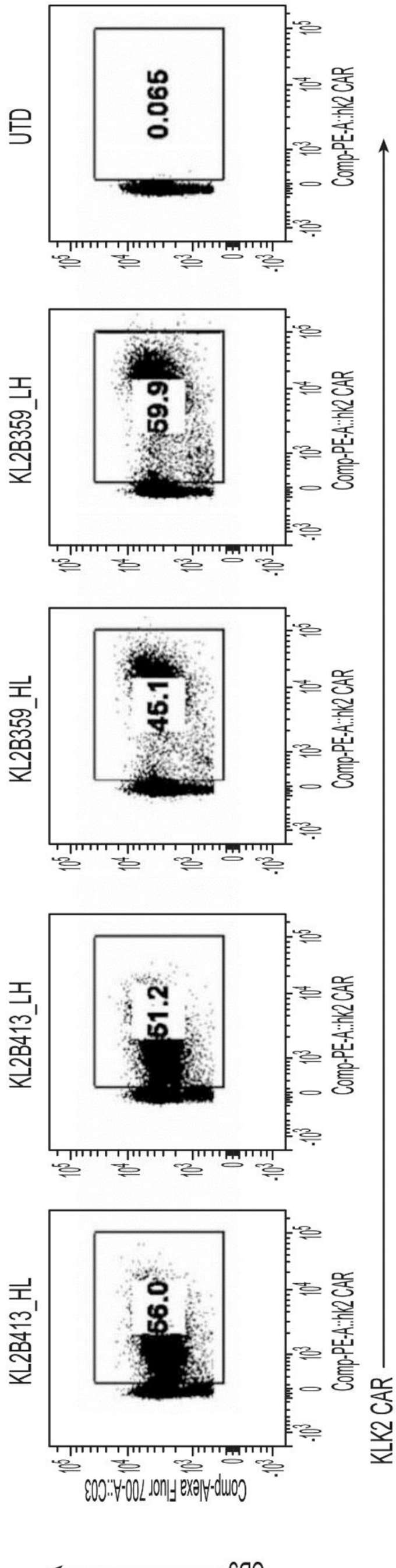
【圖10D】


250000
200000
150000
100000
50000
0
CAR+ T細胞計數
VCap
DU145
無
CD3/28珠
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

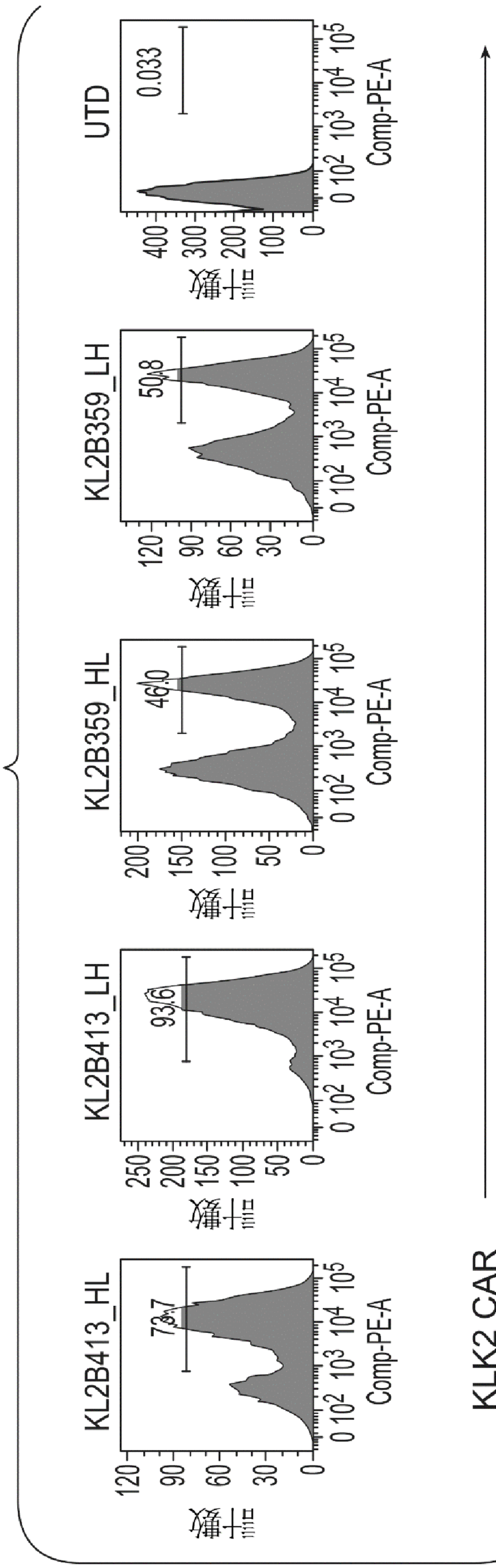
【圖10E】


CD8a
前導
抗KLK2 scFv
CD8a
鉸鏈
hK2 CAR HL
VH
VL
TM
4-1BB
CD3z
hK2 CAR LH
VL
VH
TM
4-1BB
CD3z

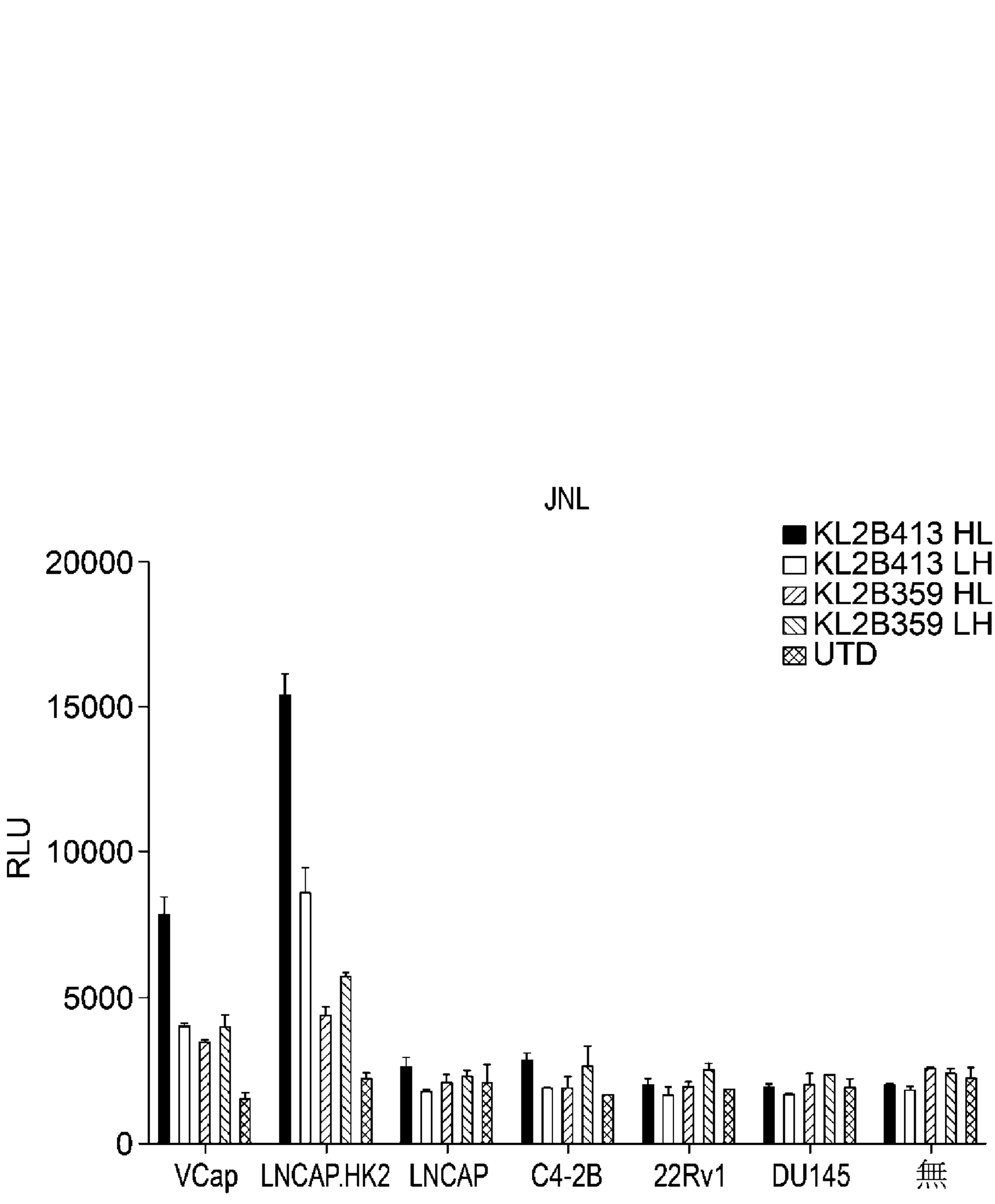
【圖11A】


UTD
0.065
KL2B359_HL
45.1
KL2B359_LH
59.9
KL2B413_HL
56.0
KL2B413_LH
51.2
Comp-PE-A::hk2 CAR
KLK2 CAR
Comp-Alexa Fluor 700-A::CD3
CD3

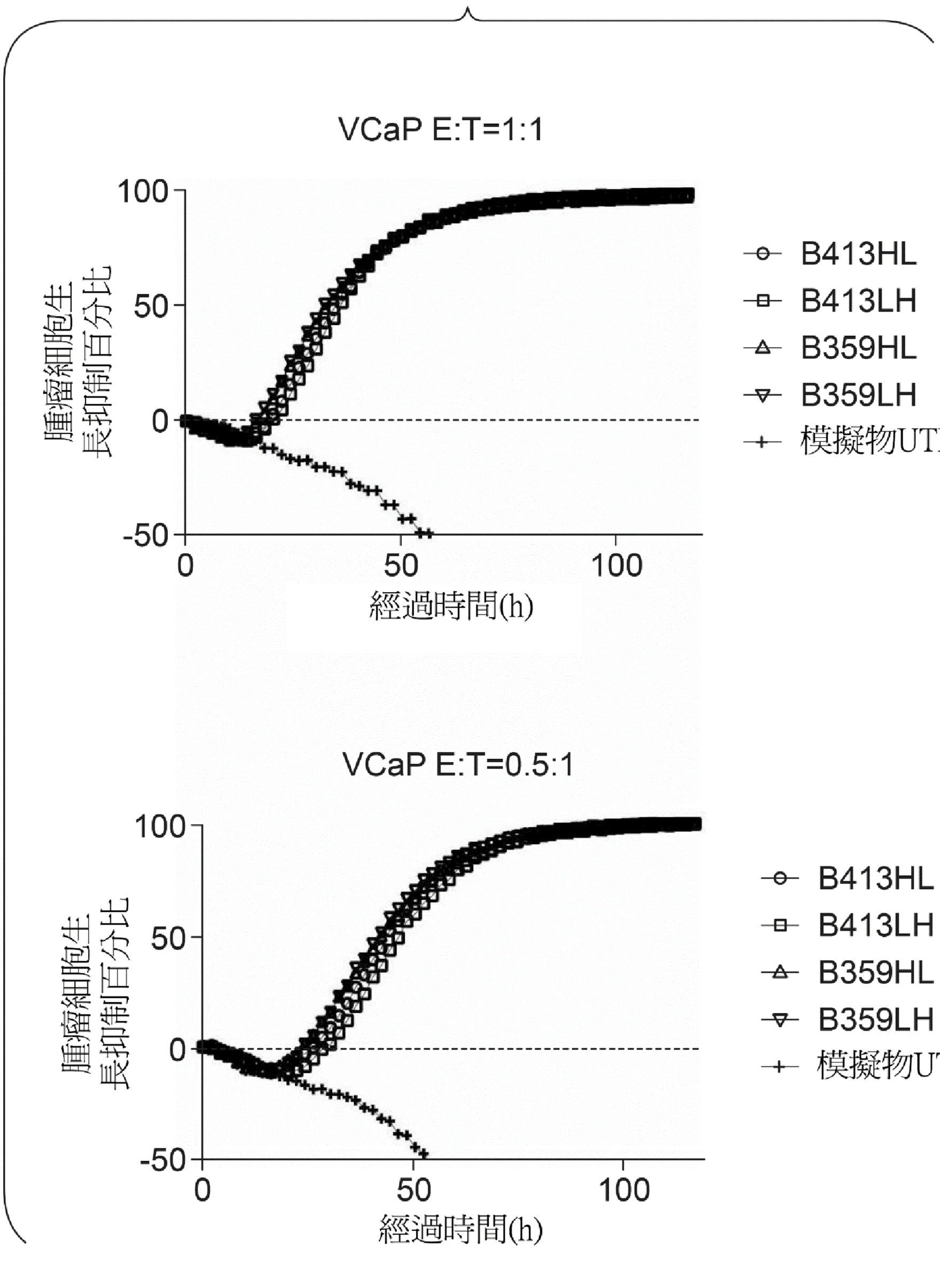
【圖11B】


UTD
0.033
KL2B359_HL
46.0
KL2B359_LH
50.8
KL2B413_HL
73.7
KL2B413_LH
93.6
計數
Comp-PE-A
KLK2 CAR

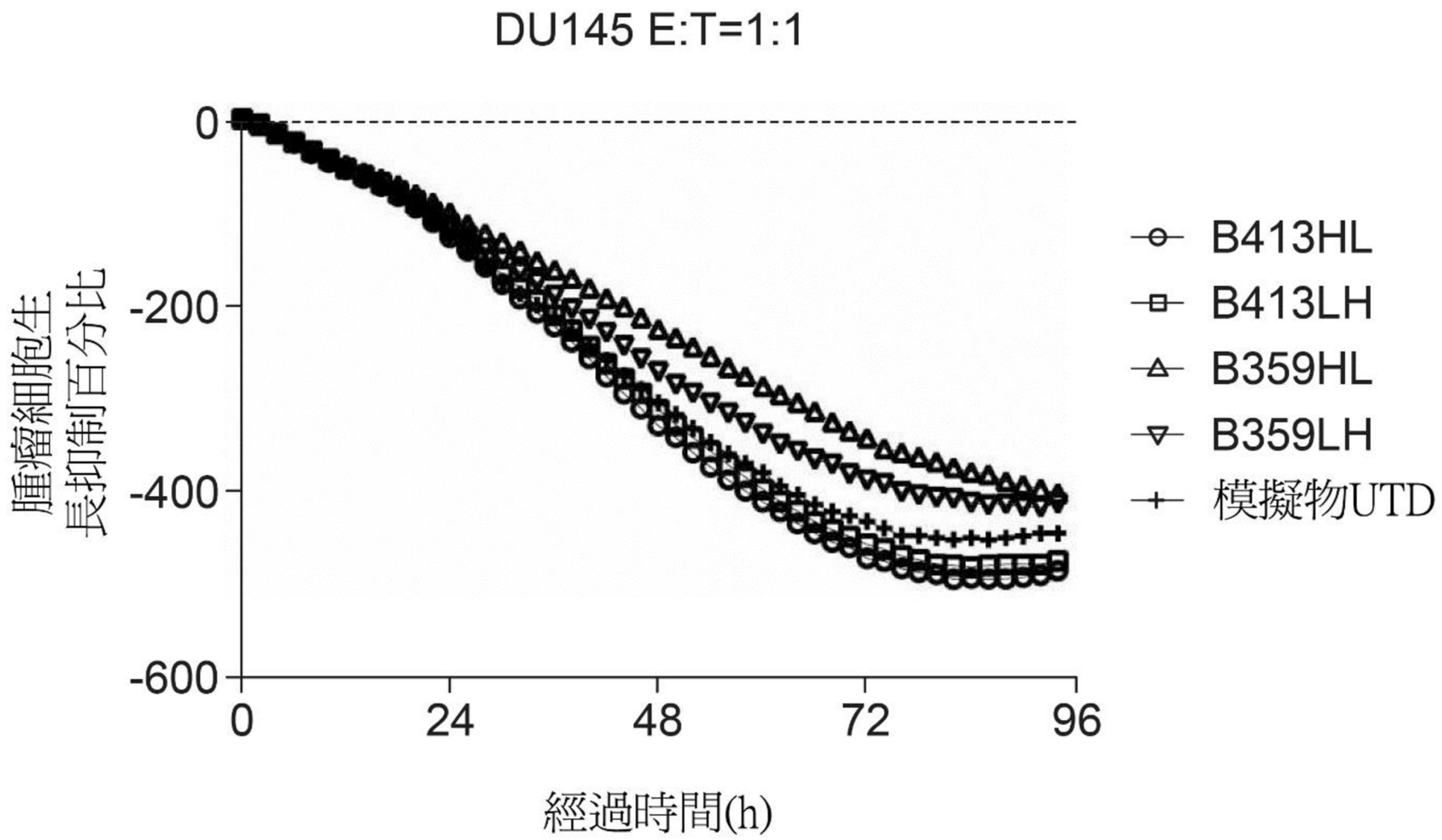
【圖12A】


JNL
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
RLU
20000
15000
10000
5000
0
VCap
LNCAP.HK2
LNCAP
C4-2B
22Rv1
DU145
無

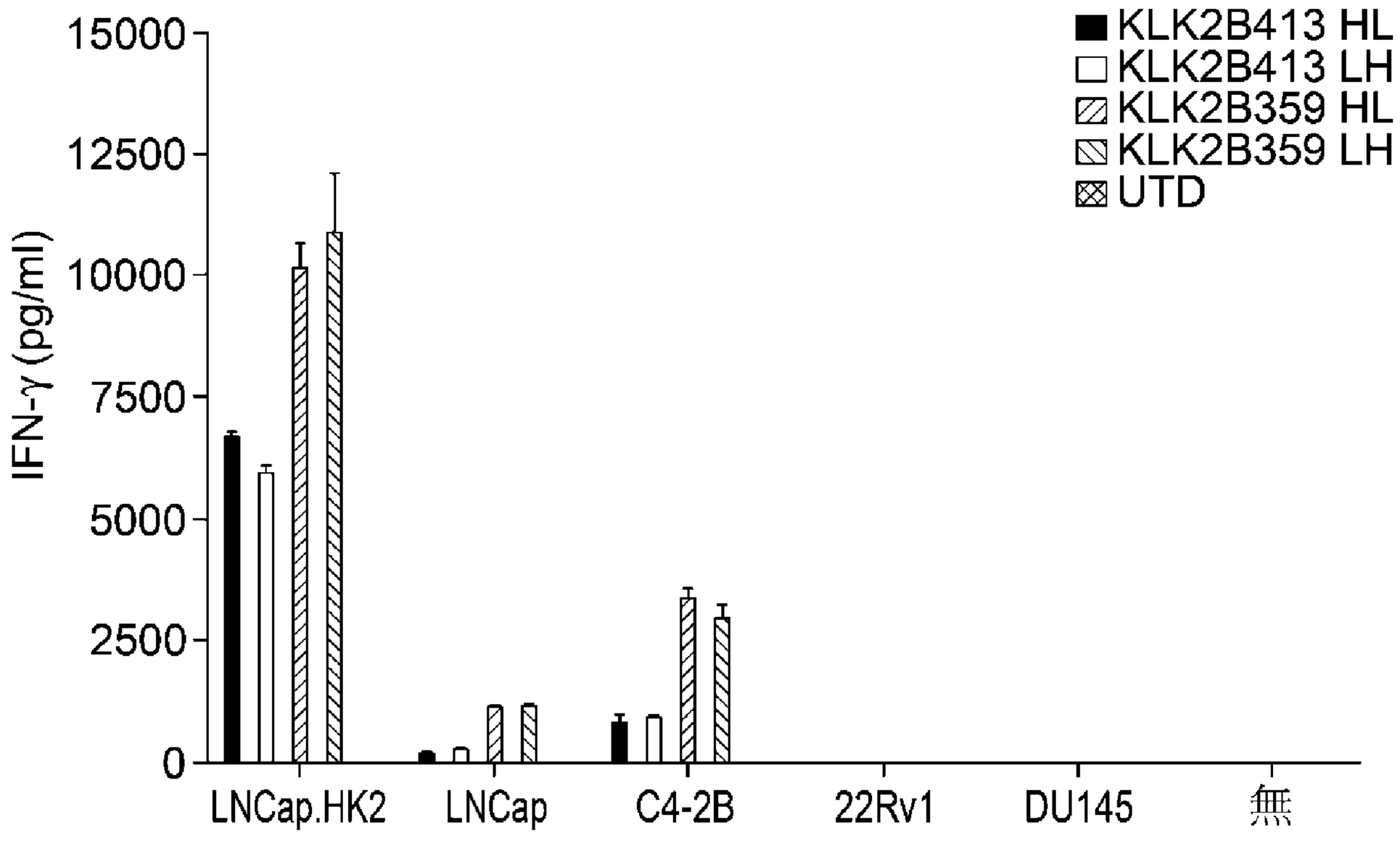
【圖12B】


VCaP E:T=1:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD
VCaP E:T=0.5:1
腫瘤細胞生長抑制百分比
100
50
0
-50
0
50
100
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

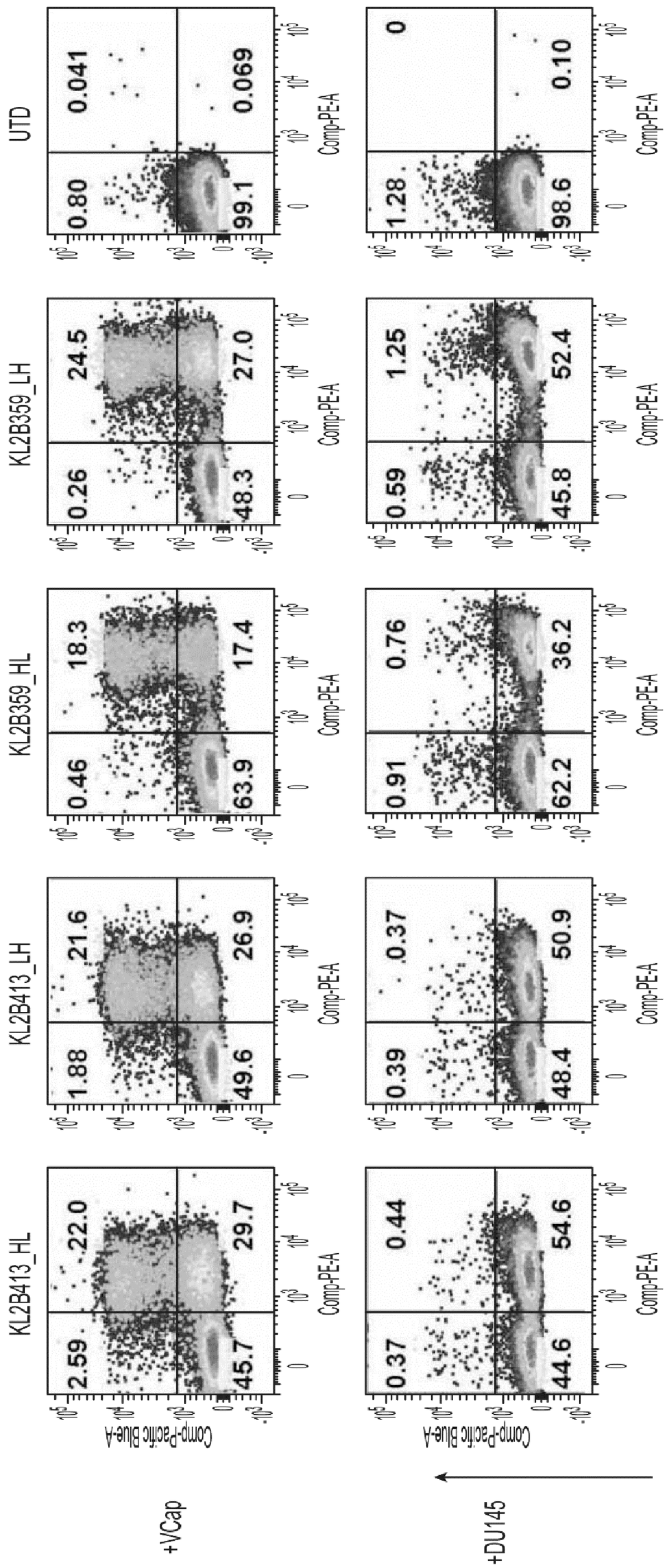
【圖13A】


DU145 E:T=1:1
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
腫瘤細胞生長抑制百分比
經過時間(h)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
模擬物UTD

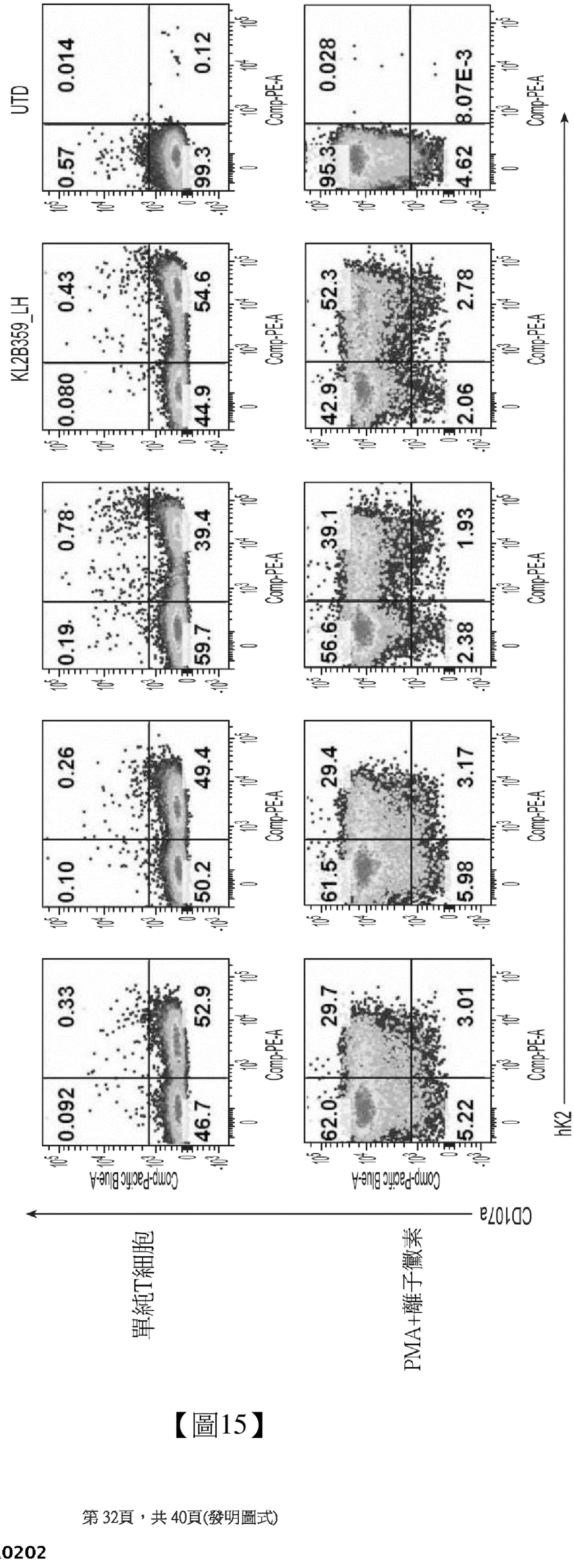
【圖13B】


15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
IFN-γ (pg/ml)
KLK2B413 HL
KLK2B413 LH
KLK2B359 HL
KLK2B359 LH
UTD
LNCap.HK2
LNCap
C4-2B
22Rv1
DU145
無

【圖14】

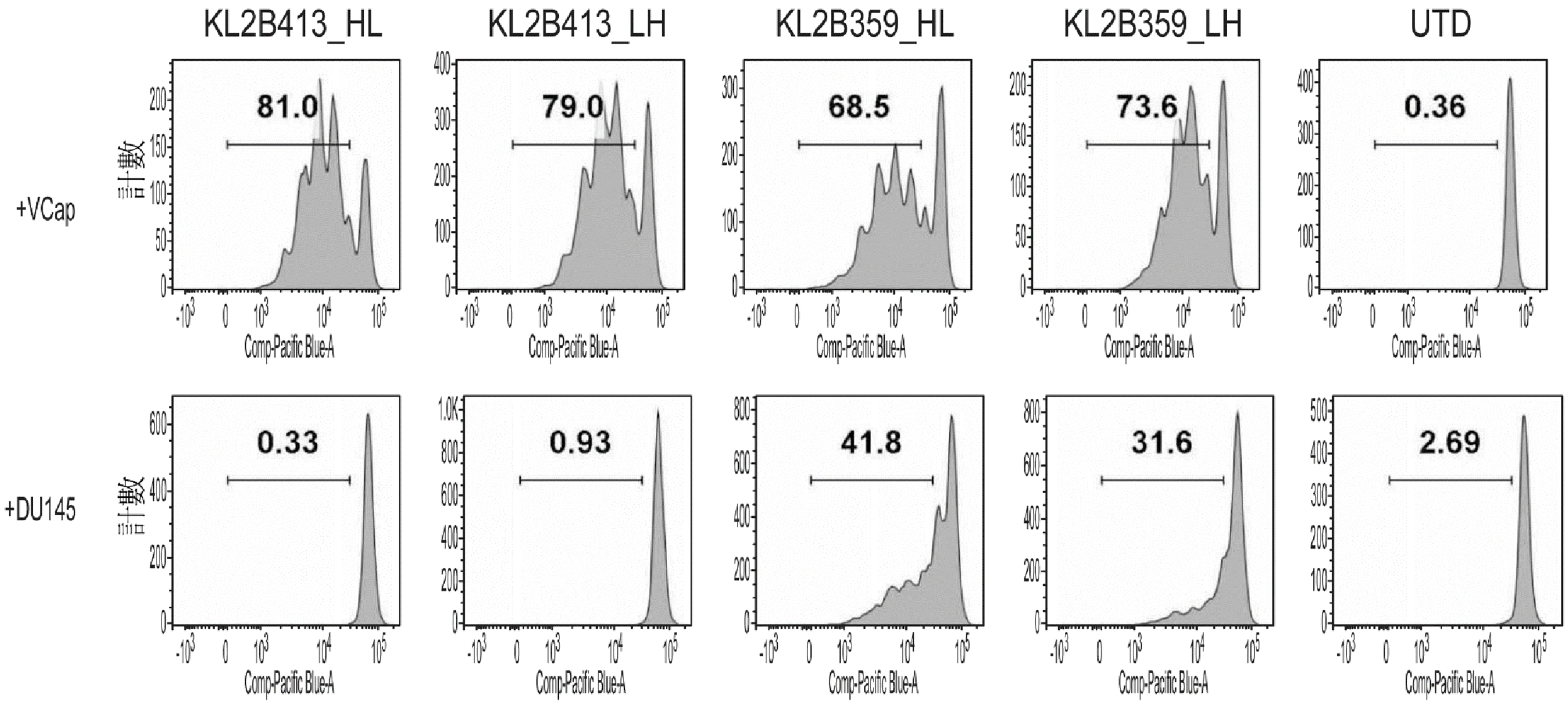

UTD
0.80
0.041
99.1
0.069
1.28
0
98.6
0.10
KL2B359_HL
0.46
18.3
63.9
17.4
0.91
0.76
62.2
36.2
KL2B359_LH
0.26
24.5
48.3
27.0
0.59
1.25
45.8
52.4
KL2B413_HL
2.59
22.0
45.7
29.7
0.37
0.44
44.6
54.6
KL2B413_LH
1.88
21.6
49.6
26.9
0.39
0.37
48.4
50.9
Comp-PE-A
Comp-Pacific Blue-A
+VCap
+DU145

接下頁

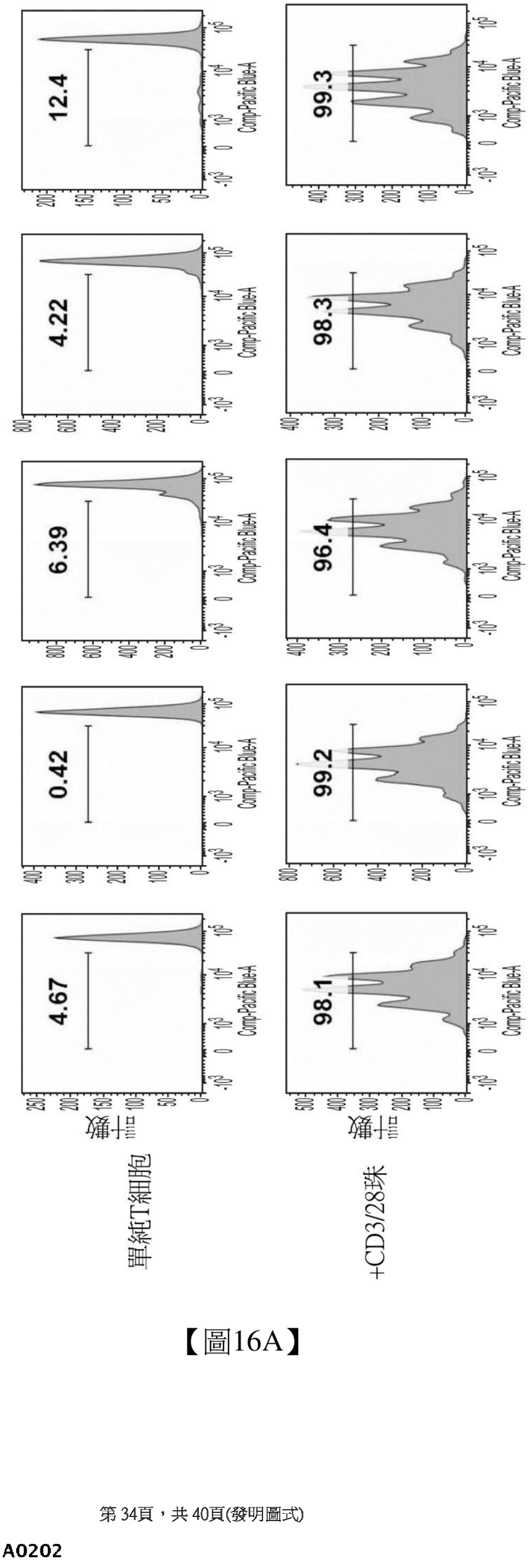

UTD
KL2B359_LH
0.014
0.12
0.57
99.3
0.028
8.07E-3
95.3
4.62
0.43
0.080
54.6
44.9
52.3
42.9
2.78
2.06
0.78
0.19
39.4
59.7
39.1
56.6
1.93
2.38
0.26
0.10
49.4
50.2
29.4
61.5
3.17
5.98
0.33
0.092
52.9
46.7
29.7
62.0
3.01
5.22
Comp-PE-A
Comp-Pacific Blue-A
hK2
CD107a
單純T細胞
PMA+離子黴素

續上頁

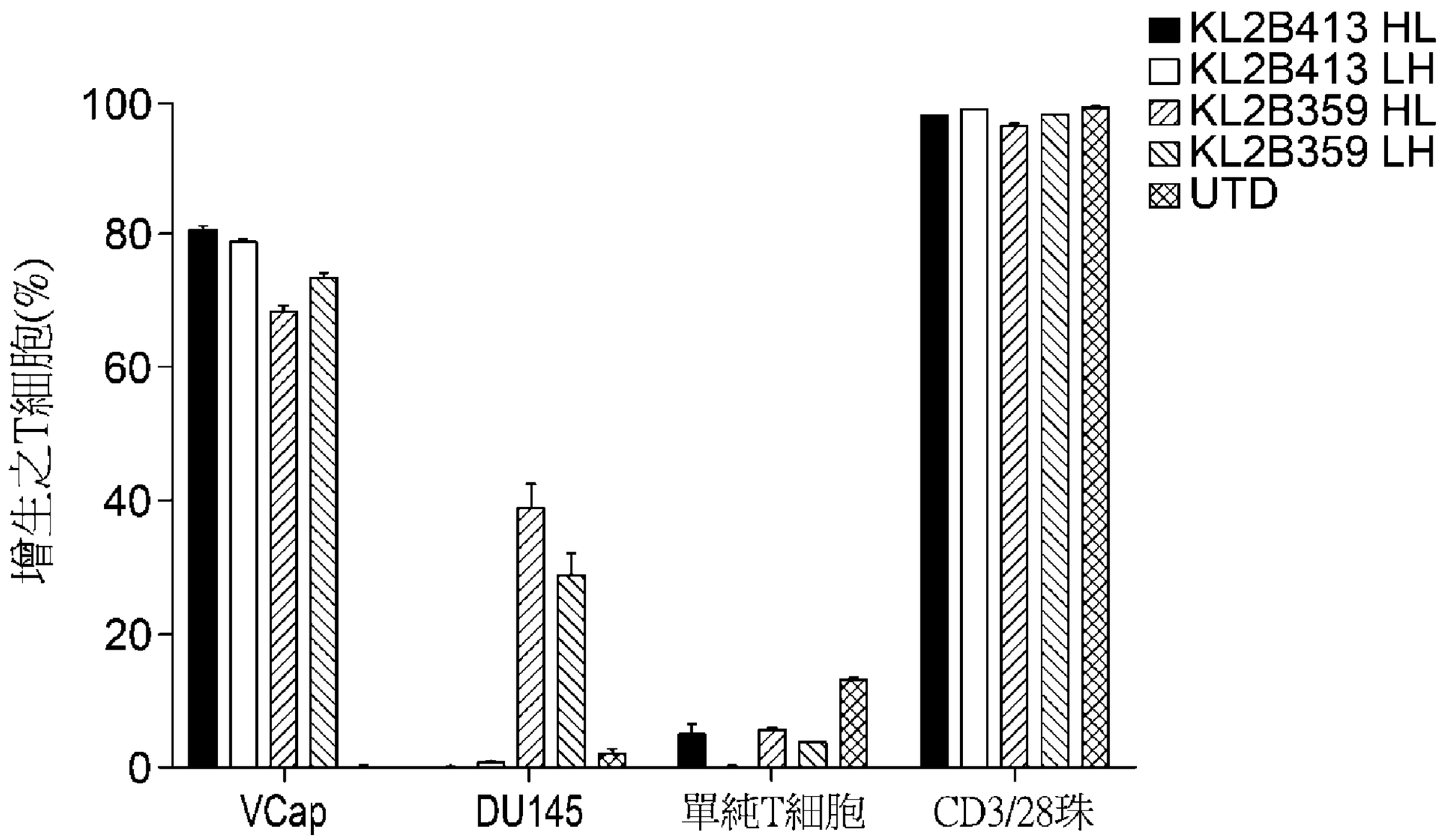
【圖15】


KL2B413_HL
KL2B413_LH
KL2B359_HL
KL2B359_LH
UTD
+VCap
+DU145
計數
81.0
79.0
68.5
73.6
0.36
0.33
0.93
41.8
31.6
2.69
Comp-Pacific Blue-A

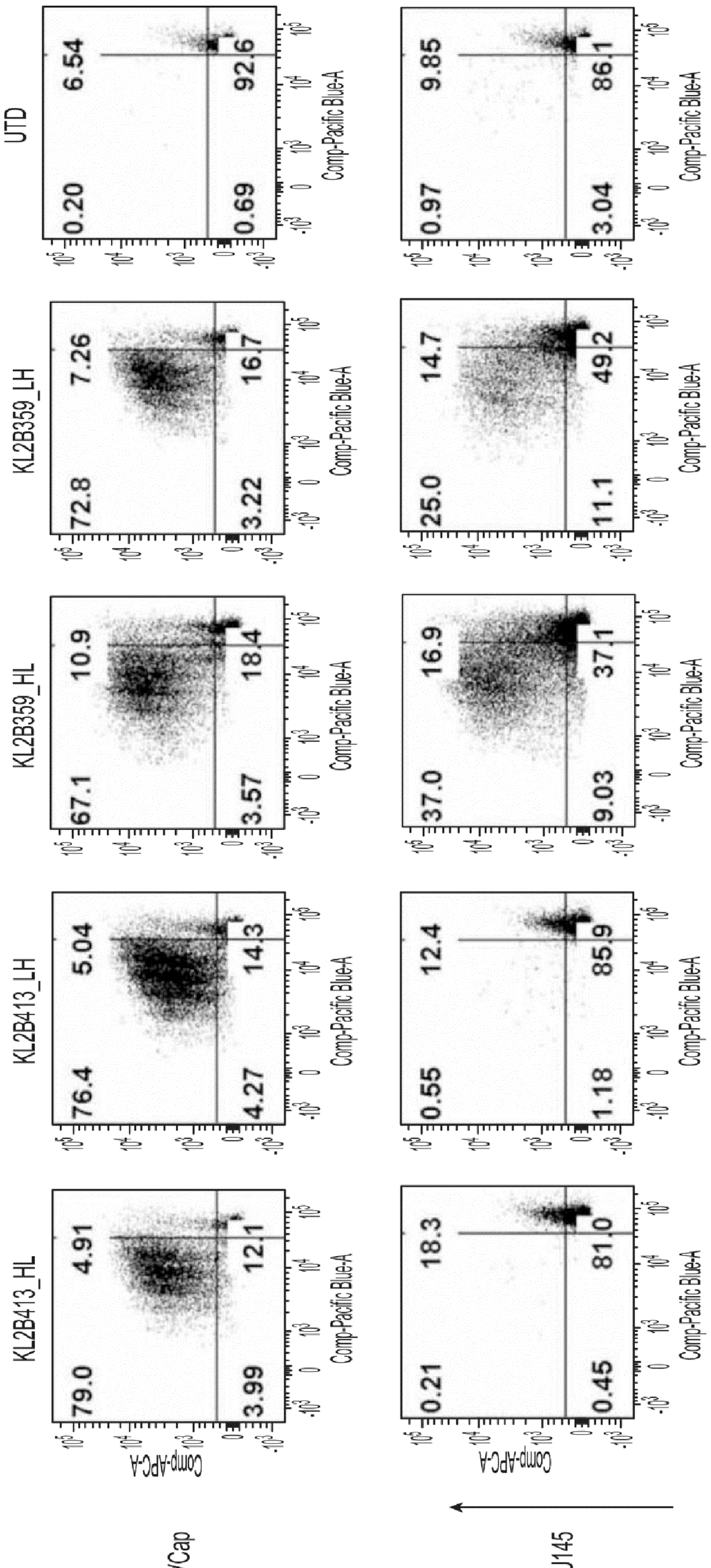
接下頁


續上頁
12.4
99.3
4.22
98.3
6.39
96.4
0.42
99.2
4.67
98.1
Comp-Pacific Blue-A
細胞數
CTV
單純T細胞
+CD3/28珠

【圖16A】

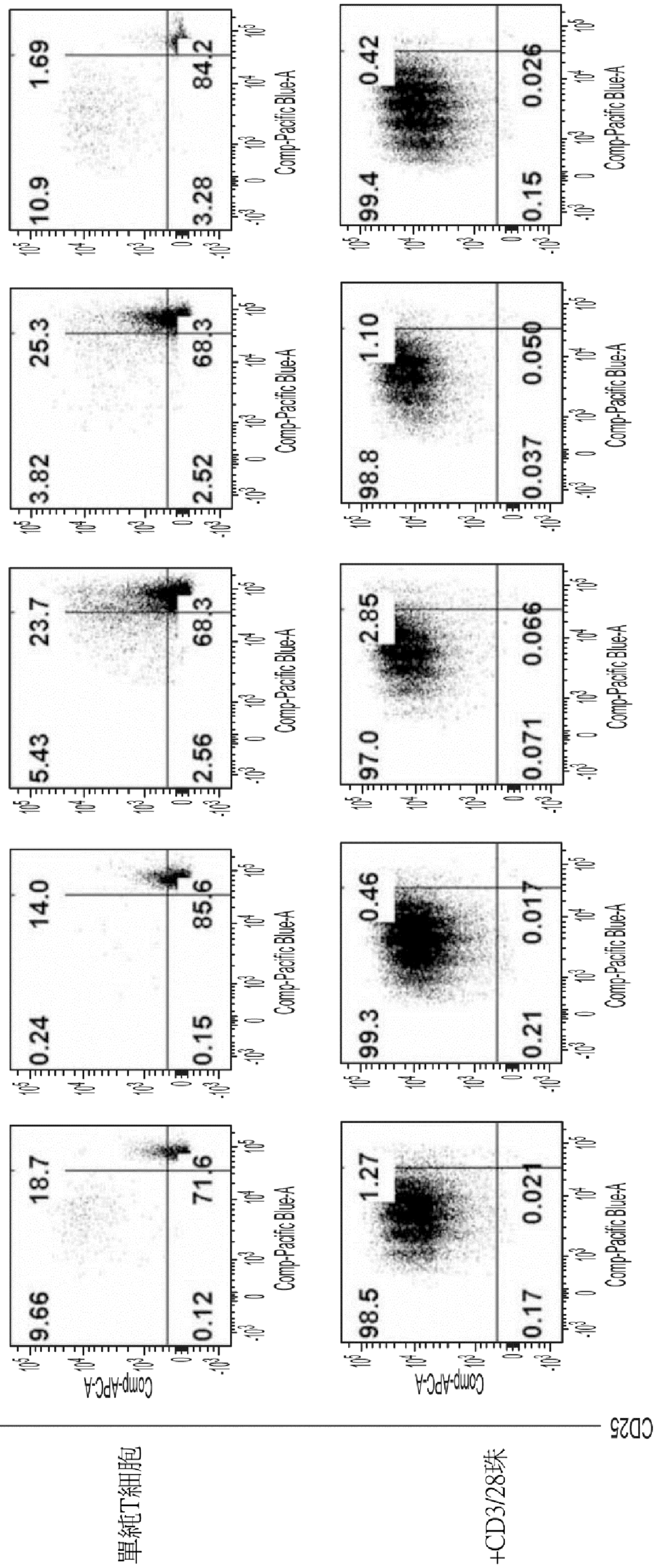

KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
增生之T細胞(%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
單純T細胞
CD3/28珠

【圖16B】

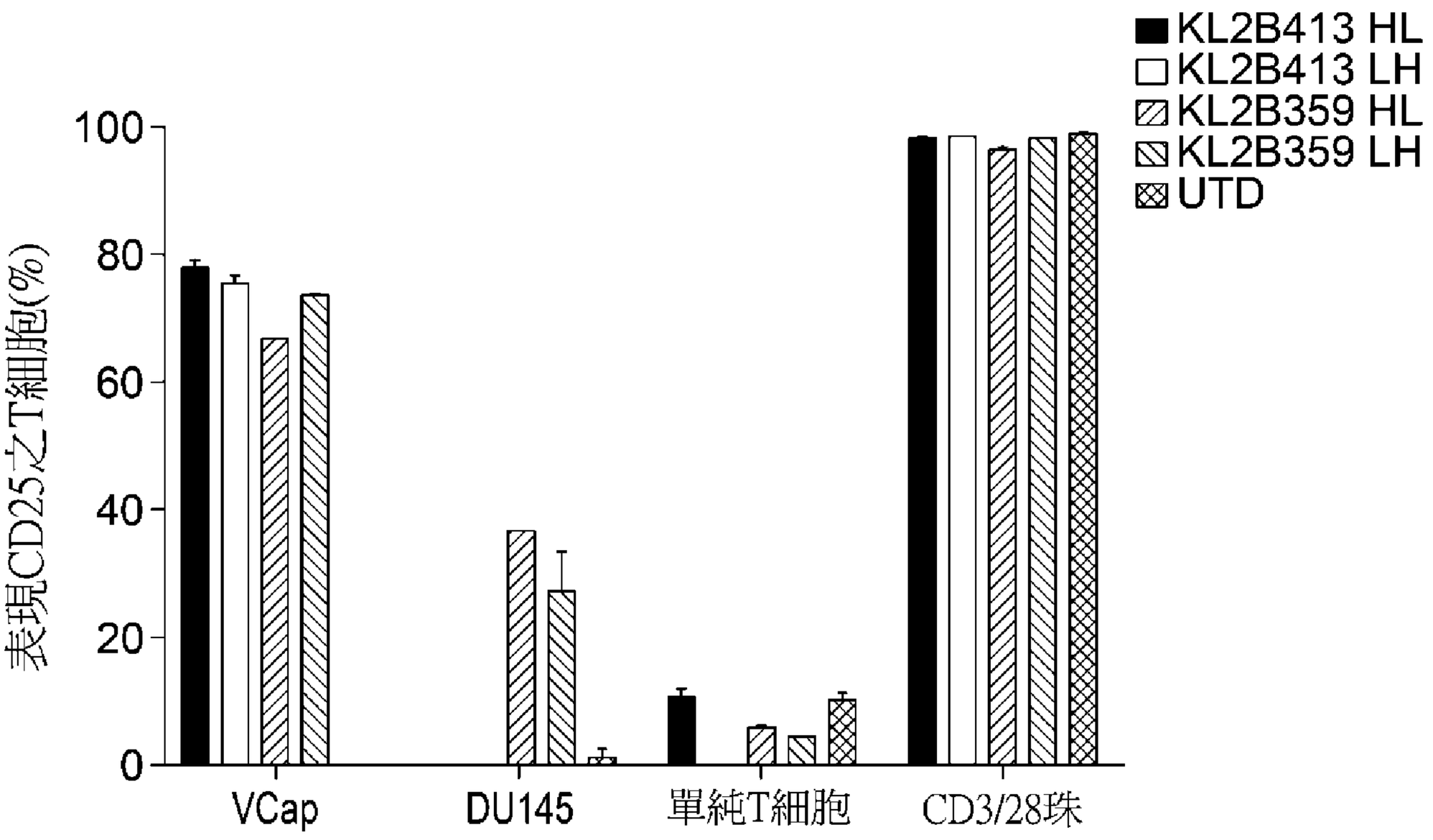

UTD
KL2B359_HL
KL2B359_LH
KL2B413_HL
KL2B413_LH
0.20
6.54
92.6
0.69
0.97
9.85
86.1
3.04
67.1
10.9
18.4
3.57
37.0
16.9
37.1
9.03
72.8
7.26
16.7
3.22
25.0
14.7
49.2
11.1
79.0
4.91
12.1
3.99
0.21
18.3
81.0
0.45
76.4
5.04
14.3
4.27
0.55
12.4
85.9
1.18
Comp-Pacific Blue-A
Comp-APC-A
+VCap
+DU145

接下頁

續上頁


10.9
1.69
3.28
84.2
99.4
0.42
0.15
0.026
3.82
25.3
2.52
68.3
98.8
1.10
0.037
0.050
5.43
23.7
2.56
68.3
97.0
2.85
0.071
0.066
0.24
14.0
0.15
85.6
99.3
0.46
0.21
0.017
9.66
18.7
0.12
71.6
98.5
1.27
0.17
0.021
Comp-Pacific Blue-A
Comp-APC-A
CD25
單純T細胞
+CD3/28珠

【圖16C】


KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
表現CD25之T細胞(%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
單純T細胞
CD3/28珠

【圖16D】

```
                1                                                    45
mu11B6_VH   DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNR
hu11B6_VH   QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B357_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
KL2B358_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B359_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKR
KL2B360_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCF3  QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCG5  QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
       Aln  :***************:*****:*:**************** **:

               46                                                   90
mu11B6_VH   LEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPED
hu11B6_VH   LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVD
KL2B357_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B358_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B359_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B360_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
      HCF3  LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
      HCG5  LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
       Aln  ***:***********.******.:::******** *:*.***. *

               91                                  117
mu11B6_VH   TATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
hu11B6_VH   TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B357_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B358_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B359_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B360_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCF3  TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCG5  TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
       Aln  **.*:************************
```

SEQ ID NO: 345

VH共有序列

QVQLQESGPGLVKPS$X_1$TLSLTC$X_2$VSGNSITSDYAWNWIRQ$X_3$PGKGLEW$X_4$GYISYSGSTTY
NPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVT$X_5X_6$DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

X1係D或Q；
X2係A或T；
X3係P或F；
X4係I或M；
X5係A或P；或
X6係V或A。

【圖17A】

```
            1                                                  50
h11B6       VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B494     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B467     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B30      VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B413     VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B53      VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL

            51                                                 100
h11B6       KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B494     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B467     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B30      KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B413     KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B53      KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS

            101                                                150
h11B6       SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B494     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B467     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B30      SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B413     SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B53      SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR

            151                                                200
h11B6       PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B494     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B467     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B30      PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B413     PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B53      PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL

            201                                            244
H11B6       VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B494     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B467     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B30      VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B413     VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B53      VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
```

【圖17B】