I750110

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I750110 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：104123636 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 07 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/12 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C12N15/85 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/07/21 世界智慧財產權組織 PCT/CN2014/082586
2014/11/06 世界智慧財產權組織 PCT/CN2014/090501

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士
賓夕法尼亞大學董事會 (美國) THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (US)
美國

(72)發明人：布拉格登 珍妮佛 BROGDON, JENNIFER (US)；崔 優吉妮 CHOI, EUGENE (US)；愛伯斯巴赫 希爾瑪 EBERSBACH, HILMAR (DE)；葛雷斯 大衛 GLASS, DAVID (US)；惠特 希兒樂 HUET, HEATHER (US)；君 卡爾 JUNE, CARL (US)；曼尼克 瓊安 MANNICK, JOAN (US)；米隆 麥克 MILONE, MICHAEL (US)；墨菲 里昂 MURPHY, LEON (US)；普莉莎 蓋伯拉 PLESA, GABRIELA (US)；理查德森 瑟雷斯特 RICHARDSON, CELESTE (US)；魯拉 瑪寇 RUELLA, MARCO (IT)；星 瑞許瑪 SINGH, RESHMA (US)；王永強 WANG, YONGQIANG (CN)；吳 期隆 WU, QILONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013154760A

Carpenter1 et al., "B-cell Maturation Antigen is a Promising Target for Adoptive Tcell Therapy of Multiple Myeloma" Clin Cancer Res. 2013 April 15; 19(8): 2048-2060

Park et al., "A phase Ib GOELAMS study of the mTOR inhibitor RAD001 in association with chemotherapy for AML patients in first relapse" Leukemia (2013) 27, 1479-1486

審查人員：顏逸瑜

申請專利範圍項數：52 項 圖式數：47 共 1027 頁

(54)名稱

使用人類化抗-ＢＣＭＡ嵌合抗原受體治療癌症

(57)摘要

本發明提供用於治療與 BCMA 表現相關之疾病的組合物及方法。本發明亦關於特異性針對 BCMA 之嵌合抗原受體(CAR)、編碼其之載體、及包含 BCMA CAR 之重組 T 細胞。本發明亦包括投與經遺傳修飾之 T 細胞的方法，該 T 細胞表現包含 BCMA 結合結構域之 CAR。

The invention provides compositions and methods for treating diseases associated with expression of BCMA. The invention also relates to chimeric antigen receptor (CAR) specific to BCMA vectors encoding the same, and recombinant T cells comprising the BCMA CAR. The invention also includes methods of administering a genetically modified T cell expressing a CAR that comprises a BCMA binding domain.

指定代表圖：

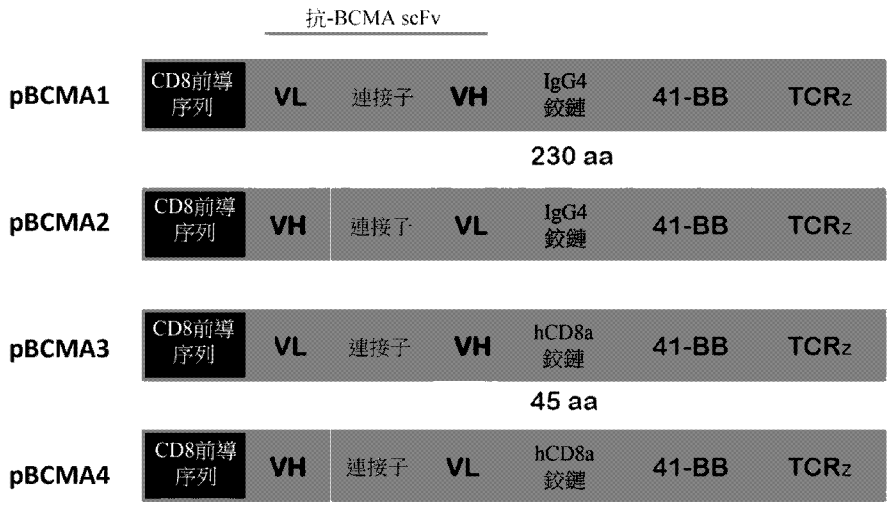


圖5

公告本

I750110

發明摘要

※ 申請案號：104123636

※ 申請日： 104年7月21日 ※IPC 分類： *C12N 15/12* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

使用人類化抗-BCMA嵌合抗原受體治療癌症

TREATMENT OF CANCER USING HUMANIZED ANTI-BCMA CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR

【中文】

本發明提供用於治療與BCMA表現相關之疾病的組合物及方法。本發明亦關於特異性針對BCMA之嵌合抗原受體(CAR)、編碼其之載體、及包含BCMA CAR之重組T細胞。本發明亦包括投與經遺傳修飾之T細胞的方法，該T細胞表現包含BCMA結合結構域之CAR。

【英文】

The invention provides compositions and methods for treating diseases associated with expression of BCMA. The invention also relates to chimeric antigen receptor (CAR) specific to BCMA vectors encoding the same, and recombinant T cells comprising the BCMA CAR. The invention also includes methods of administering a genetically modified T cell expressing a CAR that comprises a BCMA binding domain.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（5）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

使用人類化抗-BCMA嵌合抗原受體治療癌症

TREATMENT OF CANCER USING HUMANIZED ANTI-BCMA CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR

本申請案主張2014年11月6日申請之PCT申請案第PCT/CN2014/090501號及2014年7月21日申請之PCT申請案第PCT/CN2014/082586號的優先權。此等申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且其全部內容以引用的方式併入本文中。於2015年7月15日產生之該ASCII複本命名為N2067-7045WO3_SL.txt且大小為771,026個位元組。

【技術領域】

本發明大體上關於經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞)的用途，其用以治療與B細胞成熟抗原蛋白(BCMA)之表現相關之疾病。

【先前技術】

B細胞成熟抗原(BCMA)為一種由B細胞譜系之細胞表現之腫瘤壞死家族受體(TNFR)成員。在終末分化之B細胞上，BCMA表現最高。BCMA參與介導漿細胞之存活以維持長期體液免疫性。近來BCMA之表現已與許多癌症、自體免疫病症及感染性疾病相關聯。BCMA表現增加之癌症包括一些血液癌，諸如多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤、各種白血病及神經膠母

細胞瘤。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼嵌合抗原受體(CAR)，其中該CAR包含包括人類抗-BCMA結合結構域或人類化抗-BCMA結合結構域、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域及/或主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域)的抗體或抗體片段。在一個實施例中，CAR包含包括本文所述之人類抗-BCMA結合結構域或本文所述之人類化抗-BCMA結合結構域、本文所述之跨膜結構域及本文所述之胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域及/或主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域)的抗體或抗體片段。

在一個實施例中，經編碼之BCMA結合結構域(例如人類或人類化抗-BCMA結合結構域)包含本文所述之人類或人類化抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及/或本文所述之抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類或人類化抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，經編碼之人類抗-BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表1中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表1中)。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 271或273中所提供之輕鏈可變區及/或SEQ ID NO: 271或273中所提供之重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之人類抗-BCMA結合結構域為包含表1之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域為包含SEQ ID NO: 271或

273之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，人類或人類化抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列，或與表1或SEQ ID NO: 271或273之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與表1之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之人類抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之人類或人類化抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為3或4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重

鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。

在其他實施例中，經編碼之BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，經編碼之BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或全部，及表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或全部。

在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表16中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表16中)。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ ID NO: 261、SEQ ID NO: 262中所提供之輕鏈可變區，及/或SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、SEQ ID NO: 258中所提供之重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域為包含表16之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，人類或人類化抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ ID NO: 261、SEQ ID NO: 262中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包

含具有對SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、SEQ ID NO: 258中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4-Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為3或4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。

在一個實施例中，經編碼之人類抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265及SEQ ID NO: 266組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之CAR包括包含例如本文所述，例如選自由以下各者組成之群的蛋白質之跨膜結構域的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，經編碼之跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列。在一個實施例中，經編碼之跨膜結構域包含含有對SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 6之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼跨膜結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 17之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區(例如本文所述之鉸鏈區)連接至跨膜結構域。在一個實施例中，經編碼之鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼鉸鏈區之核酸序列包含SEQ ID NO: 13之序列或與

其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，分離之核酸分子進一步包含編碼共同刺激結構域，例如本文所述之共同刺激結構域之序列。在實施例中，胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域。在實施例中，胞內信號傳導結構域包含主要信號傳導結構域。在實施例中，胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域及主要信號傳導結構域中之一或多者(例如一或多者、兩者或兩者以上或三者或三者以上)。

在一個實施例中，經編碼之共同刺激結構域為自例如本文所述，例如選自由以下各者組成之群之蛋白質獲得的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。在實施例中，經

編碼之共同刺激結構域包含4-1BB、CD27、CD28或ICOS。

在一個實施例中，4-1BB之經編碼之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在一個實施例中，經編碼之共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼共同刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，CD28之經編碼之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列。在一個實施例中，經編碼之共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼CD28之共同刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 1105之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，CD27之經編碼之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在一個實施例中，經編碼之共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼CD27之共同刺激結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 19之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，ICOS之經編碼之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列。在一個實施例中，經編碼之共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼ICOS之共同刺激結構域之核酸序列包含

SEQ ID NO: 1107之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在實施例中，經編碼之主要信號傳導結構域包含CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在實施例中，CD3ξ之功能性信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 9 (突變CD3ζ)或SEQ ID NO: 10 (野生型人類CD3ζ)之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，4-1BB之經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。在一個實施例中，編碼4-1BB之胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及/或SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21之CD3ξ核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含CD27之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，經編碼之CD27之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一

個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 8之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。在一個實施例中，編碼CD27之胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 19之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及/或SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21之CD3ξ核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含CD28之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，CD28之經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1104之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。在一個實施例中，編碼CD28之胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 1105之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及/或SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21之CD3ξ核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含ICOS之功

能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，ICOS之經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1106之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。在一個實施例中，編碼ICOS之胞內信號傳導結構域之核酸序列包含SEQ ID NO: 1107之核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及/或SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21之CD3ξ核苷酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼CAR構築體，該CAR構築體包含：前導序列，例如本文所述之前導序列，例如SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；本文所述之抗-BCMA結合結構域，例如本文所述之包含LC CDR1、LC CDR2、LC CDR3、HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3之人類抗-BCMA結合結構域(例如表1或16中所述之人類抗-BCMA結合結構域)或與其具有95%-99%一致性之序列；本文所述之鉸鏈區，例如SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；本文所述，例如具有SEQ ID NO: 6之序列之跨膜結構域；以及胞內信號傳導結構域，例如本文所述之胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，例如本文所述之共同刺激結構域(例如具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的4-1BB共同刺激

結構域或具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的CD27共同刺激結構域)，及/或主要信號傳導結構域，例如本文所述之主要信號傳導結構域(例如具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列的CD3ξ刺激結構域)。在一個實施例中，編碼CAR構築體之分離之核酸分子包括由SEQ ID NO: 1之核酸序列編碼之前導序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼CAR構築體，該CAR構築體包含：前導序列，例如本文所述之前導序列，例如SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；本文所述之抗-BCMA結合結構域(例如本文所述之包含LC CDR1、LC CDR2、LC CDR3、HC CDR1、HC CDR2及/或HC CDR3之人類化抗-BCMA結合結構域，例如本文所述之人類化抗-BCMA結合結構域(例如包含選自由SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273組成之群之序列的人類化抗-BCMA結合結構域)或與其具有95%-99%一致性之序列)；本文所述之鉸鏈區，例如SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；本文所述，例如具有SEQ ID NO: 6之序列之跨膜結構域；以及胞內信號傳導結構域，例如本文所述之胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，經編碼之胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，例如本文所述之共同刺激結構域(例如具有SEQ ID NO: 7之序列的4-1BB共同刺激結構域)，及/或主要信號傳導結構域，例如本文所述之主要信號傳導結構域(例如具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列的CD3ξ刺激結構域)。在一個實施例中，編碼CAR構築體之分離之核酸分子包括由SEQ ID NO: 1之核酸序列編碼之前導序列或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，編碼CAR構築體之分離之核酸分子包括由SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ

ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169或SEQ ID NO: 170之核酸序列編碼的人類抗-BCMA結合結構域序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼CAR構築體之分離之核酸分子包括由SEQ ID NO: 272、SEQ ID NO: 274之核酸序列編碼之人類化抗-BCMA結合結構域序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，分離之核酸分子包含(例如由以下組成)編碼SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232或SEQ ID NO: 233之CAR胺基酸序列或與SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID

NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232或SEQ ID NO: 233之胺基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性或具有一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列之核酸。

在一個實施例中，分離之核酸分子包含(例如由以下組成) SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 236、SEQ ID NO: 237、SEQ ID NO: 238、SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 241、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 247、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 249、SEQ ID NO: 250、SEQ ID NO: 251、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 254之核酸序列，或與SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 236、SEQ ID NO: 237、SEQ ID

NO: 238、SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 241、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 247、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 249、SEQ ID NO: 250、SEQ ID NO: 251、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 254之核酸序列之胺基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性或具有一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之核酸序列。

在一個實施例中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼抗-BCMA結合結構域，其中該抗-BCMA結合結構域包含本文所述之抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及/或輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及本文所述之抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及/或重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如SEQ ID NO: 84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、259、260、261或262中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如SEQ ID NO: 69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、81、82、83、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、255、256、257或258中)。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域為包含SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO:

41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265或SEQ ID NO: 266中之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對SEQ ID NO: 84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、259、260、261或262中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、259、260、261或262之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對SEQ ID NO: 69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、81、82、83、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、255、256、257或258中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修

飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、81、82、83、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、255、256、257或258中之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265或SEQ ID NO: 266組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域為scFv，且包含本文所述之胺基酸序列(例如表1或16中)的輕鏈可變區經連接子(例如本文所述之連接子)附接至包含本文所述之胺基酸序列(例如表1或16中)的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。在一個實施例中，編碼人類抗-BCMA結合結構域之分離之核酸序列包含選自由SEQ ID NO:

54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170組成之群之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在其他實施例中，經編碼之BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域進一步LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，經編碼之BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或全部，及表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或全部。

在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含含有(或由其組成) SEQ ID NO: 271或273之輕鏈可變區的胺基酸序列，及具有對SEQ ID NO: 271或273中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與

其具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含含有(或由其組成) SEQ ID NO: 271或273之重鏈可變區的胺基酸序列，及具有對SEQ ID NO: 271或273中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域為scFv，且包含本文所述，例如SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列的輕鏈可變區經由連接子，例如本文所述之連接子附接至包含本文所述，例如SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4-Ser)n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為4 (SEQ ID NO: 26)。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之多肽分子，例如分離之嵌合抗原受體(CAR)分子，其由該核酸分子編碼。在一個實施例中，分離之多肽分子包含選自由SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232及SEQ ID NO: 233組成之群之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之嵌合抗原受體(CAR)

分子(例如多肽)，其包含抗-BCMA結合結構域(例如特異性結合於BCMA之人類或人類化抗體或抗體片段)、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域和/或主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域)。在一個實施例中，CAR包含包括本文所述之抗-BCMA結合結構域(例如如本文所描述之特異性結合於BCMA之人類抗體或抗體片段)、本文所述之跨膜結構域及本文所述之胞內信號傳導結構域(例如包含本文所述之共同刺激結構域及/或主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域)的抗體或抗體片段。

在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含本文所述之抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及本文所述之抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類或人類化抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表1或SEQ ID NO: 271或273中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表1或SEQ ID NO: 271或273中)。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域為包含表1、SEQ ID NO: 271或273中所列之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列，或與表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的

至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265或SEQ ID NO: 266組成之群的序列；或具有對任一前述序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列；或與任一前述序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273組成之群的序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域為scFv，且包含本文所述，例如表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273中之胺基酸序列的輕鏈可變區經由連接子，例如本文所述之連接子附接至包含本文所述，例如表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273中之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈

可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。

在其他實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或全部，及表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或全部。

在一個實施例中，分離之CAR分子包含例如本文所述，例如選自由以下各者組成之群之蛋白質的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列。在一個實施例中，跨膜結構域包含具有對SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過20個、10個或5個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 6之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區(例如本文所述之鉸鏈區)連接至跨膜結構域。在一個實施例中，經編碼之鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，分離之CAR分子進一步包含編碼共同刺激結構

域(例如本文所述之共同刺激結構域)之序列。在實施例中，分離之CAR分子之胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域。在實施例中，分離之CAR分子之胞內信號傳導結構域包含主要信號傳導結構域。在實施例中，分離之CAR分子之胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域及主要信號傳導結構域。

在一個實施例中，共同刺激結構域包含選自由以下各者組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。

在一個實施例中，共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之序列。在一個實施例中，共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 7之胺基酸序

列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過20個、10個或5個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，CD28之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列。在一個實施例中，共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，CD27之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在一個實施例中，共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在另一個實施例中，ICOS之共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列。在一個實施例中，共同刺激結構域包含具有對SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。

在實施例中，主要信號傳導結構域包含CD3ξ之信號傳導結構域。在實施例中，CD3ξ之功能性信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 9(突變CD3ξ)或SEQ ID NO: 10 (野生型人類CD3ξ)或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守

取代)但不超過20、10或5個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。

在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含CD27之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，CD27之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 8之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。

在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含CD28之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，CD28之經編碼之胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ胺基酸序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含具有對SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾但不超過20個、10個或5個修飾的胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 379之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO:

10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1104之序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。

在一個實施例中，分離之CAR分子進一步包含前導序列，例如本文所述之前導序列。在一個實施例中，前導序列包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之CAR分子，其包含前導序列，例如本文所述之前導序列，例如SEQ ID NO: 1之前導序列或與其具有95%-99%一致性；本文所述之抗-BCMA結合結構域，例如本文所述之包含LC CDR1、LC CDR2、LC CDR3、HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3之抗-BCMA結合結構域，例如表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273中所述之抗-BCMA結合結構域，或與其具有95%-99%一致性之序列；鉸鏈區，例如本文所述之鉸鏈區，例如SEQ ID NO: 2之鉸鏈區，或與其具有95%-99%之一致性；跨膜結構域，例如本文所述之跨膜結構域，例如具有SEQ ID NO: 6之序列或與其具有95%-99%一致性之序列的跨膜結構域；胞內信號傳導結構域，例如本文所述之胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域及/或主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域)。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，例如本文所述之共同刺激結構域，例如具有SEQ ID NO: 7之序列或與其具有95%-99%一致性的4-1BB共同刺激結構域；及/或主要信號傳導結構域，例如本文所述之主要信號傳導結構域，例如具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列或與其具有95%-99%一致性之CD3ξ刺激結構域。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，例如本文所述之共同刺激

結構域(例如具有SEQ ID NO: 7之序列的4-1BB共同刺激結構域)；及/或主要信號傳導結構域，例如本文所述之主要信號傳導結構域，例如具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列的CD3ξ刺激結構域。

在一個實施例中，分離之CAR分子包含(例如由以下組成) SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232或SEQ ID NO: 233之胺基酸序列，或具有對SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232或SEQ ID NO: 233的至少一個、兩個、三個、四個、五個、10個、15個、20個或30個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過60個、50個或40個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，

或與SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232或SEQ ID NO: 233之胺基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列。

在其他實施例中，抗-BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，抗-BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或全部，及表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或全部。

在一個態樣中，本發明係關於一種BCMA結合結構域，其包含本文所述之BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及/或本文所述之BCMA結合結構域之一或多個(例如全

部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之BCMA結合結構域。

在其他實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。

在一些實施例中，BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中之一者、兩者或全部，及表1或16中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中之一者、兩者或全部。

在一個實施例中，BCMA結合結構域包含本文所述之BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及本文所述之BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類或人類化抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表1或SEQ ID NO: 271或273中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表1或SEQ ID NO: 271或273中)。在一個實施例中，BCMA結合結構域為包含表1、SEQ ID NO: 271或273中所列之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對表1

或SEQ ID NO: 271或273中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)的胺基酸序列，或與表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與表1或SEQ ID NO: 271或273中所提供之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265或SEQ ID NO: 266組成之群的序列；或具有對任一前述序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列；或與任一前述序列具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273組成之群的序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域為scFv，

且包含本文所述，例如表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273中之胺基酸序列的輕鏈可變區經由連接子，例如本文所述之連接子附接至包含本文所述，例如表1或16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273中之胺基酸序列的重鏈可變區。在一個實施例中，BCMA結合結構域包括$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。

在另一個態樣中，本發明係關於一種載體，其包含本文所述之核酸分子，例如編碼本文所述之CAR的核酸分子。在一個實施例中，該載體係選自由DNA、RNA、質體、慢病毒載體、腺病毒載體或反轉錄病毒載體組成之群。

在一個實施例中，載體為慢病毒載體。在一個實施例中，載體進一步包含啟動子。在一個實施例中，啟動子為EF-1啟動子。在一個實施例中，EF-1啟動子包含SEQ ID NO: 11之序列。在另一個實施例中，啟動子為PGK啟動子，例如如本文所描述之截短PGK啟動子。

在一個實施例中，載體為活體外轉錄載體，例如轉錄本文所述之核酸分子之RNA的載體。在一個實施例中，載體中之核酸序列進一步包含聚(A)尾，例如本文所述之聚A尾，例如包含約150個腺苷鹼基(SEQ ID NO: 382)。在一個實施例中，載體中之核酸序列進一步包含3'UTR，例如本文所述之3'UTR，例如包含來源於人類β-球蛋白之3'UTR之至少一個重複序列。在一個實施例中，載體中之核酸序列進一步包含啟動子，例如T2A啟動子。

在另一個態樣中，本發明係關於一種包含本文所述之載體的細胞。在一個實施例中，該細胞為本文所述之細胞，例如免疫效應細胞，例如人類T細胞或人類NK細胞，例如本文所述之人類T細胞或本

文所述之人類NK細胞。在一個實施例中，人類T細胞為CD8+ T細胞。

在另一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞可進一步表現另一藥劑，例如提高表現CAR之細胞之活性之藥劑。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為抑制抑制分子之藥劑。抑制分子之實例包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。在實施例中，藥劑為抑制PD1之藥劑。在實施例中，藥劑為抑制PD-L1之藥劑。在一個實施例中，抑制抑制分子之藥劑可為本文所述之藥劑，諸如包含第一多肽(例如抑制分子)與提供正信號至細胞，例如本文所述之胞內信號傳導結構域的第二多肽締合之藥劑。在一個實施例中，藥劑包含第一多肽，例如抑制分子，諸如PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、CTLA4、VISTA、CD160、BTLA、LAIR1、TIM3、2B4、TGFR β、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TIGIT，或此等任一者之片段(例如此等任一者之細胞外域的至少一部分)；及第二多肽，該第二多肽為本文所述之胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域(例如41BB、CD27或CD28，例如如本文所描述)及/或主要信號傳導結構域(例如本文所述之CD3ξ信號傳導結構域)。在一個實施例中，藥劑包含PD1或其片段(例如PD1之細胞外域的至少一部分)之第一多肽，及本文所述之胞內信號傳導結構域(例如本文所述之CD28信號傳導結構域及/或本文所述之CD3ξ信號傳導結構域)之第二多肽。

在另一個態樣中，本發明係關於一種製備細胞之方法，其包含用包含編碼CAR，例如本文所述之CAR之核酸的載體轉導本文所述之細胞，例如本文所述之免疫效應細胞，例如本文所述之T細胞或NK細胞。

本發明亦提供一種產生經RNA工程改造之細胞之群體，例如本文所述之細胞，例如免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞的方法，該等細胞短暫表現外源性RNA。該方法包含將活體外轉錄之RNA或合成RNA引入細胞中，其中該RNA包含編碼本文所述之CAR分子的核酸。

在另一個態樣中，本發明係關於一種提供哺乳動物中抗腫瘤免疫性之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之表現CAR分子之細胞，例如表現本文所述之CAR分子之細胞。在一個實施例中，細胞為自體免疫效應細胞，例如T細胞或自體NK細胞。在一個實施例中，細胞為免疫效應細胞，例如同種異體T細胞或同種異體NK細胞。在一個實施例中，哺乳動物為人類，例如患有血液癌之患者。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療患有與BCMA表現相關之疾病(例如與BCMA表現相關之增生性疾病、癌變前病狀及非癌症相關適應症)之哺乳動物的方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之表現CAR分子之細胞，例如如本文所述之CAR分子。在一個實施例中，哺乳動物為人類，例如患有血液癌之患者。

在一個實施例中，疾病為本文所述之疾病。在一個實施例中，與BCMA表現相關之疾病係選自血液癌，諸如急性白血病，包括(但不限於)急性骨髓性白血病(AML)；骨髓發育不良症候群；骨髓增生贅瘤；慢性骨髓性白血病(CML)；母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤；以及與BCMA表現相關之疾病，包括(但不限於)表現BCMA之非典型及/或非經典癌症、惡性疾病、癌變前病狀或增生性疾病；以及其組合。在一個實施例中，與BCMA表現相關之疾病為選自由以下各

者組成之群的血液癌：一或多種急性白血病，包括(但不限於) B細胞急性淋巴性白血病(「BALL」)、T細胞急性淋巴性白血病(「TALL」)、急性淋巴性白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)慢性骨髓性白血病(CML))、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；其他血液癌或血液科病狀，包括(但不限於) B細胞前淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生病狀、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)及「白血病前驅症」，白血病前驅症為由骨髓血細胞無效產生(或發育不良)聯合之各種血液病狀；及與BCMA表現相關之疾病，包括(但不限於)表現BCMA之非典型及/或非經典癌症、惡性疾病、癌變前病狀或增生性疾病；以及其組合。

在實施例中，與BCMA表現相關之疾病包括漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群(Crow-Fukase syndrome)、高槻病(Takatsuki disease)及PEP症候群)。

在實施例中，與BCMA表現相關之疾病包括癌症，例如本文所述之癌症，例如前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌，或轉移性前列腺癌)、胰臟癌或肺癌。

在治療方法之一個實施例中，表現本文所述之CAR分子(例如

BCMA CAR分子)之細胞與包含CD19 CAR分子之細胞組合投與。在一個實施例中，表現BCMA CAR分子之細胞在表現CD19 CAR之細胞投與之前、之後或與其同時投與。在一個實施例中，表現BCMA CAR分子之細胞及表現CD19 CAR分子之細胞為單一組合物之一部分，且在其他實施例中，表現BCMA CAR分子之細胞及表現CD19 CAR分子之細胞為分開組合物之一部分。在一個實施例中，表現本文所述之CAR分子(例如BCMA CAR分子)之細胞亦表現CD19 CAR分子。在一個實施例中，與BCMA相關之疾病為多發性骨髓瘤，例如CD19陰性多發性骨髓瘤。在一個實施例中，與BCMA表現相關之疾病為多發性骨髓瘤，例如CD19陰性，例如如藉由流動式細胞量測術與RT-PCR偵測，例如具有絕大部分(例如99.95%)具有CD19陰性表現型之贅生性漿細胞的多發性骨髓瘤。

在一個實施例中，表現CAR分子，例如本文所述之CAR分子之細胞與增加表現CAR分子之細胞之功效的藥劑，例如本文所述之藥劑組合投與。

在一個實施例中，表現CAR分子(例如本文所述之CAR分子)的細胞與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑組合投與。雖然不希望受理論束縛，但咸信用低免疫增強劑量(例如不足以完全抑制免疫系統，但足夠提高免疫功能之劑量)治療伴隨PD-1陽性免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞減少，或PD-1陰性細胞增加。藉由與表現PD-1配位體，例如PD-L1或PD-L2之細胞接合，可耗盡PD-1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)，而非PD-1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)。

在一個實施例中，此方法可用於使個體中本文所述之CAR細胞的效能最佳。雖然不希望受理論束縛，但咸信在一個實施例中，提高內源性、未經修飾之免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞之效能。雖然

不希望受理論束縛，但咸信在一個實施例中，提高表現BCMA CAR之細胞之效能。在其他實施例中，已表現或將經工程改造以表現CAR之細胞，例如免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)可藉由接觸增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之數目或增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之比率之量的mTOR抑制劑來離體治療。

在一個實施例中，在投與本文所述之表現CAR之細胞，例如免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)前開始投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑，例如別位抑制劑，例如RAD001。在一個實施例中，在足夠時間或足夠給與mTOR抑制劑之後，投與CAR細胞，使得PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的含量或PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之比率至少短暫增加。

在一個實施例中，待經工程改造以表現CAR之細胞，例如免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)係在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑給與足夠時間之後或給與充分劑量之後收穫，使得個體中或自個體收穫之PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的含量或PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之比率至少短暫增加。

在一個實施例中，本發明提供一種用於治療個體之mTOR抑制劑，其中該mTOR抑制劑增強該個體之免疫反應，且其中該個體已接受、正接受或即將接受表現如本文所述之BCMA CAR之免疫效應細胞。在一個實施例中，表現CAR分子，例如本文所述之CAR分子之細胞與改善一或多種與表現CAR分子之細胞投與相關之副作用的藥劑，例如本文所述之藥劑組合投與。

在一個實施例中，表現CAR分子，例如本文所述之CAR分子之細

胞與治療與BCMA相關之疾病的藥劑(例如本文所述之藥劑)組合投與。

在某些實施例中，與BCMA相關之疾病為增生性疾病，諸如癌症或惡性疾病或癌變前病狀，諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症，或為與BCMA表現相關之非癌症相關適應症。

在某些實施例中，與BCMA相關之疾病為選自由以下各者組成之群之血液癌：一或多種急性白血病，包括(但不限於)急性骨髓性白血病(AML)；骨髓發育不良症候群；骨髓增生贅瘤；慢性骨髓性白血病(CML)；母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤；多發性骨髓瘤；以及與BCMA表現相關之疾病，包括(但不限於)表現BCMA之非典型及/或非經典癌症、惡性疾病、癌變前病狀或增生性疾病；以及其組合。在一個實施例中，與BCMA相關之疾病為多發性骨髓瘤。在實施例中，與BCMA表現相關之疾病包括漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高楗病及PEP症候群)。在實施例中，與BCMA表現相關之疾病包括癌症，例如本文所述之癌症，例如前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌，或轉移性前列腺癌)、胰臟癌或肺癌。

在實施例中，表現BCMA CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞，用於治療患有多發性骨髓瘤之個體。在實施例中，表現BCMA CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞用於治療患有以下病症之個體：漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症

(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。在實施例中，表現BCMA CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞用於治療患有以下病症之個體：癌症，例如本文所述之癌症，例如前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌，或轉移性前列腺癌)、胰臟癌或肺癌。

在實施例中，根據給藥方案，將表現BCMA CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞投與個體，該給藥方案包含投與個體之細胞總劑量進行劑量劃分，例如部分劑量一次、兩次、三次或三次以上分開投與。在實施例中，在治療第一天投與總劑量之第一百分比，在隨後治療日(例如第二天、第三天、第四天、第五天、第六天或第七天或更晚天數)投與總劑量之第二百分比，且在隨後又一治療日(例如第三天、第四天、第五天、第六天、第七天、第八天、第九天、第十天或更晚天數)視情況投與總劑量之第三百分比(例如剩餘百分比)。舉例而言，在第一天傳遞細胞總劑量之10%，在第二天傳遞細胞總劑量之30%，且在治療第三天傳遞細胞總劑量之剩餘60%。舉例而言，總細胞劑量包括1至5×10^7或1至5×10^8個BCMA-CART細胞。

在實施例中，在表現CAR之細胞投與前將淋巴細胞耗盡療法(例如賽特杉(Cytoxan)，例如以1.5 g/m^2)投與個體。在實施例中，在表現CAR之細胞投與前不將淋巴細胞耗盡療法(例如賽特杉)投與個體。

在實施例中，不投與淋巴細胞耗盡化學療法，且投與1至5×10^7個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在另一個實施例中，不投與淋巴細胞耗盡化學療法，且投與1至5×10^8個

之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在實施例中，在BCMA-CART細胞投與前三天投與淋巴細胞耗盡化學療法(賽特杉，以1.5 g/m^2)，且接著投與1至5×10^7個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在實施例中，在BCMA-CART細胞投與前三天投與淋巴細胞耗盡化學療法(賽特杉，以1.5 g/m^2)，且接著投與1至5×10^8個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。

在另一個態樣中，本發明係關於一種在細胞移植前調整個體之方法，其包含向該個體投與有效量之包含本文所述之CAR分子的細胞。在一個實施例中，細胞移植為幹細胞移植。幹細胞移植為造血幹細胞移植或骨髓移植。在一個實施例中，細胞移植為同種異體或自體移植。

在一個實施例中，在細胞移植前調整個體包含減少個體中表現BCMA之細胞之數目。個體中表現BCMA之細胞為表現BCMA之正常細胞或表現BCMA之癌細胞，且在一些情況下，個體中之狀況在細胞移植前將減少表現BCMA之正常與癌細胞。

在另一個態樣中，本發明係關於編碼本發明之CAR的分離之核酸分子、本發明之CAR的分離之多肽分子、包含本發明之CAR之載體及包含本發明之CAR之細胞，其例如如本文所描述，用作藥劑。

在另一個態樣中，本發明係關於編碼本發明之CAR的分離之核酸分子、本發明之CAR的分離之多肽分子、包含本發明之CAR之載體及包含本發明之CAR之細胞，其用於治療表現BCMA之疾病，例如如本文所述之表現BCMA之疾病。

前述組合物及方法之額外特徵及實施例包括以下中之一或多者：

在某些實施例中，BCMA CAR分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之BCMA結合結構域包括表20中所提供之來自重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如HC CDR1、HC CDR2及/或HC CDR3)；及/或表21中所提供之來自BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2、C13F12.1之輕鏈可變區的一個、兩個或三個CDR (例如LC CDR1、LC CDR2及/或LC CDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致或至多5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之抗-BCMA抗原結合結構域包括表22中所提供之來自重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如HC CDR1、HC CDR2及/或HC CDR3)；及/或表23中所提供之來自BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、

149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2、C13F12.1之輕鏈可變區的一個、兩個或三個CDR (例如LC CDR1、LC CDR2及/或LC CDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致或至多5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括表24中所提供之來自重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如HCDR1、HCDR2及/或HCDR3)；及/或表25中所提供之來自BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2、C13F12.1之輕鏈可變區的一個、兩個或三個CDR (例如LC CDR1、LC CDR2及/或LC CDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致或至多5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域

包括

(i)表1或16中、SEQ ID NO: 271或273中或表21、23或25中之LC CDR中所列之任何BCMA輕鏈結合結構域胺基酸序列的LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3；及/或

(ii)表1或16中、SEQ ID NO: 271或273中或表20、22或24中之HC CDR中所列之任何BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。

在某些實施例中，BCMA分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之抗-BCMA抗原結合結構域包括：

(1)選自以下之一的三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 504之LC CDR1、SEQ ID NO: 544之LC CDR2及SEQ ID NO: 584之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 514之LC CDR1、SEQ ID NO: 554之LC CDR2及SEQ ID NO: 594之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 516之LC CDR1、SEQ ID NO: 556之LC CDR2及SEQ ID NO: 596之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 518之LC CDR1、SEQ ID NO: 558之LC CDR2及SEQ ID NO: 598之LC CDR3；及/或

(2)選自以下之一的三個重鏈(HC)CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 384之HC CDR1、SEQ ID NO: 424之HC CDR2及SEQ ID NO: 464之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 394之HC CDR1、SEQ ID NO: 434之HC CDR2及SEQ ID NO: 474之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 396之HC CDR1、SEQ ID NO: 436之HC CDR2及SEQ ID NO: 476之HC CDR3；或

(iv) BCMA-15(139114)之SEQ ID NO: 398之HC CDR1、SEQ ID NO: 438之HC CDR2及SEQ ID NO: 478之HC CDR3。

在某些實施例中，BCMA CAR分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之抗-BCMA抗原結合結構域包括：

(1)選自以下之一的三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 744之LC CDR1、SEQ ID NO: 784之LC CDR2及SEQ ID NO: 824之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 754之LC CDR1、SEQ ID NO: 794之LC CDR2及SEQ ID NO: 834之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 756之LC CDR1、SEQ ID NO: 796之LC CDR2及SEQ ID NO: 836之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 758之LC CDR1、SEQ ID NO: 798之LC CDR2及SEQ ID NO: 838之LC CDR3；及/或

(2)選自以下之一的三個重鏈(HC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 624之HC CDR1、SEQ ID NO: 664之HC CDR2及SEQ ID NO: 704之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 634之HC CDR1、SEQ ID NO: 674之HC CDR2及SEQ ID NO: 714之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 636之HC CDR1、SEQ ID NO: 676之HC CDR2及SEQ ID NO: 716之HC CDR3；或

(iv) BCMA-15(139114)之SEQ ID NO: 638之HC CDR1、SEQ ID NO: 678之HC CDR2及SEQ ID NO: 718之HC CDR3。

在某些實施例中，BCMA CAR分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之抗-BCMA抗原結合結構域包括：

(1)選自以下之一的三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 984之LC CDR1、SEQ ID NO: 1024之LC CDR2及SEQ ID NO: 1064之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 994之LC CDR1、SEQ ID NO: 1034之LC CDR2及SEQ ID NO: 1074之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 996之LC CDR1、SEQ ID NO: 1036之LC CDR2及SEQ ID NO: 1076之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 998之LC CDR1、SEQ ID NO: 1038之LC CDR2及SEQ ID NO: 1078之LC CDR3；及/或

(2)選自以下之一的三個重鏈(HC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 864之HC CDR1、SEQ ID NO: 904之HC CDR2及SEQ ID NO: 944之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 874之HC CDR1、SEQ ID NO: 914之HC CDR2及SEQ ID NO: 954之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 876之HC CDR1、SEQ ID NO: 916之HC CDR2及SEQ ID NO: 956之HC CDR3；

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 878之HC CDR1、SEQ ID NO: 918之HC CDR2及SEQ ID NO: 958之HC CDR3。

在某些實施例中，BCMA CAR分子(例如如本文所述之BCMA CAR核酸或BCMA CAR多肽)或如本文所述之抗-BCMA抗原結合結構域包括SEQ ID NO: 271或273之人類化scFv胺基酸序列或編碼scFv之核苷酸序列(SEQ ID NO: 272或274)，或其抗原結合結構域(例如VH、VL或其一或多個CDR)。

除非另外定義，否則本文中所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中一般技術者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料之方法及材料可用於實踐或測試本

發明，但下文描述適合方法及材料。本文中提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考案以全文引用的方式併入本文中。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不欲限制。標題、子標題或編號或標上字母之要素，例如(a)、(b)、(i)等，僅僅為易於閱讀而呈現。此文獻中標題或編號或標上字母之要素的使用不需要步驟或要素以字母次序來執行，或步驟或要素需彼此離散。本發明之其他特徵、目標及優點將自【實施方式】及【圖式】，及自【申請專利範圍】顯而易知。

【圖式簡單說明】

圖1，包含圖1A及1B，為如藉由定量PCR所測定，骨髓瘤樣品中BCMA表現之兩個圖示。測定不同骨髓瘤細胞株中之BCMA表現(圖1A)。在正常漿細胞與骨髓瘤患者樣品之間比較BCMA表現(圖1B)。

圖2，包含圖2A、2B、2C、2D及2E，為藉由流動式細胞量測術，多發性骨髓瘤細胞株及主要樣品中BCMA表現之一系列圖示。在細胞株U266 (圖2A)、H929 (圖2B)及8226 (圖2C)之表面上偵測BCMA。在10個所分析之多發性骨髓瘤患者中之9個中BCMA亦在大部分純系漿細胞上均質表現(圖2D及2E)。

圖3，包含圖3A及3B，為證實正常外周血液細胞中及在CD3/CD28擴增之後(圖3A)及正常骨髓細胞上(圖3B) BCMA表現缺乏之一系列圖示。

圖4，包含圖4A、4B、4C、4D、4E及4F，為展示在正常組織中BCMA表現之一系列圖片及圖。在免疫組織化學分析中針對BCMA表現，染色呈陽性之組織為淋巴結(圖4A)及扁桃體(圖4B)。未針對BCMA表現染色(BCMA陰性)之代表性組織包括肺(圖4C)、胰臟(圖4D)及甲狀腺(圖4E)。亦進行不同組織中之RNA原位雜交分析(圖4F)。

圖5為含有人類化鼠類抗-BCMA scFv，名為pBCMA1、

pBCMA2、pBCMA3及pBCMA4之四個CAR構築體之示意圖。

圖6為一系列流動式細胞量測曲線圖，其展示T細胞上BMCA-CAR構築體之轉導效率及表現。SS1-BBz表示抗-間皮素CAR，其充當陰性對照。

圖7，包含圖7A及圖7B，為如藉由ELISA分析所量測，證實BCMA-CART之抗原特異性細胞因子產生之兩個圖。評估IL2 (圖7A)及干擾素-γ (IFNg)(圖7B)產生。

圖8，包含圖8A、圖8B、圖8C及圖8D，為證實所指示之骨髓瘤細胞株上BCMA-CART之細胞毒性活性的一系列圖：表現BCMA (圖8A)；8226(圖8B)；NCI H929 (圖8C)；以及OPM2 (圖8D)之K562。

圖9，包含圖9A及圖9B，為展示臨床前多發性骨髓瘤動物模型中BCMA-CART之抗腫瘤活性的圖及一系列圖片。圖9A展示表示全部動物中疾病負荷之平均生物發光的定量(由光子/秒表示)。圖9B展示在處理後5、15及20天在經處理之小鼠中偵測到之生物發光之圖片。

圖10，包含圖10A及10B，為含有人類化鼠類抗-BCMA scFv之工具BCMA CAR構築體之一系列示意圖。

圖11為藉由螢光素酶報導基因分析，證實在報導細胞株中轉導之工具BCMA CAR構築體之標靶特異性活化的一系列圖。

圖12為展示在用工具BCMA CAR構築體轉導前在CD3/CD28擴增之後T細胞之CD4+及CD8+群體之分佈的流動式細胞量測曲線圖。

圖13為藉由流動式細胞量測術分析及對應直方圖，藉由在轉導10天後偵測BCMA-Fc抗原，展示CART轉導效率的一系列曲線圖。

圖14為在用所指示之標靶細胞(例如K562、表現BCMA之K562、KMS11-luc、MM1-S-luc、NCI-H929、KMs26、RPMI 8226及CD3/CD28珠粒)刺激之後，藉由CFSE染色，展示工具BCMA CART細胞之增殖的一系列直方曲線圖。

圖15，包含圖15A及15B，為在用所指示之標靶細胞刺激之後，藉由表現CART之細胞之細胞數(如藉由流動式細胞量測術所量測)(圖15A)及細胞總數(圖15B)展示工具BCMA CART細胞之增殖的兩個圖。

圖16為藉由螢光素酶分析，展示回應於表現BCMA之標靶細胞KMS11-螢光素酶細胞(左)及MM1-S-螢光素酶細胞(右)的工具BCMA CART殺死之圖。

圖17為藉由CFSE細胞殺死分析，展示回應於表現BCMA之標靶細胞的工具BCMA CART殺死之一系列圖。

圖18為藉由螢光素酶報導基因分析，證實在報導細胞株中轉導的含有人類抗-BCMA scFv之BCMA CAR之標靶特異性活化的一系列圖。

圖19為展示在CD3/CD28擴增之後及在CAR轉導之前，CD4+及CD8+T細胞群體之分佈的流動式細胞量測曲線圖。

圖20為藉由評估轉導T細胞上之CAR表現，展示轉導效率之一系列流動式細胞量測曲線圖及對應直方曲線圖。

圖21為如藉由CFSE染色所量測，展示回應於用所指示之標靶細胞(K562、表現BCMA之K562、RPMI 8226、KM11-luc及NCI-H929)刺激，BCMA CART細胞之細胞增殖的一系列直方曲線圖。

圖22，包含圖22A、圖22B及圖22C，為如藉由流動式細胞量測術分析所量測，證實回應於用所指示之標靶細胞(K562、表現BCMA之K562、RPMI 8226、KMS11-luc及NCI-H929)刺激，BCMA CART細胞增殖的一系列圖。獨立地分析表現CD3 (圖22A)、CD4 (圖22B)及CD8 (圖22C)之各T細胞群體的CART細胞之增殖。

圖23，包含圖23A、23B及23C，為藉由螢光素酶分析，展示回應於表現BCMA之KMS11-螢光素酶標靶細胞，BCMA CART殺死的一系列圖。圖23A中之各圖中各BCMA CAR構築體之殺死能力(殺死之標靶

細胞%)與BCMA-3NP及BCMA-4NP相比。圖23B中，所選BCMA CAR構築體彼此比較。圖23C中，效應細胞：標靶比率相對於表現CAR之細胞校正。X軸表示殺死之標靶細胞%；Y軸表示效應:標靶(E:T)比率。

圖24為展示用BCMA CART處理控制NSG小鼠中KMS-11-luc人類多發性骨髓瘤異種移植物之疾病進展的圖。腫瘤細胞之平均生物發光(+/-SEM)展示全部動物中之疾病負荷，如圖中表示為ROI (相關區域，例如全部小鼠)的光子/秒(p/s)。藉由ANOVA計算相對於媒劑之顯著性；*表示P<0.01。

圖25，包含圖25A及25B，為兩個獨立實驗中證實KMS-11人類多發性骨髓瘤模型中BCMA CART細胞之抗腫瘤活性之兩個圖。腫瘤細胞之平均生物發光(+/-SEM)展示全部動物中之疾病負荷，在圖中表示為全部小鼠之光子/秒(p/s)(或總通量或BLI)。藉由ANOVA計算第28天相對於媒劑之顯著性；圖25A中*表示P<0.01。圖25B中，BCMA-4NP*表示來自第一實驗之BCMA-4NP結果(圖25A中展示之結果)。

圖26，包含圖26A、26B、26C及26D，為藉由定量KMS-11-luc腫瘤負載小鼠之外周血液中BCMA-CART細胞數目，展示BCMA-CART細胞之增殖的圖。在CAR T細胞處理後，在第1、3、7、10、14天及此後每週分析外周血液T細胞。自第一腫瘤實驗(圖25A中展示之結果)，圖26A中評估CD4+CART群體且圖26B中評估CD8+CART群體。自第二腫瘤實驗(圖25B中展示之結果)，在圖26C中評估CD4+CART群體且在圖26D中評估CD8+CART群體。

圖27，包含圖27A、27B、27C及27D，為展示在第一腫瘤實驗(圖25A中展示之結果)結束時骨髓及脾中表現BCMA CAR之T細胞之擴增的圖。計算骨髓(圖27A)及脾(圖27B)中CD4+表現BCMA CAR之T細胞之平均數目。計算骨髓(圖27C)及脾(圖27D)中CD4=8+表現BCMA

CAR之T細胞之平均數目。J6MO樣品表示表現BCMA-4NP CAR構築體之CART細胞。

圖28，包含圖28A及28B，為在兩個獨立慢病毒實驗中展示所選BCMA CAR構築體之慢病毒力價的圖。在第一輪測試中，測試BCMA CAR構築體之兩個不同DNA製劑(A及B)(圖28A)。在第二輪測試中，測試BCMA CAR構築體之三個不同DNA製劑(A、B及C)(圖28B)。

圖29為展示BCMA-4NP與所選BCMA CAR構築體BCMA-4 (B4)、BCMA-10 (B10)、BCMA-13 (B13)及BCMA-15 (B15)之間的競爭分析之圖。

圖30，包含圖30A、30B、30C、30D及30E，為展示所選BCMA構築體之親和力分析之結果的圖：BMCA-10 (圖30A)；BCMA-13 (圖30B)、BCMA-15 (圖30C)、BCMA-4 (圖30D)及BCMA-4NP (圖30E)。

圖31為展示所選表現BCMA CAR之T細胞對重組BCMA之選擇性結合的圖。將BCMA之重組形式及包含蛋白質稠合於Fc結構域之緊密相關家族成員BAFFR及TACI與表現BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15之T細胞一起培育。偵測結合於重組蛋白質之細胞之百分比(陽性細胞%)。

圖32，包含圖32A、32B、32C、32D、32E及32F，為描繪腦組織中BCMA之免疫組織化學染色之一系列圖像。食蟹獼猴小腦之爬行纖維中BCMA染色(圖32A)。食蟹獼猴下橄欖核中神經元細胞體中之BCMA染色(圖32B)。食蟹獼猴延髓中BCMA染色(圖32C)及Ig染色(對照)(圖32E)。人類延髓中BCMA染色(圖32D)及Ig染色(對照)(圖32F)。

圖33，包含圖33A、33B、33C、33D及33E，為描繪腦組織中BCMA表現之RNA分析的一系列圖像及圖。非人類靈長類動物小腦之BCMA、DAPB及PPIB RNA原位雜交(圖33A)。非人類靈長類動物延髓之BCMA、DAPB及PPIB RNA原位雜交(圖33B)。人類小腦、延

髓、胃及腎中BCMA之定量PCR分析(圖33C)。食蟹獼猴白質、灰質、延髓、胃及腎中BCMA之定量PCR分析(圖33D)。人類中正常組織之RNAseq分析(圖33E)；方框指示小腦中之BCMA表現。

圖34為展示評估BCMA CART細胞療法在復發性及/或難治性骨髓瘤中之安全性及可行性之研究的時刻表之示意圖。

圖35A及35B為展示當與標靶細胞共同培養時藉由BCMA-10 CART分泌之細胞因子之濃度的圖。圖35A為展示藉由BCMA-10 CART分泌之介白素-2 (IL-2)及干擾素-γ (IFNγ)之濃度的圖。圖35B為展示藉由BCMA-10 CART分泌之腫瘤壞死因子-α (TNF-α)之濃度的圖。

圖36A及36B為展示T細胞之huBCMA-BBz慢病毒轉導之生長曲線及效率的圖/曲線圖。圖36A為展示在擴增後若干天經huBCMA-BBz載體轉導之T細胞之數目的圖。圖36B為展示與未經轉導之NTD細胞相比，CART-BCMA細胞(經huBCMA-BBz載體轉導之T細胞)上BCMA離體擴增第6天之表現的一組流動式細胞量測曲線圖。

圖37為展示各種細胞株，包括K562-BCMA細胞及多發性骨髓瘤細胞株NCI H929、U266、RPMI 8226、OPM2及MM1S上BCMA表面表現的流動式細胞量測直方圖之圖。對於所有曲線圖，橙色實心峰表示同型對照且藍色實心峰用BCMA抗體染色。

圖38A及38B為展示回應於骨髓瘤細胞株，藉由CART-BCMA細胞產生之細胞因子之濃度的圖。圖38A展示所產生之IL-2之濃度，且圖38B展示所產生之IFN-γ之濃度。值表示以pg/mL計之細胞因子濃度。

圖39A、39B及39C為展示CART-BCMA細胞對$BCMA^+$多發性骨髓瘤細胞株之抗原特異性殺死的圖。圖39A展示K562-BCMA細胞之抗原特異性殺死，圖39B展示RPMI 8226細胞之抗原特異性殺死，且圖39C展示MM1S細胞之抗原特異性殺死。

圖40A、40B及40C為展示CART-BCMA細胞顯示在活體內有效抗骨髓瘤活性之圖。圖40A為展示未經轉導之小鼠中總輻射量之圖，且圖40B為展示CART-BCMA小鼠中總輻射量之圖。圖40C為展示在注射T細胞之後NTD或CART-BCMA小鼠之存活百分比的圖。展示來自RPMI 8226CBG+腫瘤之背光子發射，其中個別動物以灰色描繪且中位總輻射量以紅色展示。各組n=10。時間以注射T細胞後之週數來展示。

圖41A-41D顯示單個載體上之多種組態，例如其中U6調控之shRNA在EF1 α調控之CAR編碼元件的上游或下游。在圖41A及圖41B中描繪之例示性構築體中，轉錄經由U6及EF1 α啟動子在相同方向上進行。在圖41C及圖41D中描繪之例示性構築體中，轉錄經由U6及EF1 α啟動子在不同方向上進行。在圖41E中，shRNA (及相應U6啟動子)在第一載體上，且CAR (及相應EF1 α啟動子)在第二載體上。

圖42描繪兩種例示性RCAR組態之結構。抗原結合成員包含抗原結合結構域、跨膜結構域及交換結構域。胞內結合成員包含交換結構域、共同刺激信號傳導結構域及主要信號傳導結構域。兩種組態證實本文所述之第一及第二交換結構域可關於抗原結合成員及胞內結合成員呈不同取向。本文進一步描述其他RCAR組態。

圖43展示在細胞培養系統中表現CAR之經轉導之T細胞的增殖藉由低劑量RAD001增強。CART與Nalm-6細胞在不同濃度RAD001存在下共同培養。在共同培養後第4天評估CAR陽性之CD3陽性T細胞(黑色)及總T細胞(灰色)之數目。

圖44描繪以0.3、1、3及10 mg/kg (mpk)每日給與RAD001或給與媒劑下NALM6-luc細胞之腫瘤生長量測。圓圈指代媒劑；方形指代10 mg/kg劑量之RAD001；三角形指代3 mg/kg劑量之RAD001，倒三角形指代1 mg/kg劑量之RAD001；且菱形指代0.3 mg/kg劑量之RAD001。

圖45A及45B展示藥物動力學曲線，其展示具有NALM6腫瘤之NSG小鼠之血液中RAD001之量。圖45A展示RAD001第一次給與後之第0天PK。圖45B展示最終RAD001給與後之第14天PK。菱形指代10 mg/kg劑量之RAD001；方形指代1 mg/kg劑量之RAD001；三角形指代3 mg/kg劑量之RAD001；且×指代10 mg/kg劑量之RAD001。

圖46A及46B展示給與及未給與RAD001之人類化CD19 CART細胞的活體內增殖。每日低劑量RAD001 (0.003 mg/kg)引起CAR T細胞增殖之增強，超過huCAR19增殖之正常水準。圖46A展示$CD4^+$ CAR T細胞；圖46B展示$CD8^+$ CAR T細胞。圓圈指代PBS；方形指代huCTL019；三角形指代使用3 mg/kg RAD001之huCTL019；倒三角形指代使用0.3 mg/kg RAD001之huCTL019；菱形指代使用0.03 mg/kg RAD001之huCTL019；且圓圈指代使用0.003 mg/kg RAD001之huCTL019。

圖47描繪患者腫瘤細胞中之CD19表現。針對CD19 (x軸)及CD38 (y軸)將$CD138^+CD45^{暗}$腫瘤細胞染色。約1-2%之腫瘤細胞表現CD19抗原。

【實施方式】

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同的含義。

術語「一種(a及an)」係指一種或一種以上(亦即至少一種)物品之語法對象。藉由實例，「一種要素」意謂一種要素或超過一種要素。

當涉及諸如量、持續時間及其類似物之可量測值時，術語「約」欲涵蓋相較於指定值±20%，或在一些情況下±10%，或在一些情況下±5%，或在一些情況下±1%，或在一些情況下±0.1%之變化，因而變化適合於進行所揭示之方法。

術語「嵌合抗原受體」或者「CAR」係指包含至少胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及包含來源於如下所定義之刺激分子之功能性信號傳導結構域之胞質信號傳導結構域(在本文中亦稱作「胞內信號傳導結構域」)的重組多肽構築體。在一些實施例中，CAR多肽構築體中之結構域在相同多肽鏈中，例如包含嵌合融合蛋白。在一些實施例中，CAR多肽構築體中之結構域不彼此相鄰，例如在不同多肽鏈中，例如如本文所述之RCAR中所提供。

在一個態樣中，CAR之刺激分子為與T細胞受體複合物締合之ξ鏈。在一個態樣中，胞質信號傳導結構域包含主要信號傳導結構域(例如CD3-ξ之主要信號傳導結構域)。在一個態樣中，胞質信號傳導結構域進一步包含一或多個來源於至少一種如下所定義之共同刺激分子的功能性信號傳導結構域。在一個態樣中，共同刺激分子係選自4-1BB (亦即CD137)、CD27、ICOS及/或CD28。在一個態樣中，CAR包含如下嵌合融合蛋白質，該蛋白質包含胞外抗原識別結構域、跨膜結構域及包含來源於刺激分子之功能性信號傳導結構域的胞內信號傳導結構域。在一個態樣中，CAR包含如下嵌合融合蛋白質，該蛋白質包含胞外抗原識別結構域、跨膜結構域及包含來源於共同刺激分子之功能性信號傳導結構域及來源於刺激分子之功能性信號傳導結構域的胞內信號傳導結構域。在一個態樣中，CAR包含如下嵌合融合蛋白質，該蛋白質包含胞外抗原識別結構域、跨膜結構域及包含兩個來源於一或多個共同刺激分子之功能性信號傳導結構域及一個來源於刺激分子之功能性信號傳導結構域的胞內信號傳導結構域。在一個態樣中，CAR包含如下嵌合融合蛋白質，該蛋白質包含胞外抗原識別結構域、跨膜結構域及包含至少兩個來源於一或多個共同刺激分子之功能性信號傳導結構域及一個來源於刺激分子之功能性信號傳導結構域的胞內信號傳導結構域。在一個態樣中，CAR在CAR融合蛋白之胺基端(N

端)包含視情況存在之前導序列。在一個態樣中，CAR在胞外抗原識別結構域之N端進一步包含前導序列，其中前導序列在細胞處理及CAR定位至細胞膜期間視情況自抗原識別結構域(例如aa scFv)裂解。

包含靶向特定腫瘤標記物X之抗原結合結構域(例如scFv、單域抗體或TCR (例如TCRα結合結構域或TCRβ結合結構域))的CAR亦稱為XCAR，其中X可為如本文所述之腫瘤標記物。舉例而言，包含靶向BCMA之抗原結合結構域的CAR稱為BCMA CAR。CAR可在任何細胞，例如如本文所述之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)中表現。

術語「信號傳導結構域」係指藉由在細胞內傳輸資訊起作用，以藉由產生第二信使或藉由回應於此類信使充當效應子而經由界定之信號傳導路徑調控細胞活性的蛋白質功能部分。

如本文所用，術語「BCMA」係指B細胞成熟抗原。BCMA (亦稱為TNFRSF17、BCM或CD269)為腫瘤壞死受體(TNFR)家族之成員且主要在終末分化之B細胞，例如記憶B細胞及漿細胞上表現。其配位體稱為TNF家族之B細胞活化因子(BAFF)及增生誘發配位體(APRIL)。BCMA參與介導漿細胞之存活以維持長期體液免疫性。BCMA之基因在染色體16上編碼，產生994個核苷酸長之主要mRNA轉錄物(NCBI寄存 NM_001192.2)，該轉錄物編碼184個胺基酸之蛋白質(NP_001183.2)。已描述來源於BCMA基因座之第二反義轉錄物，其可在調控BCMA表現中起作用(Laabi Y.等人, Nucleic Acids Res., 1994, 22:1147-1154)。已描述額外轉錄物變異體，意義未知(Smirnova AS等人 Mol Immunol., 2008, 45(4):1179-1183)。已鑑別第二同功異型物，亦稱為TV4 (Uniprot標識符Q02223-2)。如本文所用，「BCMA」包括包含全長野生型BCMA之突變，例如點突變、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

如本文所用之術語「抗體」係指來源於特異性結合抗原之免疫

球蛋白分子的蛋白質或多肽序列。抗體可為多株或單株、多鏈或單鏈或完整免疫球蛋白且可來源於天然來源或重組來源。抗體可為免疫球蛋白分子之四聚體。

術語「抗體片段」係指完整抗體或其重組變異體之至少一個部分且係指足以使抗體片段識別且特異性結合諸如抗原之標靶的抗原結合結構域，例如完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段、scFv抗體片段、線性抗體、諸如sdAb之單域抗體(VL或VH)、駱駝科VHH結構域及由諸如包含兩個或兩個以上，例如兩個在鉸鏈區經二硫橋連接之Fab片段，或兩個或兩個以上，例如兩個分離之CDR或所連接抗體之其他抗原決定基結合片段的二價片段之抗體片段形成的多特異性抗體。抗體片段亦可併入單域抗體、最大抗體、微型抗體、奈米抗體、胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005)。抗體片段亦可移植至基於多肽之骨架，諸如III型纖維結合蛋白(Fn3)(參見美國專利第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽微型抗體)。

術語「scFv」係指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的融合蛋白，其中輕鏈及重鏈可變區經由短的可撓性多肽連接子連續連接且能夠表現為單鏈多肽，且其中scFv保留其所來源之完整抗體的特異性。除非指定，否則如本文中所用，scFv可具有任一次序之VL及VH可變區，例如相對於多肽之N端及C端末端，scFv可包含VL-連接子-VH或可包含VH-連接子-VL。

如本文所用之術語「互補決定區」或「CDR」係指在抗體可變區內賦予抗原特異性及結合親和力之胺基酸序列。舉例而言，通常，每一重鏈可變區中存在三個CDR (例如HCDR1、HCDR2及HCDR3)且每一輕鏈可變區中三個CDR (LCDR1、LCDR2及LCDR3)。既定CDR之

精確胺基酸序列邊界可使用許多熟知方案中之任一者，包括Kabat等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)、Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)所述之方案或其組合來測定。根據Kabat編號方案，在一些實施例中，重鏈可變結構域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且輕鏈可變結構域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。根據Chothia編號方案，在一些實施例中，VH中之CDR胺基酸編號為26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且VL中之CDR胺基酸殘基編號為26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)。在組合之Kabat及Chothia編號方案中，在一些實施例中，CDR對應於作為Kabat CDR、Chothia CDR或兩者之一部分的胺基酸殘基。舉例而言，在一些實施例中，CDR對應於VH，例如哺乳動物VH，例如人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；及VL，例如哺乳動物VL，例如人類VL中之胺基酸殘基24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。

包含抗體或其抗體片段的本發明之CAR組合物之部分可以多種形式存在，例如其中抗原結合結構域作為多肽鏈(包括例如單域抗體片段(sdAb)、單鏈抗體(scFv)或例如人類化抗體)之部分表現(Harlow等人, 1999, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY；Harlow等人, 1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York；Houston等人, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Bird等人, 1988, Science 242:423-426)。在一個態樣中，本發明CAR組合物之抗原結合結構域包含抗體

片段。在另一態樣中，CAR包含包括scFv之抗體片段。

如本文所用，術語「結合結構域」或「抗體分子」(在本文中亦稱作「抗標靶(例如BCMA)結合結構域」)係指包含至少一個免疫球蛋白可變結構域序列之蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語「結合結構域」或「抗體分子」涵蓋抗體及抗體片段。在一個實施例中，抗體分子為多特異性抗體分子，例如其包含多個免疫球蛋白可變結構域序列，其中該多個中之第一免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第一抗原決定基之結合特異性且該多個中之第二免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第二抗原決定基之結合特異性。在一個實施例中，多特異性抗體分子為雙特異性抗體分子。雙特異性抗體對不超過兩個抗原具有特異性。雙特異性抗體分子之特徵為第一免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第一抗原決定基之結合特異性及第二免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第二抗原決定基之結合特異性。術語「抗體重鏈」係指以天然存在之構形存在於抗體分子中且通常決定抗體所屬類別的兩種類型多肽鏈中之較大者。

術語「抗體輕鏈」係指以天然存在之構形存在於抗體分子中的兩種類型多肽鏈中之較小者。卡帕(κ)及拉姆達(λ)輕鏈係指兩種主要抗體輕鏈同型。

術語「重組抗體」係指使用重組DNA技術產生之抗體，諸如由噬菌體或酵母表現系統所表現之抗體。該術語亦應理解為意謂已藉由合成編碼抗體之DNA分子(且該DNA分子表現抗體蛋白)或指定抗體之胺基酸序列所產生之抗體，其中該DNA或胺基酸序列已使用在此項技術中可獲得且熟知之重組DNA或胺基酸序列技術獲得。

術語「抗原」或「Ag」係指引起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體產生或特異性免疫勝任細胞之活化或兩者。熟習此項技術者應瞭解包括幾乎所有蛋白質或肽之任何大分子均可充當抗原。此

外，抗原可來源於重組或基因組DNA。熟習此項技術者應瞭解，當在本文中使用彼術語時，包含編碼引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因此編碼「抗原」。此外，熟習此項技術者應瞭解抗原無需僅藉由基因之全長核苷酸序列編碼。顯而易見，本發明包括(但不限於)一種以上基因之部分核苷酸序列之使用且此等核苷酸序列以各種組合排列以編碼引發所需免疫反應之多肽。此外，熟習此項技術者應瞭解抗原根本不必藉由「基因」編碼。顯而易見，抗原可合成產生或可來源於生物樣品或可為除多肽外之大分子。此類生物樣品可包括(但不限於)組織樣品、腫瘤樣品、細胞或具有其他生物組分之體液。

術語「抗腫瘤作用」係指可藉由各種手段顯現之生物作用，其包括(但不限於)例如腫瘤體積減小，腫瘤細胞數目減少，癌轉移數目減少，預期壽命增加，腫瘤細胞增殖減少，腫瘤細胞存活率降低，或與癌性病狀相關之各種生理症狀改善。「抗腫瘤作用」亦可藉由本發明之肽、聚核苷酸、細胞及抗體預防腫瘤初次出現之能力來顯現。

術語「抗癌作用」係指可藉由各種手段顯現之生物作用，其包括(但不限於)例如腫瘤體積減小，腫瘤細胞數目減少，癌轉移數目減少，預期壽命增加，癌細胞增殖減少，癌細胞存活率降低，或與癌性病狀相關之各種生理學症狀改善。「抗癌作用」亦可藉由肽、聚核苷酸、細胞及抗體預防癌症初次出現之能力顯現。術語「抗腫瘤作用」係指可藉由多種手段顯現之生物作用，其包括(但不限於)例如腫瘤體積減小，腫瘤細胞數目減少，腫瘤細胞增殖減少或腫瘤細胞存活率降低。術語「自體」係指來源於與隨後可重新引入之個體相同個體之任何材料。

術語「同種異體」係指來源於與將引入材料之個體相同物種之不同動物的任何材料。當一或多個基因座之基因不相同時，兩個或兩

個以上個體稱為彼此同種異體。在一些態樣中，來自相同物種之個體的同種異體材料基因上可足夠不同從而以抗原方式相互作用。

術語「異種」係指移植物來源於不同物種之動物。

如本文中所用之術語「清除術」係指此項技術公認之體外過程，藉由該過程，供體或患者之血液自供體或患者移除且通過將所選特定成分分離出之設備且例如藉由還血法(retransfusion)，使剩餘物質返回至供體或患者之循環。因此，在「清除術樣品」之情況下，係指使用清除術獲得之樣品。

術語「組合」係指呈一種單位劑型之固定組合，或其中本發明之化合物與組合搭配物(例如如以下說明之另一藥物，亦稱為「治療劑」或「輔劑」)可同時獨立投與或在時間間隔內分開投與，尤其其中此等時間間隔允許組合搭配物展示協作，例如協同效應的組合投與。單一組分可包裝在套組中或分開包裝。在投與前組分中之一或兩者(例如粉末或液體)可復原或稀釋至所需劑量。如本文所用，術語「共投與」或「組合投與」或其類似術語意欲涵蓋向有需要之單一個體(例如患者)投與所選擇之組合搭配物，且意欲包括其中藥劑不一定藉由相同投藥途徑或同時投與的治療方案。如本文所用，術語「醫藥組合」意謂由混合或組合一種以上活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定與不固定組合兩者。術語「固定組合」意謂活性成分，例如本發明之化合物及組合搭配物，均呈單一實體或劑量形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂活性成分，例如本發明之化合物及組合搭配物，均呈分開的實體形式同時、並行或依序投與患者，無特定時間限制，其中此類投與在患者體內提供治療有效水準之兩種化合物。後者亦適用於混合療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

術語「癌症」係指特徵為異常細胞之快速且不受控生長的疾病。癌細胞可局部擴散或經由血流及淋巴系統擴散至身體其他部分。

本文描述各種癌症之實例且其包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌及其類似癌症。藉由本文所述之方法治療之較佳癌症包括多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤。

術語「腫瘤」與「癌症」在本文中可互換使用，例如兩個術語涵蓋實體及液體，例如瀰漫性或循環腫瘤。如本文所用，術語「癌症」或「腫瘤」包括惡化前以及惡性癌症及腫瘤。

當「來源於」在本文中使用時該術語指示第一與第二分子之間的關係。其一般係指第一分子與第二分子之間的結構相似性，且不涵蓋或包括對來源於第二分子之第一分子的過程或來源限制。舉例而言，在來源於CD3ζ分子之胞內信號傳導結構域之情況下，胞內信號傳導結構域保留足夠CD3ζ結構，使得具有所需功能，亦即在適當條件下產生信號之能力。其不涵蓋或包括對產生胞內信號傳導結構域之特定過程之限制，例如其並不意謂，為提供胞內信號傳導結構域，必須以CD3ζ序列開始且刪除不必要序列，或施加突變以達成胞內信號傳導結構域。

片語「與BCMA表現相關之疾病」包括(但不限於)與表現BCMA(例如野生型或突變BCMA)之細胞相關的疾病或與表現BCMA (例如野生型或突變BCMA)之細胞相關的病狀，包括例如增生性疾病，諸如癌症或惡性疾病或癌變前病狀，諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症；或與表現BCMA (例如野生型或突變BCMA)之細胞相關的非癌症相關適應症。為避免疑義，與BCMA表現相關之疾病可包括與例如因為例如由用靶向BCMA之分子(例如本文所述之BCMA抑制劑)處理引起BCMA表現已下調而目前未表現BCMA，但曾經表現BCMA之細胞相關的病狀。在一個態樣中，與BCMA (例如野

生型或突變BCMA)表現相關之癌症為血液癌。在一個態樣中，血液癌為白血病或淋巴瘤。在一個態樣中，與BCMA (例如野生型或突變BCMA)表現相關之癌症為分化漿B細胞之惡性疾病。在一個態樣中，與BCMA (例如野生型或突變BCMA)表現相關之癌症包括癌症及惡性疾病，包括(但不限於)例如一或多種急性白血病，包括(但不限於)例如B細胞急性淋巴性白血病(「BALL」)、T細胞急性淋巴性白血病(「TALL」)、急性淋巴性白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)例如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)。其他與BMCA (例如野生型或突變BCMA)表現相關之癌症或血液科病狀包含(但不限於)例如B細胞前淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、伯基特氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生病狀、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及「白血病前驅症」，白血病前驅症為由骨髓血細胞無效產生(或發育不良)聯合之各種血液病狀；及其類似病症。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或神經膠母細胞瘤。在實施例中，與BCMA表現相關之疾病包括漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。其他與BCMA (例如野生型或突變BCMA)表現相關之疾病包括(但不限於)例如與BCMA (例如野生型或突變BCMA)表現相關之非典型及/或

非經典癌症、惡性疾病、癌變前病狀或增生性疾病，例如本文所述之癌症，例如前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌，或轉移性前列腺癌)、胰臟癌或肺癌。

與BCMA (例如野生型或突變BCMA)相關之非癌症相關病狀包括病毒感染；例如HIV、真菌感染(例如新型隱球菌(*C. neoformans*))；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE或狼瘡)、尋常天疱瘡及休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；發炎性腸病、潰瘍性結腸炎；與黏膜免疫性相關之移植相關性同種特異性免疫病症；以及其中體液免疫性具有重要意義之對生物製劑(例如因子VIII)之不必要免疫反應。在實施例中，與BCMA表現相關之非癌症相關適應症包括(但不限於)例如自體免疫疾病(例如狼瘡)、發炎性病症(過敏及哮喘)及移植。在一些實施例中，表現腫瘤抗原之細胞表現或在任何時間表現編碼腫瘤抗原之mRNA。在一個實施例中，表現腫瘤抗原之細胞產生腫瘤抗原蛋白質(例如野生型或突變)，且腫瘤抗原蛋白質可以正常水準或降低水準存在。在一個實施例中，表現腫瘤抗原之細胞在一個時間點產生可偵測水準之腫瘤抗原蛋白質，且隨後產生實質上不可偵測之腫瘤抗原蛋白質。

術語「保守序列修飾」係指胺基酸修飾不顯著影響或改變含有該胺基酸序列之抗體或抗體片段的結合特徵。此類保守修飾包括胺基酸取代、添加及缺失。修飾可藉由此項技術中已知之標準技術(諸如定點突變誘發及PCR介導之突變誘發)引入本發明之抗體或抗體片段中。保守取代為胺基酸殘基置換為具有類似側鏈之胺基酸殘基的取代。此項技術中已界定具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例

如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、β分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。因此，本發明之CAR內的一或多個胺基酸殘基可置換為相同側鏈家族之其他胺基酸殘基且可使用本文所述之功能性分析法測試經改變之CAR。

術語「刺激」係指由刺激分子(例如TCR/CD3複合物)與其同源配位體結合，藉此介導信號轉導事件(諸如(但不限於)經由TCR/CD3複合物之信號轉導)所誘發之主要反應。刺激可介導某些分子之表現改變，諸如TGF-β下調，及/或細胞骨架結構之重新組織及其類似方面。

術語「刺激分子」係指由T細胞表現之分子，其為T細胞信號傳導路徑之至少一些態樣提供以刺激方式調控TCR複合物初級活化之主要胞質信號傳導序列。在一些實施例中，CAR內含ITAM之結構域再現獨立於內源性TCR複合物之主要TCR的信號傳導。在一個態樣中，主要信號傳導藉由例如TCR/CD3複合物與負載有肽之MHC分子結合起始，且其引起T細胞反應之介導，包括(但不限於)增殖、活化、分化及其類似物。以刺激方式起作用之主要胞質信號傳導序列(亦稱作「主要信號傳導結構域」)可含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM的信號傳導基元。特定用於本發明之含有ITAM之主要胞質信號傳導序列的實例包括(但不限於)源自以下者：TCRζ、FcRγ、、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278(亦稱為「ICOS」)、FcεRI及CD66d、DAP10及DAP12。在本發明之一特異性CAR中，任一或多種本發明之CAR中的胞內信號傳導結構域包含胞內信號傳導序列，例如CD3-ζ之主要信號傳導序列。在本發明之一特異性CAR中，CD3-ζ之主要信號傳導序列為以SEQ ID NO: 9形式提供之序列，或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物)之等效殘基。在本發明之一特異性CAR中，CD3-ζ之主要信號

傳導序列為如SEQ ID NO: 10中所提供之序列，或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物)之等效殘基。術語「抗原呈現細胞」或「APC」係指在表面上展現與主要組織相容複合物(MHC)複合之外來抗原的免疫系統細胞，諸如輔助細胞(例如B細胞、樹突狀細胞及其類似細胞)。T細胞可使用其T細胞受體(TCR)識別此等複合物。APC處理抗原且將其呈現給T細胞。

如本文所用之術語「胞內信號傳導結構域」係指分子之胞內部分。在實施例中，細胞內信號傳導結構域轉導效應功能信號且引導細胞執行專門功能。儘管通常可採用整個胞內信號傳導結構域，但在多數情況下，不必使用整條鏈。在使用胞內信號傳導結構域之截短部分的程度上，此類截短部分只要轉導效應功能信號即可用於代替完整鏈。因此術語胞內信號傳導結構域意謂包括足以轉導效應功能信號之胞內信號傳導結構域的任何截短部分。

胞內信號傳導結構域產生促進含有CAR之細胞(例如CART細胞)之免疫效應功能的信號。免疫效應功能之實例(例如在CART細胞中)包括細胞溶解活性及輔助活性，包括分泌細胞因子。

在一實施例中，胞內信號傳導結構域可包含主要胞內信號傳導結構域。例示性主要胞內信號傳導結構域包括來源於負責主要刺激或抗原依賴性模擬之分子者。在一實施例中，胞內信號傳導結構域可包含共同刺激胞內結構域。例示性共同刺激胞內信號傳導結構域包括來源於負責共同刺激信號或抗原獨立性刺激之分子者。舉例而言，在CART情況中，主要胞內信號傳導結構域可包含T細胞受體之胞質序列，且共同刺激胞內信號傳導結構域可包含來自輔助受體或共同刺激分子之胞質序列。

主要胞內信號傳導結構域可包含稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM的信號傳導基元。含有ITAM之主要胞質信號傳導序列

之實例包括(但不限於)源自以下者：CD3ζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278（亦稱為「ICOS」）、FcεRI、CD66d、DAP10及DAP12。

術語「ζ」或者「ζ鏈」、「CD3-ζ」或「TCR-ζ」定義為作為GenBan寄存編號BAG36664.1提供之蛋白質或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物種)之等效殘基，且「ζ刺激結構域」或者「CD3-ζ刺激結構域」或「TCR-ζ刺激結構域」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細胞活化必需之初始信號。在一個態樣中，ζ之細胞質域包含Genbank寄存編號BAG36664.1之殘基52至164或作為其功能性直系同源物的來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物種)之等效殘基。在一個態樣中，「ζ刺激結構域」或「CD3-ζ刺激結構域」為以SEQ ID NO: 9提供之序列。在一個態樣中，「ζ刺激結構域」或「CD3-ζ刺激結構域」為以SEQ ID NO: 10提供之序列。

術語「共同刺激分子」係指T細胞上之同源結合搭配物，其特異性結合共同刺激配位體，藉此藉由T細胞介導共同刺激反應，諸如(但不限於)增殖。共同刺激分子為除抗原受體或其配位體以外的細胞表面分子，其為有效免疫反應所需。共同刺激分子包括(但不限於)MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白質)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、

ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。

共同刺激胞內信號傳導結構域係指共同刺激分子之胞內部分。

胞內信號傳導結構域可包含其所源自之分子的全部胞內部分或全部天然胞內信號傳導結構域，或其功能性片段。

術語「4-1BB」係指胺基酸序列以GenBank寄存編號AAA62478.2提供的TNFR超家族之一員，或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物種)之等效殘基；且「4-1BB共同刺激結構域」定義為GenBank寄存編號AAA62478.2之胺基酸殘基214-255，或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物種)之等效殘基。在一個態樣中，「4-1BB共同刺激結構域」為以SEQ ID NO: 7提供之序列或來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及其類似物種)之等效殘基。

「免疫效應細胞」在該術語在本文中使用時，係指涉及免疫反應，例如促進免疫效應反應之細胞。免疫效應細胞之實例包括T細胞，例如α/β T細胞及γ/δ T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T (NKT)細胞、肥大細胞及骨髓衍生之吞噬細胞。

「免疫效應功能或免疫效應反應」在該術語在本文中使用時係指例如免疫效應細胞之增強或促進標靶細胞之免疫侵襲的功能或反

應。例如，免疫效應功能或反應係指T或NK細胞促進標靶細胞之殺死或者生長或增殖抑制的特性。在T細胞之情況下，主要刺激及共同刺激為免疫效應功能或反應之實例。

術語「效應功能」係指細胞之專門功能。T細胞之效應功能例如可為細胞溶解活性或輔助活性，包括分泌細胞因子。

術語「編碼」係指諸如基因、cDNA或mRNA之聚核苷酸中之核苷酸之特定序列在生物過程中充當合成其他聚合物及大分子之模板的固有特性，該等聚合物及大分子具有已確定之核苷酸序列(例如rRNA、tRNA及mRNA)或已確定之胺基酸序列及由此獲得之生物特性。因此，若與基因相對應之mRNA之轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白質，則基因、cDNA或RNA編碼該蛋白質。核苷酸序列與mRNA序列一致且通常提供於序列表中的編碼股與用作基因或cDNA轉錄之模板的非編碼股皆可稱為編碼蛋白質或基因或cDNA之其他產物。

除非另外規定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括為彼此之簡併形式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。在編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有內含子之程度上，編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列一詞亦可包括內含子。

術語「有效量」或「治療有效量」在本文中可互換使用且其係指如本文所述有效獲得特定生物結果之化合物、調配物、物質或組合物之量。

術語「內源性」係指來自或在生物體、細胞、組織或系統內部產生之任何物質。

術語「外源性」係指自生物體、細胞、組織或系統外部引入或產生之任何物質。

術語「表現」係指由啟動子驅動的特定核苷酸序列之轉錄及/或

轉譯。

術語「轉移載體」係指包含分離之核酸且可用於將分離之核酸傳遞至細胞內部的物質組合物。許多載體為此項技術中已知，包括(但不限於)線性聚核苷酸、與離子性或兩親媒性化合物有關之聚核苷酸、質體及病毒。因此，術語「轉移載體」包括自主複製質體或病毒。該術語亦應解釋為進一步包括促進核酸轉移至細胞中之非質體及非病毒化合物，諸如聚離胺酸化合物、脂質體及其類似物。病毒轉移載體之實例包括(但不限於)腺病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體及其類似物。

術語「表現載體」係指包含重組聚核苷酸之載體，該重組聚核苷酸包含可操作地連接於待表現之核苷酸序列之表現控制序列。表現載體包含足夠順式作用元件用於表現；用於表現之其他元件可由宿主細胞供應或在活體外表現系統中。表現載體包括此項技術中已知之全部，包括併入重組聚核苷酸之黏質體、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)。

術語「慢病毒」係指反轉錄病毒科家族種類。慢病毒在反轉錄病毒中為獨特的，因為其能夠感染未分化細胞；其可將足夠量之遺傳資訊傳遞至宿主細胞之DNA中，因此其為基因傳遞載體之最有效方法之一。HIV、SIV及FIV均為慢病毒之實例。

術語「慢病毒載體」係指來源於慢病毒基因組之至少一部分的載體，尤其包括如Milone等人, Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)中所提供之自身不活化慢病毒載體。臨床中可使用之慢病毒載體之其他實例包括(但不限於)例如來自Oxford BioMedica之ENTIVECTOR®基因傳遞技術、來自Lentigen之LENTIMAX™載體系統及其類似物。非臨床類型之慢病毒載體亦可獲得且將為熟習此項技術者所知。

術語「同源」或「一致性」係指在兩種聚合物分子之間，例如

在諸如兩種DNA分子或兩種RNA分子之兩種核酸分子之間，或在兩種多肽分子之間的子單元序列一致性。當兩個分子兩者中之子單元位置由相同單體子單元佔據時；例如若兩個DNA分子中之每一者中之位置均又腺嘌呤佔據，則其在彼位置為同源或一致的。兩個序列之間的同源性為匹配或同源位置數目之直接函數；例如若兩個序列中之位置有一半(例如長度為十個子單元之聚合物中之五個位置)同源，則該兩個序列為50%同源；若90%之位置(例如10個中之9個)匹配或同源，則該兩個序列為90%同源。

非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(諸如Fv、Fab、Fab'、F(ab')2或抗體之其他抗原結合子序列)。大多數情況下，人類化抗體及其抗體片段為人類免疫球蛋白(受體抗體或抗體片段)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)之殘基置換為來自諸如具有所需特異性、親和性及能力之小鼠、大鼠或兔之非人類物種(供體抗體)之CDR的殘基。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基置換為相應非人類殘基。此外，人類化抗體/抗體片段可包含既不存在於接受者抗體中亦不存在於所輸入之CDR或構架序列中之殘基。此等修飾可進一步使抗體或抗體片段效能得到改進及最佳化。一般而言，人類化抗體或其抗體片段將包含至少一個及通常兩個可變結構域的實質上全部，其中所有或實質上所有CDR區域與非人類免疫球蛋白之彼等區域相對應且所有或絕大部分FR區域為人類免疫球蛋白序列之彼等區域。人類化抗體或抗體片段亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，該恆定區典型地為人類免疫球蛋白之恆定區。其他細節參見Jones等人, Nature, 321: 522-525, 1986；Reichmann等人, Nature, 332: 323-329, 1988；Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992。

「完整人類」係指諸如抗體或抗體片段之免疫球蛋白，其中整個分子具有人類來源或由與抗體或免疫球蛋白之人類形式一致的胺基酸序列組成。

術語「分離」意謂自天然狀態改變或移除。舉例而言，天然存在於活動物中之核酸或肽並非「分離」，而自其天然狀態之共存材料部分或完全分離之相同核酸或肽為「分離」。分離之核酸或蛋白質可以實質上經純化之形式存在或可存在於諸如宿主細胞之非原生環境中。

在本發明之情形中，使用以下通常存在之核酸鹼基之縮寫。「A」係指腺苷，「C」係指胞嘧啶，「G」係指鳥苷，「T」係指胸苷且「U」係指尿苷。

術語「可操作地連接」或「轉錄控制」係指調控序列與異源核酸序列之間的功能性連接，其引起異源核酸序列之表現。舉例而言，當第一核酸序列與第二核酸序列處於功能性關係時，第一核酸序列可操作地連接第二核酸序列。舉例而言，若啟動子影響編碼序列之轉錄或表現，則啟動子可操作地連接於編碼序列。可操作地連接之DNA序列可彼此鄰接，且若接合兩個蛋白質編碼區時必要，則在同一閱讀框架中。

術語「非經腸」投與免疫原性組合物包括例如皮下(s.c.)、靜脈內(i.v.)、肌肉內(i.m.)或胸骨內注射、瘤內或輸注技術。

術語「核酸」或「聚核苷酸」係指去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其呈單股或雙股形式之聚合物。除非明確限制，否則該術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，其具有與參考核酸類似的結合特性且以與天然存在之核苷酸類似的方式代謝。除非另外指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如簡併密碼子取代，例如保守取代)、對偶基因、直系同源物、SNP及互

補序列以及明確指示之序列。特定言之，簡併密碼子取代，例如保守取代可藉由產生其中一或多個(或所有)所選擇之密碼子之第三位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代之序列實現(Batzer等人, Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)；Ohtsuka等人, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)；及Rossolini等人, Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。

術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指包含由肽鍵共價連接之胺基酸殘基的化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸且對可構成蛋白質或肽序列之胺基酸最大數目無限制。多肽包括包含藉由肽鍵彼此接合之兩個或兩個以上胺基酸之任何肽或蛋白質。如本文所用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱作例如肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱作蛋白質，其存在多種類型)。「多肽」尤其包括例如生物活性片段、實質上同源多肽、寡肽、均二聚體、雜二聚體、多肽變異體、經修飾多肽、衍生物、類似物、融合蛋白。多肽包括天然肽、重組肽或其組合。

術語「啟動子」係指由細胞合成機制或引入之合成機制識別，為起始聚核苷酸序列之特異性轉錄所需的DNA序列。

術語「啟動子/調控序列」係指表現可操作地連接於啟動子/調控序列之基因產物所必需的核酸序列。在一些情況下，此序列可為核心啟動子序列且在其他情況下，此序列亦可包括強化子序列及表現基因產物所必需的其他調控元件。啟動子/調控序列可例如為以組織特異性方式表現基因產物者。

術語「組成性」啟動子係指當與編碼或指明基因產物之核苷酸序列可操作地連接時，在細胞之大多數或全部生理條件下引起基因產物在細胞中產生之核苷酸序列。

術語「誘導性」啟動子係指當與編碼或指明基因產物之聚核苷酸可操作地連接時，僅當細胞中存在對應於啟動子之誘導劑時才引起

基因產物在細胞中實質上產生的核苷酸序列。

術語「組織特異性」啟動子係指當與編碼或指明基因之聚核苷酸可操作地連接時，僅當細胞為對應於啟動子之組織類型的細胞時才引起基因產物在細胞中實質上產生之核苷酸序列。

術語「癌症相關抗原」或「腫瘤抗原」可互換，係指全部或以片段形式(例如MHC/肽)在癌細胞表面上表現之分子(通常蛋白質、碳水化合物或脂質)，且其適用於將藥理學試劑優先靶向癌細胞。在一些實施例中，腫瘤抗原為正常細胞與癌細胞表現之標記物，例如譜系標記物，例如B細胞上之CD19。在一些實施例中，腫瘤抗原為在癌細胞中相較於在正常細胞中過度表現之細胞表面分子，例如相較於正常細胞1倍過度表現、2倍過度表現、3倍或3倍以上過度表現。在一些實施例中，腫瘤抗原為癌細胞中不適當合成之細胞表面分子，例如相較於正常細胞上表現之分子含有缺失、添加或突變的分子。在一些實施例中，腫瘤抗原將全部或以片段形式(例如MHC/肽)專門表現於癌細胞之細胞表面上，且在正常細胞表面上不合成或表現。在一些實施例中，本發明之CAR包括包含結合於MHC呈現肽之抗原結合結構域(例如抗體或抗體片段)的CAR。通常，來源於內源性蛋白質之肽填充主要組織相容複合體(MHC) I類分子之凹穴，且由CD8+ T淋巴細胞上之T細胞受體(TCR)識別。MHC I類複合物由全部成核細胞組成性表現。在癌症中，病毒特異性及/或腫瘤特異性肽/MHC複合物表示免疫療法之獨特類別之細胞表面標靶。已描述在人類白細胞抗原(HLA)-A1或HLA-A2的情形中靶向衍生自病毒或腫瘤抗原之肽的TCR樣抗體(參見例如Sastry等人, J Virol. 2011 85(5):1935-1942；Sergeeva等人, Blood, 2011 117(16):4262-4272；Verma等人, J Immunol 2010 184(4):2156-2165；Willemsen等人, Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608；Dao等人, Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33；Tassev等人, Cancer Gene Ther

2012 19(2):84-100)。舉例而言，TCR樣抗體可藉由篩選文庫(諸如人類scFv噬菌體展現庫)鑑別。

術語「腫瘤支持抗原」或「癌症支持抗原」可互換，係指在細胞表面上表現之分子(通常為蛋白質、碳水化合物或脂質)，其自身非癌性但例如藉由促進癌細胞生長或存活，例如抵抗免疫細胞來支持癌細胞。此類型例示性細胞包括基質細胞及髓源抑制性細胞(MDSC)。腫瘤支持抗原自身無需在支持腫瘤細胞方面起作用，只要該抗原存在於支持癌細胞之細胞上即可。

如scFv情形中所用之術語「可撓性多肽連接子」或「連接子」係指由諸如單獨或組合使用之甘胺酸及/或絲胺酸殘基組成之肽連接子，其將可變重鏈區及可變輕鏈區連接在一起。在一個實施例中，可撓性多肽連接子為Gly/Ser連接子且包含胺基酸序列(Gly-Gly-Gly-Ser)$_n$ (SEQ ID NO: 38)，其中n為等於或大於1之正整數。舉例而言，n=1、n=2、n=3、n=4、n=5及n=6、n=7、n=8、n=9及n=10。在一個實施例中，可撓性多肽連接子包括(但不限於)(Gly$_4$ Ser)$_4$ (SEQ ID NO: 27)或(Gly$_4$ Ser)$_3$ (SEQ ID NO: 28)。在另一實施例中，連接子包括多個重複(Gly$_2$Ser)、(GlySer)或(Gly$_3$Ser) (SEQ ID NO: 29)。本發明之範疇內亦包括WO2012/138475中所述之連接子，該案以引用的方式併入本文中。

如本文所用，5'封端(亦稱為RNA封端、RNA 7-甲基鳥苷封端或RNA m^{7}G封端)為經修飾之鳥嘌呤核苷酸，其在開始後不久即添加至真核信使RNA的「前部」或5'端。5'封端由連接於第一轉錄核苷酸之末端基團組成。其存在對於核糖體識別及保護免受RNA酶作用至關重要。封端添加與轉錄結合，且以輔助轉錄方式進行，使得各自彼此影響。開始轉錄後不久，所合成之mRNA之5'端由與核糖核酸聚合酶有關之封端合成複合物結合。此酶複合物催化mRNA封端所需之化學反

應。合成以多步驟生物化學反應形式進行。封端部分可經修飾以調節mRNA之功能性，諸如其轉譯穩定性或效率。

如本文所用，「活體外轉錄RNA」係指已活體外合成之RNA，較佳mRNA。一般而言，活體外轉錄之RNA自活體外轉錄載體產生。活體外轉錄載體包含用於產生活體外轉錄之RNA的模板。

如本文所用，「聚(A)」為藉由聚腺苷酸化連接至mRNA的一連串腺苷。在短暫表現之構築體之較佳實施例中，聚A為50至5000 (SEQ ID NO: 30)，較佳大於64，更佳大於100，最佳大於300或400。聚(A)序列可經化學修飾或酶修飾以調節mRNA功能性，諸如轉譯之位置、穩定性或效率。

如本文所用，「聚腺苷酸化」係指聚腺苷部分或其經修飾之變異體與信使RNA分子共價連接。在真核生物中，大多數信使RNA (mRNA)分子在3'端經聚腺苷酸化。3'聚(A)尾為經由酶(聚腺苷酸化聚合酶)之作用添加至前-mRNA的腺嘌呤核苷酸長序列(通常幾百)。在高級真核生物中，聚(A)尾添加至含有特定序列(聚腺苷酸化信號)之轉錄物上。聚(A)尾及結合其之蛋白質幫助保護mRNA免於經外切核酸酶降解。聚腺苷酸化對於轉錄封端、mRNA自細胞核輸出及轉譯而言為重要的。聚腺苷酸化在DNA轉錄成RNA之後立即在細胞核中發生，但此外亦可稍後在細胞質中發生。轉錄結束後，mRNA鏈經由與RNA聚合酶有關之核酸內切酶複合物作用而裂解。裂解位點通常特徵為在裂解位點附近存在鹼基序列AAUAAA。mRNA裂解後，腺苷殘基添加至裂解位點之游離3'端。

如本文所用，「短暫」係指表現非整合轉殖基因持續幾小時、幾天或幾週之時段，其中若整合至基因組中或含於宿主細胞中之穩定質體複製子內，則表現時段少於基因表現時段。

如本文所用，術語「治療」係指藉由投與一或多種療法(例如一

或多種治療劑，諸如本發明之CAR)減少或改善增生性病症之進展、嚴重程度及/或持續時間，或改善增生性病症的一或多種症狀(較佳一或多種可辨別症狀)。在特定實施例中，術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」及「治療(treating)」係指改善增生性病症的至少一個可量測物理參數(諸如腫瘤生長)，無需患者辨別。在其他實施例中，術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」及「治療(treating)」係指藉由例如穩定可辨別症狀以物理方式，藉由例如穩定物理參數以生理學方式抑制增生性病症之進展，或其兩者。在其他實施例中，術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」及「治療(treating)」係指減小或穩定腫瘤尺寸或癌細胞數。

術語「信號轉導路徑」係指在將信號自細胞之一部分傳輸至細胞之另一部分中起作用的多種信號轉導分子之間的生物化學關係。「細胞表面受體」一詞包括能夠跨越細胞膜接收信號及傳輸信號之分子及分子複合物。

術語「個體」意欲包括可引起免疫反應之活生物體(例如哺乳動物、人類)。

術語「實質上經純化」細胞係指基本上不含其他細胞類型之細胞。實質上經純化之細胞亦指已與在其天然存在之狀態中通常與其相關聯之其他細胞類型分離之細胞。在一些情況下，實質上經純化之細胞群體係指均質細胞群體。在其他情況下，此術語僅指已與在其天然狀態下與其天然相關聯之細胞分離的細胞。在一些態樣中，該等細胞在活體外培養。在其他態樣中，該等細胞不在活體外培養。

如本文所用之術語「治療(therapeutic)」意謂治療(treatment)。藉由減輕、抑制、緩解或根除疾病病況來獲得治療作用。

如本文所用之術語「預防」意謂疾病或疾病病況之預防性治療或保護性治療。

在本發明之情形下，「腫瘤抗原」或「過度增生性病症抗原」或「與過度增生性病症相關之抗原」係指特定過度增生性病症常見的抗原。在某些態樣中，本發明之過度增生性病症抗原來源於癌症，包括(但不限於)原發性或轉移性黑色素瘤、胸腺瘤、淋巴瘤、肉瘤、肺癌、肝癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、白血病、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌及腺癌，諸如乳癌、前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌或轉移性前列腺癌)、卵巢癌、胰臟癌及其類似病症，或漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。

術語「轉染」或「轉型」或「轉導」係指使外源性核酸轉移或引入宿主細胞中之過程。「轉染」或「轉型」或「轉導」細胞為已經外源性核酸轉染、轉型或轉導的細胞。該細胞包括初級個體細胞及其後代。

術語「特異性結合」係指識別且結合樣品中存在之同源結合搭配物(例如T細胞上存在之刺激及/或共同刺激分子)蛋白質之抗體或配位體，但該抗體或配位體不實質上識別或結合樣品中之其他分子。

如本文所用，「可調控嵌合抗原受體(RCAR)」係指一組多肽，在最簡單實施例中通常兩個，其在免疫效應細胞中時，向細胞提供針對標靶細胞(通常癌細胞)之特異性，且產生胞內信號。在一些實施例中，RCAR包含至少一個胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及胞質信號傳導結構域(在本文中亦稱作「胞內信號傳導結構域」)，在CAR分子之情況下胞質信號傳導結構域包含來源於如本文所定義之刺激分子

及/或共同刺激分子之功能性信號傳導結構域。在一些實施例中，RCAR中多肽組不彼此相鄰，例如在不同多肽鏈中。在一些實施例中，RCAR包括二聚開關，其在二聚分子存在時可將多肽彼此偶合，例如可將抗原結合結構域與胞內信號傳導結構域偶合。在一些實施例中，RCAR在如本文所述之細胞(例如免疫效應細胞)，例如表現RCAR之細胞(在本文中亦稱作「RCARX細胞」)中表現。在一實施例中，RCARX細胞為T細胞，且稱為RCART細胞。在一個實施例中，RCARX細胞為NK細胞，且稱為RCARN細胞。RCAR可為表現RCAR之細胞提供對標靶細胞，通常癌細胞之特異性，及可調控之胞內信號產生或增殖，此可最佳化表現RCAR之細胞之免疫效應特性。在實施例中，RCAR細胞至少部分依賴於抗原結合結構域以提供對包含抗原結合結構域所結合之抗原的標靶細胞之特異性。

「膜錨」或「膜繫栓結構域」在該術語在本文中使用時係指足以將胞外或胞內結構域錨定於質膜之多肽或部分(例如肉豆蔻醯基)。

「開關結構域」在該術語在本文中使用時例如當涉及RCAR時係指在二聚分子存在下與另一開關結構域相關聯之實體，通常為基於多肽之實體。該關聯導致連接於(例如稠合於)第一開關結構域之第一實體與連接於(例如稠合於)第二開關結構域之第二實體功能性偶合。第一及第二開關結構域統稱為二聚開關。在實施例中，第一及第二開關結構域彼此相同，例如其為具有相同一級胺基酸序列之多肽且統稱為均二聚開關。在實施例中，第一及第二開關結構域彼此不同，例如其為具有不同一級胺基酸序列之多肽且統稱為雜二聚開關。在實施例中，開關為胞內的。在實施例中，開關為胞外的。在實施例中，開關結構域為基於多肽(例如基於FKBP或FRB)之實體且二聚分子為小分子，例如雷帕羅吉(rapalogue)。在實施例中，開關結構域為基於多肽之實體，例如結合myc肽之scFv，且該二聚分子為多肽、其片段或多

肽之多聚體，例如結合於一或多個myc scFv的myc配位體或myc配位體之多聚體。在實施例中，開關結構域為基於多肽之實體，例如myc受體，且該二聚分子為抗體或其片段，例如myc抗體。

「二聚分子」在該術語在本文中使用時例如當涉及RCAR時係指促進第一開關結構域與第二開關結構域關聯之分子。在實施例中，二聚分子不天然存在於個體中，或不以將導致顯著二聚之濃度存在。在實施例中，二聚分子為小分子，例如雷帕黴素(rapamycin)或雷帕羅吉，例如RAD001。

術語「生物等效」係指產生之作用與參考劑量或參考量之參考化合物(例如RAD001)產生之作用等效的非參考化合物(例如RAD001)之藥劑之量。在一實施例中，該作用為如例如藉由P70 S6激酶抑制所量測，如例如在活體內或活體外分析法中所評估，如例如本文所描述之分析法(例如Boulay分析法)所量測的mTOR抑制水準，或藉由西方墨點法之磷酸化S6含量之量測。在一實施例中，該作用為改變PD-1陽性/PD-1陰性T細胞之比率，如細胞分選所量測。在一實施例中，mTOR抑制劑之生物等效量或劑量為達到與參考化合物之參考劑量或參考量相同水準之P70 S6激酶抑制的量或劑量。在一實施例中，mTOR抑制劑之生物等效量或劑量為實現與參考化合物之參考劑量或參考量相同水準之PD-1陽性/PD-1陰性T細胞之比率改變的量或劑量。

當與例如異位mTOR抑制劑(例如RAD001或雷帕黴素)或催化mTOR抑制劑之mTOR抑制劑一起使用時，術語「低免疫增強劑量」係指如例如P70 S6激酶活性抑制所量測，部分(而非完全)抑制mTOR活性之mTOR抑制劑之劑量。本文論述例如藉由P70 S6激酶之抑制來評估mTOR活性之方法。該劑量不足以導致完全免疫抑制但足以增強免疫反應。在一實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑使得PD-1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之數目減少及/或PD-1陰性免

疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之數目增加，或PD-1陰性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)/PD-1陽性免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之比率升高。

在一實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起原生T細胞之數目增加。在一實施例中，低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起以下中之一或多者：

例如在例如記憶T細胞前驅細胞之記憶T細胞上以下標記物中之一或多者之表現增加：$CD62L^{高}$、$CD127^{高}$、$CD27^{+}$及BCL2；

例如在例如記憶T細胞前驅細胞之記憶T細胞上KLRG1表現減少；及

記憶T細胞前驅細胞之數目增加，該等細胞為例如具有以下特徵中之任一者或組合之細胞：$CD62L^{高}$增加、$CD127^{高}$增加、$CD27^{+}$增加、KLRG1降低及BCL2增加；

其中例如相較於未經治療之個體，上文所述之變化中之任一者例如至少短暫出現。

如本文中所用，「難治性」係指對治療不起反應之疾病，例如癌症。在實施例中，難治性癌症在治療開始前或開始時可對治療具抗性。在其他實施例中，難治性癌症可在治療期間變得具有抗性。難治性癌症亦稱為抗性癌症。

如本文中所用，「復發性(Relapsed)」或「復發(relapse)」係指在改善或反應期之後，例如在例如癌症療法之療法的先前治療之後，疾病(例如癌症)或諸如癌症之疾病的徵象及症狀的再現。舉例而言，反應期可包括癌細胞水準降至某一閾值以下，例如20%、1%、10%、5%、4%、3%、2%或1%以下。再現可包括癌細胞水準上升至某一閾值以上，例如20%、1%、10%、5%、4%、3%、2%或1%以上。

範圍：在本發明通篇中，本發明之各種態樣可以範圍格式呈

現。應理解，範圍格式之描述僅為了方便及簡潔起見且不應解釋為對本發明範疇的死板限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及彼範圍內之單個數值。舉例而言，諸如1至6之範圍描述應視為已特定揭示諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等子範圍以及該範圍內之個別數字，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。作為另一實例，諸如95%至99%之一致性範圍包括95%、96%、97%、98%或99%之一致性，且包括子範圍，諸如96%至99%、96%至98%、96%至97%、97%至99%、97%至98%及98%至99%之一致性。不管範圍之寬度如何，此均適用。

描述

本文提供使用表現BCMA嵌合抗原受體(CAR)之細胞(例如CART-BCMA)治療諸如癌症之疾病的主題組合物及使用方法。

在一個態樣中，本發明提供許多嵌合抗原受體(CAR)，其包含經工程改造以增強與BCMA蛋白結合之抗體或抗體片段。在一個態樣中，本發明提供經工程改造以表現CAR之細胞(例如免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞)，其中CAR T細胞(「CART」)或CAR NK細胞顯示抗腫瘤特性。在一個態樣中，細胞用CAR轉型且CAR表現於細胞表面上。在一些實施例中，細胞(例如免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞)用編碼CAR之病毒載體轉導。在一些實施例中，病毒載體為反轉錄病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為慢病毒載體。在一些此類實施例中，細胞可穩定表現CAR。在另一個實施例中，細胞(例如免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞)經編碼CAR之核酸，例如mRNA、cDNA、DNA轉染。在一些此類實施例中，細胞可短暫表現CAR。

在一個態樣中，CAR之抗-BCMA抗原結合部分為scFv抗體片段。在一個態樣中，此類抗體片段因為保留等效結合親和力而具有功

能，亦即其以相當功效結合與其所源自之IgG抗體相同之抗原。在其他實施例中，抗體片段具有較低結合親和力，例如其以比其所源自之抗體低的結合親和力結合相同抗原，但因為其提供本文所述之生物反應而具有功能。在一個實施例中，CAR分子包含對標靶抗原具有10^{-4} M至10^{-8} M，例如10^{-5} M至10^{-7} M，例如10^{-6} M或10^{-7} M之結合親和力KD的抗體片段。在一個實施例中，抗體片段之結合親和力比參考抗體，例如本文所述之抗體低至少五倍、10倍、20倍、30倍數、50倍、100倍或1,000倍。

在一個態樣中，此類抗體片段因為其提供可包括(但不限於)以下如熟習此項技術者將瞭解之生物反應而具有功能：活化免疫反應、抑制自其標靶抗原之信號轉導起源、抑制激酶活性及其類似生物反應。在一個態樣中，CAR之抗-BCMA抗原結合結構域為scFv抗體片段，其相較於該scFv所源自之鼠類序列為人類化的。在一個實施例中，抗-BCMA抗原結合結構域為人類抗-BCMA抗原結合結構域。在一個實施例中，抗-BCMA抗原結合結構域為人類化抗-BCMA抗原結合結構域。

在一些態樣中，本發明之抗體併入嵌合抗原受體(CAR)中。在一個態樣中，CAR包含含有SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ

ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265或SEQ ID NO: 266之序列的BCMA結合結構域。在一個態樣中，scFv結構域為人類。在另一個態樣中，scFv結構域為PCT公開案第WO 2012/163805號、美國專利第7,083,785號、EP專利第1975231B1號或PCT公開案第WO 13/154760號(每一者內容以全文引用的方式併入本文中)中所述之抗體或抗體片段的scFv結構域之人類化變異體，該等案揭示特異性結合於人類BCMA之鼠類來源之抗體或scFv片段。此等小鼠抗體及/或scFv之人類化可為臨床環境所需，其中小鼠特異性殘基可在接受CART-BCMA治療，例如經抗-BCMA CAR構築體轉導之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)治療的患者中誘發人類抗小鼠抗原(HAMA)反應。

在一個態樣中，本發明之CAR之抗-BCMA結合結構域(例如人類或人類化scFv)部分藉由序列已針對在哺乳動物細胞中表現經密碼子最佳化之轉殖基因編碼。在一個態樣中，本發明之整個CAR構築體由整個序列已針對在哺乳動物細胞中表現經密碼子最佳化之轉殖基因編碼。密碼子最佳化係指發現同義密碼子(亦即編碼相同胺基酸之密碼子)在編碼DNA中之出現頻率在不同物種中有偏向。此類密碼子簡併允許相同多肽由多種核苷酸序列編碼。多種密碼子最佳化方法為此項技術中已知，且包括例如至少US專利第5,786,464號及第6,114,148號中所揭示之方法。

在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 39中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 40中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 41中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 42中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 43中所提供之

scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 44中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 45中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 46中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 47中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 48中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 49中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 50中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 51中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 52中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 53中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 129中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 130中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 131中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 132中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 133中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 134中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 135中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 136中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 137中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 138中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 139中

所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 140中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 141中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 142中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 143中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 144中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 145中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 146中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 147中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 148中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 149中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類化抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 255中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類化抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 257中所提供之scFv部分。

在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 263中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 264中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 265中所提供之scFv部分。在一個態樣中，人類抗-BCMA CAR包含SEQ ID NO: 266中所提供之scFv部分。

在一個態樣中，本發明之CAR組合特異性抗體之抗原結合結構域與胞內信號傳導分子。舉例而言，在一些態樣中，胞內信號傳導分子包括(但不限於) CD3-ξ鏈、4-1BB及CD28信號傳導模組及其組合。在一個態樣中，抗原結合結構域結合於BCMA。在一個態樣中，BCMA CAR包含選自以下中之一或多者中所提供之序列的CAR：SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ

ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232及SEQ ID NO: 233。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 99中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 100中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 101中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 102中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 103中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 104中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 105中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 106中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 107中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 108中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 109中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 110中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 111中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 112中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 213中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 214中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 215中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID

NO: 216中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 217中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 218中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 219中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 220中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 221中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 222中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 223中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 224中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 225中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 226中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 227中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 228中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 229中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 230中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 231中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 232中所提供之序列。在一個態樣中，BCMA CAR包含SEQ ID NO: 233中所提供之序列。

此外，本發明提供BCMA CAR組合物及其於用於在其他疾病中治療涉及表現BCMA之細胞或組織的癌症或任何惡性疾病或自體免疫疾病之藥劑或方法中的用途。

在一個態樣中，本發明之CAR可用於根除表現BCMA之正常細胞，因此適用於用作細胞移植前之細胞調整療法。在一個態樣中，表現BCMA之正常細胞為表現BCMA之正常幹細胞且細胞移植為幹細胞移植。

在一個態樣中，本發明提供經工程改造以表現嵌合抗原受體

(CAR)之細胞(例如T細胞或NK細胞)，其中CAR T細胞(「CART」)或CAR NK細胞呈現抗腫瘤特性。一較佳抗原為BCMA。在一個態樣中，CAR之抗原結合結構域包含人類抗-BCMA抗體片段或部分人類化抗-BCMA抗體片段。在一個態樣中，CAR之抗原結合結構域包含包括scFv之人類抗-BCMA抗體片段或部分人類化抗-BCMA抗體片段。因此，本發明提供一種BCMA-CAR，其包含人類化抗-BCMA結合結構域且經工程改造至細胞，例如T細胞或NK細胞；及其用於過繼療法之使用方法。

在一個態樣中，BCMA-CAR包含選自CD137 (4-1BB)信號傳導結構域、CD28信號傳導結構域、CD3ζ信號傳導結構域及其任何組合之群的至少一個胞內結構域。在一個態樣中，BCMA-CAR包含至少一個來自除CD137 (4-1BB)或CD28外之一或多個共同刺激分子的胞內信號傳導結構域。

嵌合抗原受體(CAR)

本發明提供一種CAR (例如CAR多肽)，其包含抗-BCMA結合結構域(例如如本文所述之人類或人類化抗-BCMA結合結構域)、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域，且其中該抗-BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何抗-BMCA重鏈結合結構域胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)。CAR之抗-BCMA結合結構域可進一步包含表1或16中所列之任何抗-BMCA輕鏈結合結構域胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

本發明亦提供核酸分子，其編碼如本文所述之CAR，例如編碼包含抗-BCMA結合結構域(例如如本文所述之人類或人類化BCMA結合結構域)、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域的CAR，且其中該抗-

BCMA結合結構域包含表1或16中所列之任何抗-BCMA重鏈結合結構域胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)。在一個實施例中，CAR之經編碼之抗-BCMA結合結構域可進一步包含表1或16中所列之任何抗-BMCA輕鏈結合結構域胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

在特定態樣中，本發明之CAR構築體包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265及SEQ ID NO: 266組成之群的scFv結構域，其中scFv前面可為視情況存在之諸如SEQ ID NO: 1中所提供之前導序列，且接著為視情況存在之諸如SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所提供之鉸鏈序列、諸如SEQ ID NO: 6中所提供之跨膜區、包括SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 8之胞內信號傳導結構域及包括SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之CD3ξ序列，其中該等結構域相鄰且在相同閱讀框架中以形成單一融合蛋白。本發明亦包括一種核苷酸序列，其編碼選自由以下各者組成之群的各scFv片段之多肽：SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID

NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265及SEQ ID NO: 266。

本發明亦包括一種核苷酸序列，其編碼選自由以下各者組成之群的各scFv片段之多肽：SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265及SEQ ID NO: 266，及SEQ ID NO: 1、2及6-9之各結構域，加本發明之經編碼之BCMA CAR融合蛋白。

在一個態樣中，例示性BCMA CAR構築體包含視情況存在之前導序列、胞外抗原結合結構域、鉸鏈、跨膜結構域及胞內刺激結構域。在一個態樣中，例示性BCMA CAR構築體包含視情況存在之前導

序列、胞外抗原結合結構域、鉸鏈、跨膜結構域、胞內共同刺激結構域及胞內刺激結構域。含有本發明之人類scFv結構域之特定BCMA CAR構築體提供為SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149。全長CAR序列亦在本文提供為如表1中所示之SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149。

一例示性前導序列提供為SEQ ID NO: 1。一例示性鉸鏈/間隔序列提供為SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5。一例示性跨膜結構域序列提供為SEQ ID NO: 6。4-1BB蛋白質之胞內信號傳導結構域之一例示性序列提供為SEQ ID NO: 7。CD27之胞

內信號傳導結構域之一例示性序列提供為SEQ ID NO: 8。一例示性CD3ζ結構域序列提供為SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10。

在一個態樣中，本發明涵蓋一種包含編碼CAR之核酸分子的重組核酸構築體，其中該核酸分子包含編碼例如本文所述之抗-BCMA結合結構域的核酸序列，其與編碼胞內信號傳導結構域之核酸序列鄰接且在相同閱讀框架中。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域係選自以下中之一或多者：SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 54。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 55。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 56。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 57。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 58。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 59。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 60。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 61。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 62。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 63。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 64。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ

ID NO: 65。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 66。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 67。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 68。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 150。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 151。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 152。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 153。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 154。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 155。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 156。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 157。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 158。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 159。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 160。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 161。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 162。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 163。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 164。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 165。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 166。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 167。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 168。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 169。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 170。

在一個態樣中，本發明涵蓋一種重組核酸構築體，其包含編碼CAR之核酸分子，其中該核酸分子包含選自以下中之一或多者的編碼抗-BCMA結合結構域之核酸序列：SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、

SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170，例如其中序列與編碼胞內信號傳導結構域之核酸序列相鄰且在相同閱讀框架中。可用於CAR中之一例示性胞內信號傳導結構域包括(但不限於)例如CD3-ξ、CD28、4-1BB及其類似物的一或多個胞內信號傳導結構域。在一些情況下，CAR可包含CD3-ξ、CD28、4-1BB及其類似物的任何組合。在一個態樣中，本發明之CAR構築體之核酸序列係選自SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 236、SEQ ID NO: 237、SEQ ID NO: 238、SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 241、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 247、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 249、SEQ ID NO: 250、SEQ ID NO: 251、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 254中之一或多者。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 114。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 115。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 116。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列

為SEQ ID NO: 117。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 118。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 119。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 120。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 121。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 122。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 123。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 124。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 125。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 126。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 127。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 128。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 234。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 235。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 236。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 237。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 238。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 239。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 240。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 241。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 242。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 243。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 244。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 245。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 246。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 247。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 248。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 249。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 250。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 251。在一個態樣中，CAR

構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 252。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 253。在一個態樣中，CAR構築體之核酸序列為SEQ ID NO: 254。

編碼所需分子之核酸序列可使用此項技術中已知之重組方法獲得，諸如藉由使用標準技術，自表現基因之細胞篩選庫、自已知包括基因之載體獲得基因或自含有基因之細胞及組織直接分離。或者，相關核酸可以合成方式產生而非選殖。

本發明包括表現可直接轉導至細胞中之CAR的反轉錄病毒及慢病毒載體構築體。

本發明亦包括可直接轉染至細胞中之RNA構築體。產生用於轉染之mRNA之方法涉及用專門設計之引子活體外轉錄(IVT)模板，隨後添加聚A，產生含有3'及5'未轉譯序列(「UTR」)、5'封端及/或內部核糖體入口位點(IRES)、待表現之核酸及長度通常50-2000個鹼基之聚A尾(SEQ ID NO: 35)的構築體。所產生之RNA可有效轉染不同種類之細胞。在一個實施例中，模板包括CAR之序列。在一個實施例中，RNA CAR載體藉由電穿孔法轉導至細胞，例如T細胞或NK細胞。

抗原結合結構域

本發明之CAR包含標靶特異性結合結構域。部分之選擇視界定標靶細胞之表面的配位體類型及數目而定。舉例而言，可選擇抗原結合結構域來識別在與特定疾病病況相關之標靶細胞上充當細胞表面標記物之抗原。

在一個態樣中，CAR介導之T細胞反應可藉助於將特異性結合所需抗原之抗原結合結構域工程改造至CAR中來針對相關抗原。

在一個態樣中，本發明之CAR包含特異性結合BCMA之結合結構域。在一個態樣中，本發明之CAR包含特異性結合人類BCMA之抗原結合結構域。

抗原結合結構域可為任何蛋白質，其結合於抗原，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、重組抗體、人類抗體、人類化抗體及其功能性片段，包括(但不限於)單域抗體，諸如重鏈可變結構域(VH)、輕鏈可變結構域(VL)及駱駝科衍生之奈米抗體之可變結構域(VHH)；及結合於此項技術中已知之替代骨架以充當抗原結合結構域，諸如重組纖維結合蛋白結構域及其類似物。在一些情況下，抗原結合結構域宜來源於將最終使用CAR之相同物種。舉例而言，為用於人類，CAR之抗原結合結構域宜包含人類或人類化殘基用於抗體或抗體片段之抗原結合結構域。

因此，在一個態樣中，抗原結合結構域包含人類或人類化抗體或抗體片段。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及/或本文所述之人類抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如人類抗-BCMA結合結構域具有兩個可變重鏈區，每個可變重鏈區包含本文所述之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類輕鏈可變區(例如表1中)及/或本文所述之人類重鏈可變區(例如表1中)。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類重鏈可變區(例如表1中)，例如至少兩個本文所述之人類重鏈可變

區(例如表1中)。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域為包含表1之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對表1中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列或與表1之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對表1中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列或與表1之胺基酸序列具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。

在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，編碼人類抗-BCMA結合結構域之核酸序列包含選自由SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO:

150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170組成之群之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域為scFv，且包含本文所述之胺基酸序列(例如表1中)的輕鏈可變區經由連接子(例如本文所述之連接子)附接至包含本文所述之胺基酸序列(例如表1中)的重鏈可變區。在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包括$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為3或4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。在一個態樣中，抗原結合結構域部分包含一或多個選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149之序列。在一個態樣中，CAR係選自一或多個選自SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID

NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232及SEQ ID NO: 233之序列。

在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域包含本文所述之輕鏈可變區(例如表16中)及/或本文所述之重鏈可變區(例如表16中)。在一個實施例中，經編碼之人類化抗-BCMA結合結構域包含SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ ID NO: 261、SEQ ID NO: 262中所提供之輕鏈可變區，及/或SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、SEQ ID NO: 258中所提供之重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域為包含表16之胺基酸序列之輕鏈及重鏈的scFv。在一個實施例中，人類或人類化抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含：包含具有對SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ ID NO: 261、SEQ ID NO: 262中所提供之輕鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的輕鏈可變區；及/或包含具有對SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、SEQ ID NO: 258中所提供之重鏈可變區之胺基酸序列的至少一個、兩個或三個修飾(例如取代，例如保守取代)但不超過30個、20個或10個修飾(例如取代，例如保守取代)之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，經編碼之抗-BCMA結合結構域包括

$(Gly_4\text{-}Ser)n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為3或4 (SEQ ID NO: 26)。scFv之輕鏈可變區及重鏈可變區可例如呈以下取向中之任一者：輕鏈可變區-連接子-重鏈可變區或重鏈可變區-連接子-輕鏈可變區。

在一個實施例中，人類抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 265及SEQ ID NO: 266組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一些態樣中，非人類抗體經人類化，其中抗體之特定序列或區域經修飾以增加與在人類或其片段中天然產生之抗體的相似性。在一個態樣中，抗原結合結構域經人類化。

人類化抗體可使用此項技術中已知之多種技術產生，包括(但不限於) CDR移植(參見例如歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號，每一者以全文引用的方式併入本文中)、鑲飾或表面重修(參見例如歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498；Studnicka等人, 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814；及Roguska等人, 1994, PNAS, 91:969-973，每一者以全文引用的方式併入本文中)、鏈改組(參見例如美國專利第5,565,332號，其以全文引用的方式併入本文中)及例如以下中揭示之技術：美國專利申請公開案第US2005/0042664號、美國專利申請公開案第US2005/0048617號、美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、國際公開案第WO 9317105號；Tan等人, J. Immunol., 169:1119-25 (2002)；Caldas等人, Protein Eng., 13(5):353-60 (2000)；Morea等人, Methods, 20(3):267-79 (2000)；Baca等人, J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997)；Roguska等人, Protein Eng., 9(10):895-904 (1996)；Couto等人, Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-

5977s (1995)；Couto等人, Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995)；Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994)；及Pedersen等人, J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)，每一者以全文引用的方式併入本文中。通常，構架區中之構架殘基將經來自CDR供體抗體之對應殘基取代以改變，例如提高抗原結合。此等構架取代，例如保守取代藉由此項技術中熟知之方法鑑別，例如藉由將CDR與構架殘基之相互作用模型化以鑑別對抗原結合而言重要之構架殘基且進行序列比較以鑑別特定位置上不尋常的構架殘基(參見例如Queen等人, 美國專利第5,585,089號；及Riechmann等人, 1988, Nature, 332:323，其以全文引用的方式併入本文中)。

人類化抗體或抗體片段中保留有一或多個來自非人類來源之胺基酸殘基。此等非人類胺基酸殘基通常稱為「輸入」殘基，其典型地取自「輸入」可變結構域。如本文所提供，人類化抗體或抗體片段包含來自非人類免疫球蛋白分子之一或多個CDR，及其中構成構架之胺基酸殘基完全或大部分衍生自人類生殖系的構架區。用於將抗體或抗體片段人類化之多項技術為此項技術中熟知且基本上可根據Winter及同事(Jones等人, Nature, 321:522-525 (1986)；Riechmann等人, Nature, 332:323-327 (1988)；Verhoeyen等人, Science, 239:1534-1536 (1988))之方法，藉由用嚙齒動物CDR或CDR序列取代人類抗體之對應序列，亦即CDR移植(EP 239,400；PCT公開案第WO 91/09967號；及美國專利第4,816,567號；第6,331,415號；第5,225,539號；第5,530,101號；第5,585,089號；第6,548,640號，其內容以全文引用的方式併入本文中)來進行。在此類人類化抗體及抗體片段中，實質上少於完整之人類可變結構域已經來自非人類物質之對應序列取代。人類化抗體通常為其中一些CDR殘基及可能一些構架(FR)殘基經來自嚙齒動物抗體中之類似位點的殘基取代的人類抗體。抗體及抗體片段之人類化亦可藉

由鑲飾或表面重修(EP 592,106；EP 519,596；Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498；Studnicka等人, Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994)；及Roguska等人, PNAS, 91:969-973 (1994))或鏈改組(美國專利第5,565,332號)來實現，文獻內容以全文引用的方式併入本文中。

可用於製備人類化抗體的人類可變結構域(輕鏈與重鏈)之選擇將減少抗原性。根據所謂的「最佳擬合」方法，對照已知之人類可變結構域序列的整個文庫來篩選嚙齒動物抗體的可變結構域序列。接著最接近嚙齒動物之人類序列作為人類化抗體之人類構架(FR)接受(Sims等人, J. Immunol., 151:2296 (1993)；Chothia等人, J. Mol. Biol., 196:901 (1987)，其內容以全文引用的方式併入本文中)。另一方法使用衍生自輕鏈或重鏈之特定子組的所有人類抗體之共同序列的特定構架。相同構架可用於若干不同人類化抗體(參見例如Nicholson等人 Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)；Carter等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)；Presta等人, J. Immunol., 151:2623 (1993)，其內容以全文引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，重鏈可變區之構架區，例如全部四個構架區，來源於VH4_4-59生殖系序列。在一個實施例中，構架區可包含例如對對應鼠類序列之胺基酸的一個、兩個、三個、四個或五個修飾，例如取代，例如保守取代。在一個實施例中，輕鏈可變區之構架區，例如全部四個構架區，來源於VK3_1.25生殖系序列。在一個實施例中，構架區可包含例如對對應鼠類序列之胺基酸的一個、兩個、三個、四個或五個修飾，例如取代，例如保守取代。

在一些態樣中，包含抗體片段的本發明之CAR組合物之部分經人類化，保留對標靶抗原之高親和性及其他有利生物特性。根據本發明之一個態樣，人類化抗體及抗體片段藉由使用親本及人類化序列之三

維模型分析親本序列及各種概念人類化產物之方法來製備。三維免疫球蛋白模型通常可獲得，且為熟習此項技術者所熟悉。可利用說明且展現所選候選免疫球蛋白序列之可能三維構形結構的電腦程式。檢測此等展現使得可分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中的可能作用，例如分析影響候選免疫球蛋白結合標靶抗原之能力的殘基。以此方式，可自接受及輸入序列選擇FR殘基且組合，從而實現所需抗體或抗體片段特徵，諸如對標靶抗原之親和力增加。一般而言，CDR殘基直接且最實質上參與影響抗原結合。

人類化抗體或抗體片段可保留與初始抗體相似之抗原特異性，例如在本發明中，結合人類BCMA之能力。在一些實施例中，人類化抗體或抗體片段可具有提高之對人類BCMA之親和力及/或結合特異性。

在一個實施例中，CAR之人類化抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類化抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)，及/或本文所述之人類化抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如包含一或多個，例如全部三個LC CDR及一或多個，例如全部三個HC CDR之人類化抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，人類化抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類化抗-BCMA結合結構域之一或多個(例如全部三個)重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、重鏈互補決定區2 (HC CDR2)及重鏈互補決定區3 (HC CDR3)，例如人類化抗-BCMA結合結構域具有兩個可變重鏈區，每個可變重鏈區包含本文所述之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在一個實施例中，人類化抗-BCMA結合結構域包含本文所述之人類化輕鏈可變區(例如SEQ ID NO: 255或257)及/或本文所

述之人類重鏈可變區(例如SEQ ID NO: 255或257)。

在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域之特徵為抗體或抗體片段之特定功能特徵或特性。舉例而言，在一個態樣中，包含抗原結合結構域的本發明之CAR組合物之部分特異性結合人類BCMA。

在一個態樣中，抗原結合結構域對人類BCMA之結合特異性與小鼠BCMA相同或相似。在一個態樣中，本發明係關於一種包含抗體或抗體片段之抗原結合結構域，其中抗體結合結構域特異性結合於BCMA蛋白質或其片段，其中抗體或抗體片段包含包括SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148或SEQ ID NO: 149之胺基酸序列的可變輕鏈及/或可變重鏈。在一個態樣中，抗原結合結構域包含選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO:

143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148或SEQ ID NO: 149之scFv之胺基酸序列。在某些態樣中，scFv與前導序列相鄰且在相同閱讀框架中。在一個態樣中，前導序列為提供為SEQ ID NO: 1之多肽序列。

在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域為片段，例如單鏈可變片段(scFv)。在一個態樣中，抗-BCMA結合結構域為Fv、Fab、(Fab')2或雙功能(例如雙特異性)雜交抗體(例如Lanzavecchia等人, Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987))。在一個態樣中，本發明之抗體及其片段以野生型或增強之親和力結合BCMA蛋白質。

在一些情況下，scFv可根據此項技術中已知之方法(參見例如Bird等人, (1988) Science 242:423-426及Huston等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)製備。可藉由使用可撓性多肽連接子將VH及VL區連接在一起產生ScFv分子。scFv分子包含具有最佳化長度及/或胺基酸組成之連接子(例如Ser-Gly連接子)。連接子長度可極大地影響scFv可變區之摺疊及相互作用的方式。實際上，若採用短的多肽連接子(例如5-10個胺基酸)，則防止鏈內摺疊。亦需要鏈間摺疊以使兩個可變區一起形成功能性抗原決定基結合位點。關於連接子取向及尺寸之實例，參見例如Hollinger等人 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448；美國專利申請公開案第2005/0100543號、第2005/0175606號、第2007/0014794號及PCT公開案第WO2006/020258號及第WO2007/024715號，以引用的方式併入本文中。

scFv可在其VL及VH區之間包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50個或50個以上胺基酸殘基的連接子。連接子序列可包含任何天然存在之胺基酸。在一些實施例中，連接子序列包含胺基酸甘胺酸及絲胺酸。在另一實施例中，連接子序列包含甘胺酸及絲胺酸重複

單元組，諸如$(Gly_4Ser)_n$，其中n為等於或大於1之正整數(SEQ ID NO: 25)。在一個實施例中，連接子可為$(Gly_4Ser)_4$ (SEQ ID NO: 27)或$(Gly_4Ser)_3$ (SEQ ID NO: 28)。連接子長度之變化可保留或提高活性，在活性研究中產生優良功效。

例示性人類BCMA CAR構築體及抗原結合結構域

本文中揭示之例示性BCMA CAR構築體包含scFv (例如如表1或16中所揭示之scFv)，視情況前面有視情況存在之前導序列(例如例示性前導胺基酸及核苷酸序列分別為SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 12)。scFv片段之序列(SEQ ID NO: 39-53、129-149或263-266，不包括視情況存在之前導序列)提供於本文中之表1或16中。BCMA CAR構築體可進一步包括視情況存在之鉸鏈結構域，例如CD8鉸鏈結構域(例如包括SEQ ID NO: 2之胺基酸序列或藉由SEQ ID NO: 13之核酸序列編碼)；跨膜結構域，例如CD8跨膜結構域(例如包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列或藉由SEQ ID NO: 17之核苷酸序列編碼)；胞內結構域，例如4-1BB胞內結構域(例如包括SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或藉由SEQ ID NO: 18之核苷酸序列編碼)；以及功能性信號傳導結構域，例如CD3ξ結構域(例如包括SEQ ID NO: 9或10之胺基酸序列，或藉由SEQ ID NO: 20或21之核苷酸序列編碼)。在某些實施例中，結構域相鄰且在相同閱讀框架中以形成單一融合蛋白。在其他實施例中，結構域在分開多肽中，例如如本文所述之RCAR分子中。

在某些實施例中，全長BCMA CAR分子包括表1或16中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-

C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1之胺基酸序列或與其實質上(例如95%-99%)一致之序列或藉由BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1之核苷酸序列或與其實質上(例如95%-99%)一致之序列編碼。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括表1或16中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、

A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1之scFv胺基酸序列(有或無前導序列)或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20、15、10、8、6、5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括表1或16中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1之重鏈可變區及/或輕鏈可變區，或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20、15、10、8、6、5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括來自表20中所提供之重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如HCDR1、HCDR2及/或HCDR3)；及/或來自表21中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-

C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1的輕鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如LCDR1、LCDR2及/或LCDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20、15、10、8、6、5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括來自表22中所提供之重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如HCDR1、HCDR2及/或HCDR3)；及/或來自表23中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1的輕鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如LCDR1、LCDR2及/或LCDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20、15、10、8、6、5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

在某些實施例中，BCMA CAR分子或抗-BCMA抗原結合結構域包括來自表24中所提供之重鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如

HCDR1、HCDR2及/或HCDR3)；及/或來自表25中所提供之BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、149362、149363、149364、149365、149366、149367、149368、149369、BCMA_EBB-C1978-A4、BCMA_EBB-C1978-G1、BCMA_EBB-C1979-C1、BCMA_EBB-C1978-C7、BCMA_EBB-C1978-D10、BCMA_EBB-C1979-C12、BCMA_EBB-C1980-G4、BCMA_EBB-C1980-D2、BCMA_EBB-C1978-A10、BCMA_EBB-C1978-D4、BCMA_EBB-C1980-A2、BCMA_EBB-C1981-C3、BCMA_EBB-C1978-G4、A7D12.2、C11D5.3、C12A3.2或C13F12.1的輕鏈可變區之一個、兩個或三個CDR (例如LCDR1、LCDR2及/或LCDR3)；或與任一前述序列實質上一致(例如95%-99%一致，或至多20、15、10、8、6、5、4、3、2或1個胺基酸變化，例如取代(例如保守取代))之序列。

scFv結構域關於重鏈可變結構域之人類CDR序列之序列展示於表20、22及24中，且關於輕鏈可變結構域，展示於表21、23及25中。「ID」代表各CDR之相應SEQ ID NO。

表20：根據Kabat編號方案(Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)之重鏈可變結構域CDR

候選序列	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
139109	NHGMS	394	GIVYSGSTYYAASVKG	434	HGGESDV	474
139103	NYAMS	384	GISRSGENTYYADSVKG	424	SPAHYYGGMDV	464
139105	DYAMH	385	GISWNSGSIGYADSVKG	425	HSFLAY	465
139111	NHGMS	386	GIVYSGSTYYAASVKG	426	HGGESDV	466
139100	NFGIN	387	WINPKNNNTNYAQKFQG	427	GPYYYQSYMDV	467
139101	SDAMT	388	VISGSGGTTYYADSVKG	428	LDSSGYYYARGPRY	468

139102	NYGIT	389	WISAYNGNTNYAQ KFQG	429	GPYYYYMDV	469
139104	NHGMS	390	GIVYSGSTYYAASV KG	430	HGGESDV	470
139106	NHGMS	391	GIVYSGSTYYAASV KG	431	HGGESDV	471
139107	NHGMS	392	GIVYSGSTYYAASV KG	432	HGGESDV	472
139108	DYYMS	393	YISSSGSTIYYADSV KG	433	ESGDGMDV	473
139110	DYYMS	395	YISSSGNTIYYADSV KG	435	STMVREDY	475
139112	NHGMS	396	GIVYSGSTYYAASV KG	436	HGGESDV	476
139113	NHGMS	397	GIVYSGSTYYAASV KG	437	HGGESDV	477
139114	NHGMS	398	GIVYSGSTYYAASV KG	438	HGGESDV	478
149362	SSYYYWG	399	SIYYSGSAYYNPSLK S	439	HWQEWPDAFDI	479
149363	TSGMCVS	400	RIDWDEDKFYSTSL KT	440	SGAGGTSATAFDI	480
149364	SYSMN	401	SISSSSSYIYYADSVK G	441	TIAAVYAFDI	481
149365	DYYMS	402	YISSSGSTIYYADSV KG	442	DLRGAFDI	482
149366	SHYIH	403	MINPSGGVTAYSQT LQG	443	EGSGSGWYFDF	483
149367	SGGYYWS	404	YIYYSGSTYYNPSLK S	444	AGIAARLRGAFDI	484
149368	SYAIS	405	GIIPIFGTANYAQKF QG	445	RGGYQLLRWDVGLL RSAFDI	485
149369	SNSAAWN	406	RTYYRSKWYSFYAI SLKS	446	SSPEGLFLYWFDP	486
BCMA_EBB-C1978-A4	SYAMS	407	AISGSGGSTYYADS VKG	447	VEGSGSLDY	487
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	408	GISDSGVSTYYADS AKG	448	RAGSEASDI	488
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	409	AISGSGGSTYYADS VKG	449	ATYKRELRYYYGMD V	489
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	410	AISGSGGSTYYADS VKG	450	ATYKRELRYYYGMD V	490
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAMH	411	GISWNSGSIGYADSV KG	451	VGKAVPDV	491
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAMH	412	SINWKGNSLAYGDS VKG	452	HQGVAYYNYAMDV	492
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	413	AISGSGGSTYYADS VKG	453	VVRDGMDV	493
BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	414	AISGSGGSTYYADS VKG	454	IPQTGTFDY	494
BCMA_EBB-C1978-A10	SYAMS	415	AISGSGGSTYYADS VKG	455	ANYKRELRYYYGM DV	495
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	416	AISGSGGSTYYADS VKG	456	ALVGATGAFDI	496
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	417	AISGSGGSTYYADS VKG	457	WFGEGFDP	497
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	418	AISGSGGSTYYADS VKG	458	VGYDSSGYYRDYYG MDV	498
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	419	AISGSGGSTYYADS VKG	459	MGWSSGYLGAFDI	499

A7D12.2	NFGMN	420	WINTYTGESYFADDFKG	460	GEIYYGYDGGFAY	500
C11D5.3	DYSIN	421	WINTETREPAYAYDFRG	461	DYSYAMDY	501
C12A3.2	HYSMN	422	RINTESGVPIYADDFKG	462	DYLYSLDF	502
C13F12.1	HYSMN	423	RINTETGEPLYADDFKG	463	DYLYSCDY	503

表21：根據Kabat編號方案(Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)之輕鏈可變結構域CDR

候選序列	**LCDR1**	**ID**	**LCDR2**	**ID**	**LCDR3**	**ID**
139109	RASQSISSYLN	514	AASSLQS	554	QQSYSTPYT	594
139103	RASQSISSSFLA	504	GASRRAT	544	QQYHSSPSWT	584
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	505	LGSNRAS	545	MQALQTPYT	585
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	506	EVSNRFS	546	MQNIQFPS	586
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	507	LGSKRAS	547	MQALQTPYT	587
139101	RASQSISSYLN	508	GASTLAS	548	QQSYKRAS	588
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	509	LGSNRAS	549	MQGRQFPYS	589
139104	RASQSVSSNLA	510	GASTRAS	550	QQYGSSLT	590
139106	RASQSVSSKLA	511	GASIRAT	551	QQYGSSSWT	591
139107	RASQSVGSTNLA	512	DASNRAT	552	QQYGSSPPWT	592
139108	RASQSISSYLN	513	AASSLQS	553	QQSYTLA	593
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	515	EVSNRDS	555	MQGTHWPGT	595
139112	QASEDINKFLN	516	DASTLQT	556	QQYESLPLT	596
139113	RASQSVGSNLA	517	GASTRAT	557	QQYNDWLPVT	597
139114	RASQSIGSSSLA	518	GASSRAS	558	QQYAGSPPFT	598
149362	KASQDIDDAMN	519	SATSPVP	559	LQHDNFPLT	599
149363	RASQDIYNNLA	520	AANKSQS	560	QHYYRFPYS	600
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	521	LGSNRAS	561	MQALQTPYT	601
149365	GGNNIGTKSVH	522	DDSVRPS	562	QVWDSDSEHVV	602
149366	SGDGLSKKYVS	523	RDKERPS	563	QAWDDTTVV	603
149367	RASQGIRNWLA	524	AASNLQS	564	QKYNSAPFT	604
149368	GGNNIGSKSVH	525	GKNNRPS	565	SSRDSSGDHLRV	605
149369	QGDSLGNYYAT	526	GTNNRPS	566	NSRDSSGHHLL	606
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	527	GASTRAT	567	QHYGSSFNGSSLFT	607
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	528	DASSRAT	568	QQFGTSSGLT	608
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	529	GASSRAT	569	QQYHSSPSWT	609
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	530	GSSNRAT	570	QQYHSSPSWT	610
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	531	AASSLQS	571	QQSYSTPYS	611
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	532	GASQRAT	572	QHYESSPSWT	612
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	533	GASSRAT	573	QQYGSPPRFT	613
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	534	GASSRAT	574	QHYGSSPSWT	614
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	535	GASSRAT	575	QHYDSSPSWT	615

BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	536	GASNWAT	576	QYYGTSPMYT	616
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	537	LGSNRAS	577	MQALQTPLT	617
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	538	GTSSRAT	578	QHYGNSPPKFT	618
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	539	GASGRAT	579	QHYGGSPRLT	619
A7D12.2	RASQDVNTAVS	540	SASYRYT	580	QQHYSTPWT	620
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	541	LASNLET	581	LQSRIFPRT	621
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	542	LASNVQT	582	LQSRTIPRT	622
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	543	LASNVQT	583	LQSRTIPRT	623

表22：根據Chothia編號方案(Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948)之重鏈可變結構域CDR

候選序列	**HCDR1**	**ID**	**HCDR2**	**ID**	**HCDR3**	**ID**
139109	GFALSNH	634	VYSGS	674	HGGESDV	714
139103	GFTFSNY	624	SRSGEN	664	SPAHYYGGMDV	704
139105	GFTFDDY	625	SWNSGS	665	HSFLAY	705
139111	GFALSNH	626	VYSGS	666	HGGESDV	706
139100	GYIFDNF	627	NPKNNN	667	GPYYYQSYMDV	707
139101	GFTFSSD	628	SGSGGT	668	LDSSGYYYARGPRY	708
139102	GYTFSNY	629	SAYNGN	669	GPYYYYMDV	709
139104	GFALSNH	630	VYSGS	670	HGGESDV	710
139106	GFALSNH	631	VYSGS	671	HGGESDV	711
139107	GFALSNH	632	VYSGS	672	HGGESDV	712
139108	GFTFSDY	633	SSSGST	673	ESGDGMDV	713
139110	GFTFSDY	635	SSSGNT	675	STMVREDY	715
139112	GFALSNH	636	VYSGS	676	HGGESDV	716
139113	GFALSNH	637	VYSGS	677	HGGESDV	717
139114	GFALSNH	638	VYSGS	678	HGGESDV	718
149362	GGSISSSYY	639	YYSGS	679	HWQEWPDAFDI	719
149363	GFSLRTSGM	640	DWDED	680	SGAGGTSATAFDI	720
149364	GFTFSSY	641	SSSSSY	681	TIAAVYAFDI	721
149365	GFTFSDY	642	SSSGST	682	DLRGAFDI	722
149366	GYTVTSH	643	NPSGGV	683	EGSGSGWYFDF	723
149367	GGSISSGGY	644	YYSGS	684	AGIAARLRGAFDI	724
149368	GGTFSSY	645	IPIFGT	685	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	725
149369	GDSVSSNSA	646	YYRSKWY	686	SSPEGLFLYWFDP	726
BCMA_EBB-C1978-A4	GFTFSSY	647	SGSGGS	687	VEGSGSLDY	727
BCMA_EBB-C1978-G1	GITFSRY	648	SDSGVS	688	RAGSEASDI	728
BCMA_EBB-C1979-C1	GFTFSSY	649	SGSGGS	689	ATYKRELRYYYGMDV	729
BCMA_EBB-C1978-C7	GFTFSSY	650	SGSGGS	690	ATYKRELRYYYGMDV	730
BCMA_EBB-C1978-D10	GFTFDDY	651	SWNSGS	691	VGKAVPDV	731
BCMA_EBB-C1979-C12	GFTFDDY	652	NWKGNS	692	HQGVAYYNYAMDV	732
BCMA_EBB-C1980-G4	GFTFSSY	653	SGSGGS	693	VVRDGMDV	733
BCMA_EBB-C1980-D2	GFTFSSY	654	SGSGGS	694	IPQTGTFDY	734
BCMA_EBB-C1978-A10	GFTFSSY	655	SGSGGS	695	ANYKRELRYYYGMDV	735

BCMA_EBB-C1978-D4	GFSFSSY	656	SGSGGS	696	ALVGATGAFDI	736
BCMA_EBB-C1980-A2	GFTFSSY	657	SGSGGS	697	WFGEGFDP	737
BCMA_EBB-C1981-C3	GFTFSSY	658	SGSGGS	698	VGYDSSGYYRDYYGMDV	738
BCMA_EBB-C1978-G4	GFTFSSY	659	SGSGGS	699	MGWSSGYLGAFDI	739
A7D12.2	GYTFTNF	660	NTYTGE	700	GEIYYGYDGGFAY	740
C11D5.3	GYTFTDY	661	NTETRE	701	DYSYAMDY	741
C12A3.2	GYTFRHY	662	NTESGV	702	DYLYSLDF	742
C13F12.1	GYTFTHY	663	NTETGE	703	DYLYSCDY	743

表23：根據Chothia編號方案(Al-Lazikani等人，(1997) JMB 273,927-948)之輕鏈可變結構域CDR

候選序列	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
139109	SQSISSY	754	AAS	794	SYSTPY	834
139103	SQSISSSF	744	GAS	784	YHSSPSW	824
139105	SQSLLHSNGYNY	745	LGS	785	ALQTPY	825
139111	SQSLLRNDGKTP	746	EVS	786	NIQFP	826
139100	SQSLLHSNGYNY	747	LGS	787	ALQTPY	827
139101	SQSISSY	748	GAS	788	SYKRA	828
139102	SQSLLYSNGYNY	749	LGS	789	GRQFPY	829
139104	SQSVSSN	750	GAS	790	YGSSL	830
139106	SQSVSSK	751	GAS	791	YGSSSW	831
139107	SQSVGSTN	752	DAS	792	YGSSPPW	832
139108	SQSISSY	753	AAS	793	SYTL	833
139110	SESLVHNSGKTY	755	EVS	795	GTHWPG	835
139112	SEDINKF	756	DAS	796	YESLPL	836
139113	SQSVGSN	757	GAS	797	YNDWLPV	837
139114	SQSIGSSS	758	GAS	798	YAGSPPF	838
149362	SQDIDDA	759	SAT	799	HDNFPL	839
149363	SQDIYNN	760	AAN	800	YYRFPY	840
149364	SQSLLHSNGYNY	761	LGS	801	ALQTPY	841
149365	NNIGTKS	762	DDS	802	WDSDSEHV	842
149366	DGLSKKY	763	RDK	803	WDDTTV	843
149367	SQGIRNW	764	AAS	804	YNSAPF	844
149368	NNIGSKS	765	GKN	805	RDSSGDHLR	845
149369	DSLGNYY	766	GTN	806	RDSSGHHL	846
BCMA_EBB-C1978-A4	SQSVSSAY	767	GAS	807	YGSSFNGSSLF	847
BCMA_EBB-C1978-G1	SQSVSNS	768	DAS	808	FGTSSGL	848
BCMA_EBB-C1979-C1	SQSVSSSF	769	GAS	809	YHSSPSW	849
BCMA_EBB-C1978-C7	SQSVSTTF	770	GSS	810	YHSSPSW	850
BCMA_EBB-C1978-D10	SQSISSY	771	AAS	811	SYSTPY	851
BCMA_EBB-C1979-C12	TQSIGSSF	772	GAS	812	YESSPSW	852
BCMA_EBB-C1980-G4	SQSVSSSY	773	GAS	813	YGSPPRF	853
BCMA_EBB-C1980-D2	SQSVSSSY	774	GAS	814	YGSSPSW	854
BCMA_EBB-C1978-A10	SQRVASNY	775	GAS	815	YDSSPSW	855
BCMA_EBB-C1978-D4	SQSLSSNF	776	GAS	816	YGTSPMY	856

BCMA_EBB-C1980-A2	SQSLLHSNGYNY	777	LGS	817	ALQTPL	857
BCMA_EBB-C1981-C3	SQSVSSSY	778	GTS	818	YGNSPPKF	858
BCMA_EBB-C1978-G4	SQSVASSF	779	GAS	819	YGGSPRL	859
A7D12.2	SQDVNTA	780	SAS	820	HYSTPW	860
C11D5.3	SESVSVIGAHL	781	LAS	821	SRIFPR	861
C12A3.2	SESVTILGSHL	782	LAS	822	SRTIPR	862
C13F12.1	SESVTILGSHL	783	LAS	823	SRTIPR	863

表 24. 根據 Kabat 編號方案 (Kabat 等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)與Chothia編號方案(Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948)之組合的重鏈可變結構域CDR

候選序列	**HCDR1**	**ID**	**HCDR2**	**ID**	**HCDR3**	**ID**
139109	GFALSNHGMS	874	GIVYSGSTYYAASVKG	914	HGGESDV	954
139103	GFTFSNYAMS	864	GISRSGENTYYADSVKG	904	SPAHYYGGMDV	944
139105	GFTFDDYAMH	865	GISWNSGSIGYADSVKG	905	HSFLAY	945
139111	GFALSNHGMS	866	GIVYSGSTYYAASVKG	906	HGGESDV	946
139100	GYIFDNFGIN	867	WINPKNNNTNYAQKFQG	907	GPYYYQSYMDV	947
139101	GFTFSSDAMT	868	VISGSGGTTYYADSVKG	908	LDSSGYYYARGPRY	948
139102	GYTFSNYGIT	869	WISAYNGNTNYAQKFQG	909	GPYYYYMDV	949
139104	GFALSNHGMS	870	GIVYSGSTYYAASVKG	910	HGGESDV	950
139106	GFALSNHGMS	871	GIVYSGSTYYAASVKG	911	HGGESDV	951
139107	GFALSNHGMS	872	GIVYSGSTYYAASVKG	912	HGGESDV	952
139108	GFTFSDYYMS	873	YISSSGSTIYYADSVKG	913	ESGDGMDV	953
139110	GFTFSDYYMS	875	YISSSGNTIYYADSVKG	915	STMVREDY	955
139112	GFALSNHGMS	876	GIVYSGSTYYAASVKG	916	HGGESDV	956
139113	GFALSNHGMS	877	GIVYSGSTYYAASVKG	917	HGGESDV	957
139114	GFALSNHGMS	878	GIVYSGSTYYAASVKG	918	HGGESDV	958
149362	GGSISSSYYYWG	879	SIYYSGSAYYNPSLKS	919	HWQEWPDAFDI	959
149363	GFSLRTSGMCVS	880	RIDWDEDKFYSTSLKT	920	SGAGGTSATAFDI	960
149364	GFTFSSYSMN	881	SISSSSSYIYYADSVKG	921	TIAAVYAFDI	961
149365	GFTFSDYYMS	882	YISSSGSTIYYADSVKG	922	DLRGAFDI	962
149366	GYTVTSHYIH	883	MINPSGGVTAYSQTLQG	923	EGSGSGWYFDF	963

149367	GGSISSGGYYWS	884	YIYYSGSTYYNPSLKS	924	AGIAARLRGAFDI	964
149368	GGTFSSYAIS	885	GIIPIFGTANYAQKFQG	925	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	965
149369	GDSVSSNSAAWN	886	RTYYRSKWYSFYAISLKS	926	SSPEGLFLYWFDP	966
BCMA_EBB-C1978-A4	GFTFSSYAMS	887	AISGSGGSTYYADSVKG	927	VEGSGSLDY	967
BCMA_EBB-C1978-G1	GITFSRYPMS	888	GISDSGVSTYYADSAKG	928	RAGSEASDI	968
BCMA_EBB-C1979-C1	GFTFSSYAMS	889	AISGSGGSTYYADSVKG	929	ATYKRELRYYYGMDV	969
BCMA_EBB-C1978-C7	GFTFSSYAMS	890	AISGSGGSTYYADSVKG	930	ATYKRELRYYYGMDV	970
BCMA_EBB-C1978-D10	GFTFDDYAMH	891	GISWNSGSIGYADSVKG	931	VGKAVPDV	971
BCMA_EBB-C1979-C12	GFTFDDYAMH	892	SINWKGNSLAYGDSVKG	932	HQGVAYYNYAMDV	972
BCMA_EBB-C1980-G4	GFTFSSYAMS	893	AISGSGGSTYYADSVKG	933	VVRDGMDV	973
BCMA_EBB-C1980-D2	GFTFSSYAMS	894	AISGSGGSTYYADSVKG	934	IPQTGTFDY	974
BCMA_EBB-C1978-A10	GFTFSSYAMS	895	AISGSGGSTYYADSVKG	935	ANYKRELRYYYGMDV	975
BCMA_EBB-C1978-D4	GFSFSSYAMS	896	AISGSGGSTYYADSVKG	936	ALVGATGAFDI	976
BCMA_EBB-C1980-A2	GFTFSSYAMS	897	AISGSGGSTYYADSVKG	937	WFGEGFDP	977
BCMA_EBB-C1981-C3	GFTFSSYAMS	898	AISGSGGSTYYADSVKG	938	VGYDSSGYYRDYYGMDV	978
BCMA_EBB-C1978-G4	GFTFSSYAMS	899	AISGSGGSTYYADSVKG	939	MGWSSGYLGAFDI	979
A7D12.2	GYTFTNFGMN	900	WINTYTGESYFADDFKG	940	GEIYYGYDGGFAY	980
C11D5.3	GYTFTDYSIN	901	WINTETREPAYAYDFRG	941	DYSYAMDY	981
C12A3.2	GYTFRHYSMN	902	RINTESGVPIYADDFKG	942	DYLYSLDF	982
C13F12.1	GYTFTHYSMN	903	RINTETGEPLYADDFKG	943	DYLYSCDY	983

表25. 根據Kabat編號方案(Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)與Chothia編號方案(Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948)之組合的輕鏈可變結構域CDR

候選序列	**LCDR1**	**ID**	**LCDR2**	**ID**	**LCDR3**	**ID**
139109	RASQSISSYLN	994	AASSLQS	1034	QQSYSTPYT	1074
139103	RASQSISSSFLA	984	GASRRAT	1024	QQYHSSPSWT	1064
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	985	LGSNRAS	1025	MQALQTPYT	1065
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	986	EVSNRFS	1026	MQNIQFPS	1066
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	987	LGSKRAS	1027	MQALQTPYT	1067
139101	RASQSISSYLN	988	GASTLAS	1028	QQSYKRAS	1068
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	989	LGSNRAS	1029	MQGRQFPYS	1069
139104	RASQSVSSNLA	990	GASTRAS	1030	QQYGSSLT	1070
139106	RASQSVSSKLA	991	GASIRAT	1031	QQYGSSSWT	1071
139107	RASQSVGSTNLA	992	DASNRAT	1032	QQYGSSPPWT	1072

139108	RASQSISSYLN	993	AASSLQS	1033	QQSYTLA	1073
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	995	EVSNRDS	1035	MQGTHWPGT	1075
139112	QASEDINKFLN	996	DASTLQT	1036	QQYESLPLT	1076
139113	RASQSVGSNLA	997	GASTRAT	1037	QQYNDWLPVT	1077
139114	RASQSIGSSSLA	998	GASSRAS	1038	QQYAGSPPFT	1078
149362	KASQDIDDAMN	999	SATSPVP	1039	LQHDNFPLT	1079
149363	RASQDIYNNLA	1000	AANKSQS	1040	QHYYRFPYS	1080
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	1001	LGSNRAS	1041	MQALQTPYT	1081
149365	GGNNIGTKSVH	1002	DDSVRPS	1042	QVWDSDSEHVV	1082
149366	SGDGLSKKYVS	1003	RDKERPS	1043	QAWDDTTVV	1083
149367	RASQGIRNWLA	1004	AASNLQS	1044	QKYNSAPFT	1084
149368	GGNNIGSKSVH	1005	GKNNRPS	1045	SSRDSSGDHLRV	1085
149369	QGDSLGNYYAT	1006	GTNNRPS	1046	NSRDSSGHHLL	1086
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	1007	GASTRAT	1047	QHYGSSFNGSSLFT	1087
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	1008	DASSRAT	1048	QQFGTSSGLT	1088
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	1009	GASSRAT	1049	QQYHSSPSWT	1089
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	1010	GSSNRAT	1050	QQYHSSPSWT	1090
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	1011	AASSLQS	1051	QQSYSTPYS	1091
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	1012	GASQRAT	1052	QHYESSPSWT	1092
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	1013	GASSRAT	1053	QQYGSPPRFT	1093
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	1014	GASSRAT	1054	QHYGSSPSWT	1094
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	1015	GASSRAT	1055	QHYDSSPSWT	1095
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	1016	GASNWAT	1056	QYYGTSPMYT	1096
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	1017	LGSNRAS	1057	MQALQTPLT	1097
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	1018	GTSSRAT	1058	QHYGNSPPKFT	1098
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	1019	GASGRAT	1059	QHYGGSPRLT	1099
A7D12.2	RASQDVNTAVS	1020	SASYRYT	1060	QQHYSTPWT	1100
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	1021	LASNLET	1061	LQSRIFPRT	1101
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	1022	LASNVQT	1062	LQSRTIPRT	1102
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	1023	LASNVQT	1063	LQSRTIPRT	1103

在某些實施例中，本文所述之CAR分子(例如CAR核酸或CAR多肽)或BCMA結合結構域包括：

(1)選自以下之一的一個、兩個或三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 504之LC CDR1、SEQ ID NO: 544之LC CDR2及SEQ ID NO: 584之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 514之LC CDR1、SEQ

ID NO: 554之LC CDR2及SEQ ID NO: 594之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 516之LC CDR1、SEQ ID NO: 556之LC CDR2及SEQ ID NO: 596之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 518之LC CDR1、SEQ ID NO: 558之LC CDR2及SEQ ID NO: 598之LC CDR3；及/或

(2)來自以下之一的一個、兩個或三個重鏈(HC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 384之HC CDR1、SEQ ID NO: 424之HC CDR2及SEQ ID NO: 464之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 394之HC CDR1、SEQ ID NO: 434之HC CDR2及SEQ ID NO: 474之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 396之HC CDR1、SEQ ID NO: 436之HC CDR2及SEQ ID NO: 476之HC CDR3；或

(iv) BCMA-15(139114)之SEQ ID NO: 398之HC CDR1、SEQ ID NO: 438之HC CDR2及SEQ ID NO: 478之HC CDR3。

在某些實施例中，本文所述之CAR分子(例如CAR核酸或CAR多肽)包括：

(1)選自以下之一的一個、兩個或三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 744之LC CDR1、SEQ ID NO: 784之LC CDR2及SEQ ID NO: 824之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 754之LC CDR1、SEQ ID NO: 794之LC CDR2及SEQ ID NO: 834之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 756之LC CDR1、SEQ ID NO: 796之LC CDR2及SEQ ID NO: 836之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 758之LC CDR1、SEQ ID NO: 798之LC CDR2及SEQ ID NO: 838之LC CDR3；及/或

(2)選自以下之一的一個、兩個或三個重鏈(HC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 624之HC CDR1、SEQ ID NO: 664之HC CDR2及SEQ ID NO: 704之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 634之HC CDR1、SEQ ID NO: 674之HC CDR2及SEQ ID NO: 714之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 636之HC CDR1、SEQ ID NO: 676之HC CDR2及SEQ ID NO: 716之HC CDR3；或

(iv) BCMA-15(139114)之SEQ ID NO: 638之HC CDR1、SEQ ID NO: 678之HC CDR2及SEQ ID NO: 718之HC CDR3。

在某些實施例中，本文所述之CAR分子(例如CAR核酸或CAR多肽)包括：

(1)選自以下之一的一個、兩個或三個輕鏈(LC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 984之LC CDR1、SEQ ID NO: 1024之LC CDR2及SEQ ID NO: 1064之LC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 994之LC CDR1、SEQ ID NO: 1034之LC CDR2及SEQ ID NO: 1074之LC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 996之LC CDR1、SEQ ID NO: 1036之LC CDR2及SEQ ID NO: 1076之LC CDR3；或

(iv) BCMA-15 CAR (139114)之SEQ ID NO: 998之LC CDR1、SEQ ID NO: 1038之LC CDR2及SEQ ID NO: 1078之LC CDR3；及/或

(2)選自以下之一的一個、兩個或三個重鏈(HC) CDR：

(i) BCMA-4 CAR (139103)之SEQ ID NO: 864之HC CDR1、SEQ ID NO: 904之HC CDR2及SEQ ID NO: 944之HC CDR3；

(ii) BCMA-10 CAR (139109)之SEQ ID NO: 874之HC CDR1、SEQ ID NO: 914之HC CDR2及SEQ ID NO: 954之HC CDR3；

(iii) BCMA-13 CAR (139112)之SEQ ID NO: 876之HC CDR1、SEQ ID NO: 916之HC CDR2及SEQ ID NO: 956之HC CDR3；或

(iv) BCMA-15(139114)之SEQ ID NO: 878之HC CDR1、SEQ ID NO: 918之HC CDR2及SEQ ID NO: 958之HC CDR3。

在實施例中，抗-BCMA CAR構築體，例如人類或人類化抗-BCMA CAR構築體，使用本文所述，例如如實例4中所述之方法產生。例示性抗-BCMA scFv包括(但不限於) BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14及BCMA-15。人類抗-BCMA scFv片段之序列(SEQ ID NO: 39-52)提供於表1 (及命名提供於表2中)。

在實施例中，使用scFv片段，例如人類scFv片段(例如SEQ ID NO: 39-52)，與額外序列，諸如以下展示之序列組合，產生完整BCMA CAR構築體(例如SEQ ID NO: 99-113)。

應指出本發明涵蓋本文所述，例如表1及16中或SEQ ID NO: 39-53、129-149、263-266、271或273中之scFv片段，不具有前導序列(例如不具有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或SEQ ID NO: 12之核苷酸序列)。在其他實施例中，本發明涵蓋本文所述，例如表1及16中或SEQ ID NO: 39-53、129-149、263-266、271或273中之scFv片段，具有前導序列(例如具有SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或SEQ ID NO: 12之核苷酸序列)。

前導序列(胺基酸序列)(SEQ ID NO: 1)

MALPVTALLLPLALLLHAARP

前導序列(核酸序列) (SEQ ID NO: 12)

ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC

CD8鉸鏈(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 2)

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

CD8鉸鏈(核酸序列) (SEQ ID NO: 13)

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTG TCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTG GACTTCGCCTGTGAT

CD8跨膜(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 6)

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

CD8跨膜(核酸序列) (SEQ ID NO: 17)

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCAC CCTTTACTGC

4-1BB胞內結構域(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 7)

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

4-1BB胞內結構域(核酸序列) (SEQ ID NO: 18)

AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAA ACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGT GAACTG

CD28胞內結構域(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 1104)

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 1104)

CD28胞內結構域(核苷酸序列) (SEQ ID NO: 1105)

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCG CCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCG CAGCCTATCGCTCC (SEQ ID NO: 1105)

ICOS胞內結構域(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 1106)

T K K K Y S S S V H D P N G E Y M F M R A V N T A K K S R L T D V T L (SEQ ID NO: 1106)

ICOS胞內結構域(核苷酸序列) (SEQ ID NO: 1107)

ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACATGTTCATGA GAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA (SEQ ID NO: 1107)

CD3ζ結構域(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 9)

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CD3ζ (核酸序列) (SEQ ID NO: 20)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGC
CGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAA
TGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCG
CCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACAC
CTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

CD3ζ結構域(胺基酸序列；NCBI參考序列NM_000734.3) (SEQ ID NO: 10)

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CD3ζ(核酸序列；NCBI參考序列NM_000734.3)；(SEQ ID NO: 21)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAG
AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTT
TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGA
AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGG
AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGC
ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGC
CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

IgG4鉸鏈(胺基酸序列) (SEQ ID NO: 36)

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM

IgG4鉸鏈(核苷酸序列) (SEQ ID NO: 37)

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCA
GCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGT

GACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACC
TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATAC
AAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC
AAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACA
GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGG
GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG
CCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG

在實施例中，CAR scFv片段選殖至慢病毒載體中以在單一編碼框中且使用啟動子，例如EF1α啟動子產生全長CAR構築體用於表現(SEQ ID NO: 11)。

EF1α啟動子

CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGG
CAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTT
CCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCA
GAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAAT
TACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCT
TGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCT
GGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGAC
GCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCG
GGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCG
GACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGC
GGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCA
AAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAG
CCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTAC
GTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGG
CCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTC
AGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA (SEQ ID NO: 11).

Gly/Ser (SEQ ID NO: 25)

GGGGS

Gly/Ser (SEQ ID NO: 26)：此序列可涵蓋1-6 「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS

Gly/Ser (SEQ ID NO: 27)

GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS

Gly/Ser (SEQ ID NO: 28)

GGGGSGGGGS GGGGS

Gly/Ser (SEQ ID NO: 29)

GGGS

聚A：$(A)_{5000}$ (SEQ ID NO: 30)

聚A：$(T)_{100}$ (SEQ ID NO: 31)

聚A：$(T)_{5000}$ (SEQ ID NO: 32)

聚A：$(A)_{5000}$ (SEQ ID NO: 33)

聚A：$(A)_{400}$ (SEQ ID NO: 34)

聚A：$(A)_{2000}$ (SEQ ID NO: 35)

Gly/Ser (SEQ ID NO: 38)：此序列可涵蓋1-10「Gly Gly Gly Ser」重複單元

GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS

例示性BCMA scFv結構域及例示性BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列提供於表1中。

以下表2指明相對於亦列於表1中之DNA ID數目的BCMA CAR構築體之暱稱。

表2：CAR構築體ID

暱稱	Novartis ID	DNA2.0 ID
BCMA-1	ER95-03VA	139100
BCMA-2	UR96-08PA	139101
BCMA-3	KR98-03KA	139102
BCMA-4	JF32-78IB	139103
BCMA-5	AR99-08FA	139104
BCMA-6	ZF34-73CB	139105
BCMA-7	QR91-12ZA	139106
BCMA-8	GR92-17UA	139107
BCMA-9	OG62-93QB	139108
BCMA-10	EG63-98LB	139109
BCMA-11	UG65-93FB	139110
BCMA-12	HU13-58ZB	139111

BCMA-13	KG66-98AB	139112
BCMA-14	HJ64-62PB	139113
BCMA-15	PY43-48LB	139114

表1. 例示性抗-BCMA scFv結構域及BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列

亦提供每一scFv之胺基酸序列可變重鏈及可變輕鏈序列。表2列出若干BCMA CAR之名稱及CAR構築體ID。

名稱/描述	SEQ ID NO:	序列
139109		
139109- aa ScFv結構域	49	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv結構域	64	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATCGCT GAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCT GGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGGTATTGTGTAC AGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCG GGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGG ACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGA CAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGG TCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCT CGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAG TCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAA GCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCT CCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCG GAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTT CGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa VH	79	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139109- aa VL	94	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEI K
139109- aa 完整CAR	109	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139109- nt 完整CAR	124	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTG GAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCAC GGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGG

		TATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCA CCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTG AGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCG GCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAG TCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCG CGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAA AAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCC TCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTC CCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCC CCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAA CCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139103		
139103- aa ScFv結構域	39	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISR SGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGG MDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK
139103- nt ScFv結構域	54	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAAGATCGCT TAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTACGCGATGTCCT GGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTGTCCGGCATTTCCCGG TCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTC AAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATG AAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGA ATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGG CGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGA CCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCA TGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCG GAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACT ATCTCGCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCA CTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAG
139103- aa VH	69	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISR SGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGG MDVWGQGTTVTVSS
139103- aa VL	84	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS RRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKL EIK
139103- aa 完整CAR	99	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNY AMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSD IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASR RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG

		GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139103- nt 完整CAR	114	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCG GAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTAC GCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTGTCCGG CATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCT TCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCC CTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTA CTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCG CGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGGAGGGTCCGAC ATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGC GACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGA AGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTT CACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCC AGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAG ATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa ScFv結構域	40	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWG QGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK
139105- nt ScFv結構域	55	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTAGAAGCCT GAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTATGCTATGCACT GGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCGGGAATTAGCTGG AACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTC CCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTG AGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGA CAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGG ACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGA GCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAG TCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCC GGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAG TGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATT TCCCGCGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCA GACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAG
139105- aa VH	70	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWG QGTLVTVSS
139105- aa VL	85	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKVEIK

139105- aa 完整CAR	100	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQ TPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
139105- nt 完整CAR	115	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTG GTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTAT GCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCGGG AATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCT TCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCG CTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGC CTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGG GCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAG ACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGCCG GTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGACTGGTACC TCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGA GCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCAC TCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGC AGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCA GCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGC AGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTA CAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa ScFv結構域	41	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQ SLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK
139111- nt ScFv結構域	56	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATCACT GAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCATGAGCT GGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGGGATCGTCTAC TCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCCCG CGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGG ACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGA CAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGG TCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCT CGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAG AGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGC TGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGG TGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATC TCCAGGGTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCA GTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAG

139111- aa VH	71	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139111- aa VL	86	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLI YEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGT KLEIK
139111- aa 完整CAR	101	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQ TPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139111- nt 完整CAR	116	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTG GAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCAC GGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGG GATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCA CCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTG CGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGA TGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAG GCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAG ACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAA GAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTATTGGTACC TCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGC TTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCAC CCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGC AAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAGACC ACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCC TCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATA CCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGG TCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGAT GGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAG GCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa ScFv結構域	42	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINP KNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSY MDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTD FTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
139100- nt ScFv結構域	57	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTGCTAGCGT GAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTCGGAATCAACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATGGGATGGATCAACCCC AAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATCAC CGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGG AGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTAC ATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGG TGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGA

		CCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCC TGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTG GTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGA AGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGAC TTCACTCTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTG TATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAG
139100- aa VH	72	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINP KNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSY MDVWGQGTMVTVSS
139100- aa VL	87	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLI YLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
139100- aa 完整CAR	102	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNF GINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSS LRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSD IVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIY LGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGT KLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
139100- nt 完整CAR	117	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCG GTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTC GGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATGGGATG GATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCG TGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCC CTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTA CCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACCGTGTCATCCG CCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGAT ATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGC CTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGTTACAACT ACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTAT CTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAG CGGCACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAG TGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACC AAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCC TACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAG CTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCAC TCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCT TCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGC AGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATC TTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGA GCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGG AACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa ScFv結構域	43	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISG SGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYY ARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFT LTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK

139101- nt ScFv結構域	58	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGAGGATCATT GCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCATGACCT GGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGTCTGTGATTTCCGGC TCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTATCTC CCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTAT GCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGC GTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACA TCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTC ACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCA ACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGG CATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACT CTGACCATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCA GTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAG
139101- aa VH	73	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISG SGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYY ARGPRYWGQGTLVTVSS
139101- aa VL	88	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGAST LASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK
139101- aa 完整CAR	103	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSD AMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGA STLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139101- nt 完整CAR	118	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCG GAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGAC GCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGTCTGT GATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCT TCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCC CTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGG CTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCG TGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGC GGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGG CGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGA ACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCT TCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCAC TCACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACT ACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAG ATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		

139102- aa ScFv結構域	44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMD VWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCR SSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFK LQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK
139102- nt ScFv結構域	59	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAGCGAGCGT GAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTACGGCATCACTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGTGGATTTCCGCG TACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACCATGAC TAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCG AGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGAT GTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGG ATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGA GCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGG AGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCT CCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGG CCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAG CTGCAAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCA GGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAG
139102- aa VH	74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMD VWGKGTMVTVSS
139102- aa VL	89	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQG TKVEIK
139102- aa 完整CAR	104	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNY GITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIV MTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
139102- nt 完整CAR	119	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCG GAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTAC GGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGTG GATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAG TGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCC CTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTA CTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGG GAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTG ATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCCAT TTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAACTACGTGG ATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGAC CGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACT ACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTG GAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCAT CGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCC CCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTA CTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGA GGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGC TCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC

		GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCA AAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139104		
139104- aa ScFv結構域	45	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- nt ScFv結構域	60	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAGGATCACT TCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAATGAGCT GGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCGGCATCGTCTAC TCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTCACG GGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGG ATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGC CAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCGGGGGGAGGAGGAAGCGGGGG TAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCA CCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAG TCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAG ACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCA GCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCC GAGGACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGG TGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAG
139104- aa VH	75	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139104- aa VL	90	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- aa 完整CAR	105	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139104- nt 完整CAR	120	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTG GAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCAT GGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCGG CATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAATTCCCTT CGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGA CGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAG GAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAG TCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCG CGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGC AGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCC GATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTC GCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCC TGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCC GGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACT

		TCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACA AGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGT ACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
139106		
139106- aa ScFv結構域	46	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEP EDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt ScFv結構域	61	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATCATT GAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAATGTCCT GGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTGTCAGGGATCGTGTAC TCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCTCACG GGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGG ATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGC CAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGG CCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTA CTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAG TCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACG CCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCT CGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCC GAGGACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTT CGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAG
139106- aa VH	76	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139106- aa VL	91	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASI RATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEI K
139106- aa 完整CAR	106	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQ SPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIP DRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139106- nt 完整CAR	121	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTG GAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTGTCAGG GATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCA CTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTG CGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGA CGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAG GGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAG AGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCG

		GGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCC AGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCG GACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTC GCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCT CATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAA CCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139107		
139107- aa ScFv結構域	47	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK
139107- nt ScFv結構域	62	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGAGGAAGCCT GAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAATGTCCT GGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTAC TCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTAGCCG CGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAG ATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGA CAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGG ACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGA CCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAG TCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCC TCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCT TCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAA CCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTG GACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGATCAAG
139107- aa VH	77	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139107- aa VL	92	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKV EIK
139107- aa 完整CAR	107	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIKTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
139107- nt 完整CAR	122	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTG GAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCAC

		GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGG CATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTA CTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTG CGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGA CGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTG GAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAG TCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCG GGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAGAAGCCCG GCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATC CCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCACCCTCACCATTTC AAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGT CCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139108		
139108- aa ScFv結構域	48	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDV WGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- nt ScFv結構域	63	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAGGATCATT GAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTACTACATGAGCT GGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTACATTTCCTCA TCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATTCACCATTAG CCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTG AAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTC TGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTC GGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCC CCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCC TCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGC CCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTC GGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTG CAGCCGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTT TGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAAG
139108- aa VH	78	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDV WGQGTTVTVSS
139108- aa VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- aa 完整CAR	108	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN

		PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139108- nt 完整CAR	123	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTG GAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTAC TACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTA CATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGAT TCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGAACTCC CTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGG GATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCG GAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATG ACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATCAC ATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAGCAGAAGC CCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGG GTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTTCACTCTGACCAT CTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACA CCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAA CCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139110		
139110- aa ScFv結構域	50	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKS SESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK
139110- nt ScFv結構域	65	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGAGGAAGCCT GAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTACTACATGTCAT GGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCC TCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTC CCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTG AAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTAC TGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAG CGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGC CCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCC TCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCA GCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATT CGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTG AAAATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGG TACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAG
139110- aa VH	80	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDY WGQGTLVTVSS
139110- aa VL	95	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLI YEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQG TKLEIK

139110- aa 完整CAR	110	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVL TQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVS NRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139110- nt 完整CAR	125	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCG GAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTAC TACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTA CATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCT TTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCC CTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCG GGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGG GTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTG ACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAG CTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTACCTGAACT GGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCC AACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGA CTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACT GTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAG ATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139112		
139112- aa ScFv結構域	51	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASE DINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQP EDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- nt ScFv結構域	66	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTGGAAGCCT TAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAATGTCCT GGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTAC AGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTCAAG AGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGG ACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGC CAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGG CCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCC CACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAG GACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAA GCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCT CCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCG GAAGATATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATT CGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAG

139112- aa VH	81	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139112- aa VL	96	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDAST LQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEI K
139112- aa 完整CAR	111	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQ SPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139112- nt 完整CAR	126	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCG GTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGG CATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCA CTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTG CGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGA CGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTG GTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAG TCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGTCA GGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACCCCTGGAA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCT AGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTGACCATCAACTC ATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCC CGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAA CCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139113		
139113- aa ScFv結構域	52	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- nt ScFv結構域	67	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATCATT GCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGATGTCGT GGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGGATTGTGTAC AGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTTCACG GGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGG ATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGA CAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGG CCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCA

		CTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAG AGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAG GCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCT CCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCG GAGGACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGAC ATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113- aa VH	82	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139113- aa VL	97	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVE IK
139113- aa 完整CAR	112	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQ SPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIKTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
139113- nt 完整CAR	127	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTG GAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCAC GGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGG GATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCA CTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTC CGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGA CGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAG GATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAG TCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCG GGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGAC AGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCC GCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTC CCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGC TGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAAAACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTC TTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAA GCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCA GAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGC CTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa ScFv結構域	53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK

139114- nt ScFv結構域	68	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATCACT GAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGATGTCGT GGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGTATCGTCTAC TCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCG CGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGG ACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGC CAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGG ACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCA CTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAG TCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCC GCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGT TCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAG CCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTT CACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATCAAG
139114- aa VH	83	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVY SGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWG QGTTVTVSS
139114- aa VL	98	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGAS SRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKV EIK
139114- aa 完整CAR	113	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNH GMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSL RPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
139114- nt 完整CAR	128	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTG GAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCAT GGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGG TATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCA CCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTC CGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGA CGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGG GCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAG TCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCG GGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAACCGG GACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATT CCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACCCTGACTATCTC GAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGT CCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

149362		
149362-aa ScFv結構域	129	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPD AFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISC KASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTIN NIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-nt ScFv結構域	150	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCGAAACTCT CTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCGTACTACTACT GGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAGTGGATCGGAAGCATC TACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGACCAT CTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCG CCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGAT GCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGG AGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCC AGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGC AAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGG CGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCC CACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAAC AACATTGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTT CCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149362-aa VH	171	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPD AFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	192	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATS PVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEI K
149362-aa 完整CAR	213	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS YYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLS SVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSET TLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPV PGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
149362-nt 完整CAR	234	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCAT CCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCG TACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAGTGGAT CGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGA GAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCCTGAGC TCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGA ATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCAT CCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACA ACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTCAT CATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGGTACCAGC AGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTG CCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCT GACCATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAAC ACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACC ACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCC TCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATA CCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGG TCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA

		GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGAT GGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAG GCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		
149363-aa ScFv結構域	130	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWLARID WDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSA TAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK
149363-nt ScFv結構域	151	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCCAGACCCT CACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGATGTGCG TGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTCGCTCGCATT GACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGGCTGACCAT CAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCATGACCAACATGGACC CAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCC GCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGG AGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGA TGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATC ACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAA GCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGG GAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACG ATCTCCAGCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTA CCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	172	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWLARI DWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTS ATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	193	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANK SQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEI K
149363-aa 完整CAR	214	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTS GMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMT NMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANK SQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
149363-nt 完整CAR	235	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTA CCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCC GGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAGTGGCT CGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGACCA GGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCATGACC AACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGG CGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCG TGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCG GACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAG AGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTTGCGTGGT TCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAG AGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTT CACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCC AGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATC

		AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTC CCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCG TGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTG GCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTG TGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGC CTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAG AGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGA TAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa ScFv結構域	131	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAF DIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRS SQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
149364-nt ScFv結構域	152	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGCGGATCACT GAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCATGAACT GGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTCTATCTCCTCG TCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATTCACCATTTC CCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCG AAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTC GACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTC GGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGC CACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCC AGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCA GAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGT CAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTG AAAATCTCCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGC GCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	173	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAF DIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	194	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
149364-aa 完整CAR	215	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSY SMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
149364-nt 完整CAR	236	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGG GCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTAC TCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTC TATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGAT TCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTGCAAATGAACTCA CTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGT CTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTG

		GTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTG ACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATCAG CTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTACCTCGATT GGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCA AACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGA TTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACT GTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAG ATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa ScFv結構域	132	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNI GTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAG DEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFv結構域	153	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAGGTTCGCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCT GGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCA TCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCATTTC CCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATC TGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGG CGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCG TCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATT GGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTT GGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCG GCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGA GATGAAGCCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGT GTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	174	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDI WGQGTMVTVSS
149365-aa VL	195	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVR PSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLT VL
149365-aa 完整CAR	216	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQ SPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPG RFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVLTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR

149365-nt 完整CAR	237	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTG GAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTAC TACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCTA CATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGT TCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACTCA CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGC ATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAG GATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAG AGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGCGG AAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGCCAAG CTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGA CGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGT GCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCG AGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTCACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTC TTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAA GCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCA GAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGC CTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa ScFv結構域	133	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINP SGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWY FDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSG DGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGT QAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-nt ScFv結構域	154	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCCTCCGT GAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCACTACATTCATT GGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATGGGCATGATCAACCCT AGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCGTGACTATGAC CTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCG AGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTAT TTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGG TTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGC CACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGC GACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAG CCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACA GGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACC CAGGCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGT CGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACCGTCCTT
149366-aa VH	175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINP SGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWY FDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	196	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKER PSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-aa 完整CAR	217	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSH YIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSS LRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYV LTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSG IPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVLTTT

		PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
149366-nt 完整CAR	238	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGG GAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCAC TACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATGGGCAT GATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCG TGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGC CTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTC CGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTG GGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTG CTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATTAC ATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAGCAGAAGG CCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGA ATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACCAT CTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACG ACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACCGTCCTTACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa ScFv結構域	134	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARL RGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVII TCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLT ISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK
149367-nt ScFv結構域	155	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGACCCT GTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCTACTATT GGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTACATC TACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGACAAT CTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTG CGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTG AGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGG CGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCA TGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATC ACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCG GGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACC ATCTCCTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAA CTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	176	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARL RGAFDIWGQGTMVTVSS
149367-aa VL	197	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASN LQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK

149367-aa 完整CAR	218	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASN LQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
149367-nt 完整CAR	239	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGT CCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGA GGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGAT CGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTCCA GAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCT TCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGC CGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCATGGTCACCG TGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCC GACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAG AGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAAC CTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTT CACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCC AAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATT AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTC CCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCG TGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTG GCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTG TGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGC CTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAG AGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGA TAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149368		
149368-aa ScFv結構域	135	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLR WDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPG QTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGT TASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL
149368-nt ScFv結構域	156	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGGAGCTCTGT GAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCATCTCCT GGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGGGGAATTATCCCT ATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACCATTAC CGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGG AAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGA TGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTAT GGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAG GCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGA CAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCA TTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGA ACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACA ACCGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTA CTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAA

		CGAAGGTCACCGTGCTG
149368-aa VH	177	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLR WDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	198	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNR PSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKV TVL
149368-aa 完整CAR	219	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVL YGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVF GTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR
149368-nt 完整CAR	240	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCG GGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTAC GCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGGGG AATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCG TGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGC TTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCA GCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCC AGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGA TCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGT GGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATTGGGTCCA AGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTC TACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACG CTCCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAG CGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTC GGAACCGGAACGAAGGTCACCGTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCAT GTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTC ACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCT TTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATT CAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTG GTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
149369		
149369-aa ScFv結構域	136	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEG LFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIR ITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASL TITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL
149369-nt ScFv結構域	157	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCCAGACCCT GTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAACTCCGCCGCCT GGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAGTGGCTTGGAAGGACC TACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGCAT TATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCG

		TCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGA CTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTC GAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCGGATCATCAT CCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGC ATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCA GAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTT CCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTG ACCATCACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAG AGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGC TG
149369-aa VH	178	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEG LFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	199	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNR PSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVT VL
149369-aa 完整CAR	220	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSN SAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQ LKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGG GSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTN NRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTK VTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
149369-nt 完整CAR	241	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCAT CCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAAC TCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAGTGGCT TGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGA AGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAA CTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAG CCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTG TGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGC GGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGACA AACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTACGCCACTT GGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAAC AACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACAC TGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACT GCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAG GTCACCGTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTAC CATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCT CCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 -	137	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS

aa ScFv結構域		QSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt ScFv結構域	158	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGAGGGTCCCT TAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCGGGG TCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATTAG CCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCG AGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGAC TACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGG CGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTG GTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCC CAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCC CCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACA GATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTG GAGCCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAA TGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VH	179	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLD YWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VL	200	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGAS TRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQ GTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa 完整CART	221	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATG IPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt 完整CART	242	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGG GAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAT GCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGC CATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGT TCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAACTCC CTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGG ATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAG GAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACC CAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTG CCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAGCAGAAGC CGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGA ATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACTAT TTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGT CGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAA ATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA

		GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa ScFv結構域	138	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEW VSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYY CVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt ScFv結構域	159	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCATT GAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTACCCCATGTCCT GGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGGGATCTCGGAC TCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCATTTC CCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACG AGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGAC ATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGG AGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGG CCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGC CAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCC GAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCT TTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAG CCAGAGGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCT GACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VH	180	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISD SGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASD IWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VL	201	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLE IK
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa 完整CART	222	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGI TFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNS KNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQ QFGTSSGLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt 完整CART	243	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTG GAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTAC CCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGG GATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCT TCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCC CTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGA GGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAG GGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACC CAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTG TCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCG GACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATC CCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATCTC

		ACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTT CCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa ScFv結構域	139	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELR YYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERAT LSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt ScFv結構域	160	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGGGGCTCACT TAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTACGCCATGTCCT GGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGC AGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCATTTC CCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGG AAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGC TACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAG CGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCG TGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACC CTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCA GCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGG CCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACT CTGACTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCA GTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTA AG
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VH	181	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELR YYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VL	202	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRL EIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa 完整CART	223	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTR LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt 完整CART	244	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGG GGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAC

		GCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGC AATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGAT TCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCC CTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAG GGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCA CCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGG TCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGA ACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCG CCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCC AGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGAC CGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATT ACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGG CTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTAC CATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCT CCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa ScFv結構域	140	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELR YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESAT LSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt ScFv結構域	161	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCT CAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCATGTCCT GGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGA AGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCTC CCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCG AGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGG TACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTC GGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTG TGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACT CTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCA GCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAG CGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACC CTGACTATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACA GTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCA AG
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VH	182	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELR YYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VL	203	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSS NRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKV EIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa	224	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNT LKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG

完整CART		SEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGS SNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt 完整CART	245	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCG GAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTAC GCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGC CATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGT TCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTTCAAATGAACACC CTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAG AGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGA CCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGT TCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGA GAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACCTTCCTCG CCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCA AGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCAC CGACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATT ACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAA GTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTAC CATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCT CCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa ScFv結構域	141	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10-nt ScFv結構域	162	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGACGGTCGCT GCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACT GGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTGTCCGGTATCAGCTGG AATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACCATTTC CCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATG AGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTC TGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGG TGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGT CCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAG AGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAA GCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTT CCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCC GAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTT CGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa	183	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISW NSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDV WGQGTTVTVSS

VH		
BCMA_EBB-C1978-D10-aa VL	204	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEI K
BCMA_EBB-C1978-D10 -aa 完整CART	225	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ TPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
BCMA_EBB-C1978-D10 -nt 完整CART	246	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTG GACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTAT GCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTGTCCGG TATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGT TCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGC CTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGT GCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTG GATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAG ACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGTAG AGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGA AGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCG AGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTC CCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCC CTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAA CCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12-aa ScFv結構域	142	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINW KGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYN YAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLT ISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 -nt ScFv結構域	163	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGAAGGTCCCT GCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTACGCGATGCACT GGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCGCCTCAATCAACTGG AAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCATTTC GCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCG AGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAAC TACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGG CGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGA

		CTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCG TGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAG GCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTG GCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACC ATTTCCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGA GTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VH	184	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINW KGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYN YAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VL	205	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGAS QRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKV EIK
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa 完整CART	226	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDY AMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNS LRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSE IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQ RATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt 完整CART	247	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCG GAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCGCCTC AATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCT TCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCC CTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGC ATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGT CCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAA ATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGC CACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGT ACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAA CGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTT CACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTC AGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAG ATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4- aa ScFv結構域	143	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG

		IPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDI K
BCMA_EBB-C1980-G4- nt ScFv結構域	164	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGCGGATCACT GCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCATGTCCT GGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCGGGG TCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATCTC GCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCG AGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTG TGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGG AGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGA CCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAA TCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCC GAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGT TCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAA CCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATT CACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACATCAAG
BCMA_EBB-C1980-G4- aa VH	185	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDV WGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1980-G4- aa VL	206	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKV DIK
BCMA_EBB-C1980-G4- aa 完整CART	227	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
BCMA_EBB-C1980-G4- nt 完整CART	248	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTG GCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTAC GCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGC GATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCT TCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAATAGC CTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGG AATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCG GTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAA TCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCG GGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAG GACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATC CCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATCTC CCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCC CGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA

		AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2- aa ScFv結構域	144	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- nt ScFv結構域	165	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGGGGATCGCT CAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCATGTCAT GGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGCCATTTCCGGG AGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTC CCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTG AGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGAC TACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGG GGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCG GCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCC CAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGC CCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACC GGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTG GAACCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTC CTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VH	186	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFD YWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VL	207	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRL EIK
BCMA_EBB-C1980-D2- aa 完整CART	228	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2- nt 完整CART	249	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGG GGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTAC GCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGC CATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCT TCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAACTCC CTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGG CACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCG GAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACC CAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCCTG CCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAGGC CCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGT ATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACCAT CTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCA GCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCT GTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCC

		GGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCG GAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTA CTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCA GGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGC AGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCC ACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10-aa ScFv結構域	145	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVY YCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLI SGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSW TFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-A10-nt ScFv結構域	166	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGCGGCAGCCT CCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGATGTCTT GGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTGTCAGCCATCTCCGGC TCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCATGTC GCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGG AGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGG TACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATC CGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTG TCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACT TTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCA GCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCG CCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACC CTGGCAATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCA CTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCA AG
BCMA_EBB-C1978-A10-aa VH	187	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELR YYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A10-aa VL	208	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGAS SRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKV EIK
BCMA_EBB-C1978-A10-aa 完整CART	229	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSREN DKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQR VASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAIS RLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A10-nt 完整CART	250	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTG GCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTAC GCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTGTCAGC CATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGT

		TCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCC CTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAG AGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGA CCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGT TCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGA ATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAACTACCTCG CATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCT AGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTAC CGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACT ACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAG GTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTAC CATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCT CCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4- aa ScFv結構域	146	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGA FDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTIT RLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- nt ScFv結構域	167	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGGGGCTCCCT GAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCATGTCGT GGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCCGGG AGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATCTC CCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCG AGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCA TTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGG CTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGT CCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGC GCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGG ACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCC CTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACC AGACTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTC CCCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1978-D4- aa VH	188	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGA FDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D4- aa VL	209	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGAS NWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKV EIK
BCMA_EBB-C1978-D4- aa 完整CART	230	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIV LTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWA TGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK

		PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4- nt 完整CART	251	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAG GGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTAC GCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGC GATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCT TTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAAATGAACTCG CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGC GACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCG GAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTG TTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACTCT CTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCA ACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCT GACCATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACT ACGGCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCA GCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGC AGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTA CAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2- aa ScFv結構域	147	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDP WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- nt ScFv結構域	168	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGGGGATCACT GCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCATGTCGT GGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCAGCCATTTCGGGT TCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTC CCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCG AAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCG TGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGG CGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGA GCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAG TCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCC GGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGG TGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATC TCGAGGGTGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCA GACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGA
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VH	189	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDP WGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VL	210	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGG TKVDIK
BCMA_EBB-	231	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY

C1980-A2- aa 完整CART		AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ SPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-A2- nt 完整CART	252	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCG GGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTAC GCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCAGC CATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCC CTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGG ATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCG GCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAG TCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGCCG GTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGATTGGTATC TGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGC GCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTAC CCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGC AGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCA GCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGC ATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGC AGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTA CAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3- aa ScFv結構域	148	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGY YRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- nt ScFv結構域	169	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGGGGCTCCCT GAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTATGTCCT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGT AGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTATTTC CCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCG AGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTAC TACCGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGT GTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCG AAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGC GCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTG GTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTT CACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGAC TTCACCCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTG CCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGC TGGAAATCAAG

BCMA_EBB-C1981-C3- aa VH	190	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGY YRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1981-C3- aa VL	211	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTS SRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTK LEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- aa 完整CART	232	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGP GTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1981-C3- nt 完整CART	253	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCG GGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTAT GCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGC AATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCT TCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGC CTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAG CTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCA CCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGT GGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCC GGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCT ACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTAC GGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTC CGGGACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCG TGTATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCC GGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGAC CCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGT GATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGC AACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCG CAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTA CAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGA AAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCG G
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4- aa ScFv結構域	149	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYL GAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- nt ScFv結構域	170	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGAGGCAGCCT TCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGATGTCGT GGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGC TCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTC CCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCG AGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTG

		GGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGG TGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGA CCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCA TGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAA GCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCG GCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACC ATTAGCAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGG GGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAA
BCMA_EBB-C1978-G4- aa VH	191	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYL GAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G4- aa VL	212	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS GRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKV DIK
BCMA_EBB-C1978-G4- aa 完整CART	233	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSE IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASG RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVD IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G4- nt 完整CART	254	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGC CGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCG GAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTAC GCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGC CATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGT TCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCT CTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAG CGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGT CCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAA ATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGC TACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGC CGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTT TACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCC AACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGAT ATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGC CTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGC CTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

在實施例中，使用來自PCT公開案WO2012/0163805 (其內容以全文引用的方式併入本文中)之VH及VL序列，例如基於實例2及3中所述

之pBCMA3及pBCMA4 CAR的結果，產生其他例示性BCMA CAR構築體。例示性BCMA構築體(BCMA-3NP及BCMA-4NP)之一示意圖展示於圖10A中。兩個構築體之VH及VL鏈之取向不同(圖10B)。例示性BCMA CAR構築體及其對應DNA ID展示於以下表3中。

表3. 工具CAR構築體ID

暱稱	Novartis ID	DNA2.0 ID
BCMA-3NP		126022
BCMA-4NP		126021

在實施例中，亦可使用表16中找到之VH及VL序列產生其他例示性BCMA CAR構築體。在表16中亦找到包含VH及VL結構域之例示性scFv結構域及連接子序列及全長CAR之胺基酸序列。

表16.其他例示性BCMA CAR序列

名稱	序列	SEQ ID NO:
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYF ADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTV SA	255
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPD RFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	259
A7D12.2 scFv結構域	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYF ADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTV SAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQS PKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTK LDIK	263
A7D12.2 完整CART	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYF ADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTV SAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQS PKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTK LDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	267
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAY AYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	256
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLET GVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	260
C11D5.3 scFv結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAY AYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWM GWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSS	264
C11D5.3 完整CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAY AYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWM GWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG	268

	QGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIY ADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	257
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQT GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	261
C12A3.2 scFv 結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIY ADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	265
C12A3.2 完整 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIY ADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	269
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLY ADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	258
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQT GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	262
C13F12.1 scFv 結構域	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLY ADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	266
C13F12.1 完整 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLY ADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	270

在實施例中，其中VH在VL前(H2L，例如pBCMA 2及pBCMA 4)之例示性人類化抗-BCMA scFv的核酸序列如下：

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAG
GCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAG
TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACC
ATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCACA
CTAGTGACCGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTAGCGGAGGAGGCGGGAGCGGTGGAGGTGGCTCTGGAGGT
GGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACC
ATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC
CCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGAAGCGGC
AGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG
CAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT
(SEQ ID NO: 272)

其中VH在VL前(H2L，例如pBCMA 2及pBCMA 4)之例示性人類化抗-BCMA scFv的對應胺基酸序列如下：

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S N Y W M H W V R
Q A P G Q G L E W M G A T Y R G H S D T Y Y N Q K F K G R V T I T A D K S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G A I Y N G Y D V L D N W G Q G
T L V T V S S G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S D I Q M T Q S P S S L
S A S V G D R V T I T C S A S Q D I S N Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y
Y T S N L H S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y
C Q Q Y R K L P W T F G Q G T K L E I K R (SEQ ID NO: 271)

在實施例中，其中VL在VH前(L2H，例如pBCMA1及pBCMA3)之例示性人類化抗-BCMA scFv的核酸序列如下：

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGC
TCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG
CTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACC
GATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGG
AAGCTCCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTGGTGGAGGAGGTAGCGGAGGA
GGCGGGAGCGGTGGAGGTGGCTCTGGAGGTGGCGGAAGCCAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAA
GTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGC
GACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCC
TACATGGAACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTAC
AACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

(SEQ ID NO: 274)

其中VL在VH前(L2H，例如pBCMA1及pBCMA3)之例示性人類化抗-BCMA scFv的對應胺基酸序列如下：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY TSNLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YRKLPWTFGQ GTKLEIKRGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQV QLVQSGAEVK KPGSSVKVSC KASGGTFSNY WMHWVRQAPG QGLEWMGATYRGHSDTYYNQ KFKGRVTITA DKSTSTAYME LSSLRSEDTA VYYCARGAIYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 273)

CAR scFv片段可選殖至慢病毒載體中，以在單個編碼框中且使用EF1 α啟動子形成全長CAR構築體，用於表現(SEQ ID NO: 11)。

CAR構築體可包括具有以下序列中之一或多者的Gly/Ser連接子：GGGGS (SEQ ID NO: 25)；涵蓋1-6個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元，例如GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 26)；GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)；GGGGSGGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 28)；GGGS (SEQ ID NO: 29)；或涵蓋1-10個「Gly Gly Gly Ser」重複單元，例如GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 38)。

在實施例中，CAR構築體包括聚A序列，例如涵蓋50-5000個或100-5000個腺嘌呤之序列(例如SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35)或涵蓋50-5000個胸腺嘧啶之序列(例如SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32)。或者，CAR構築體可包括例如包括序列GSTSGSGKPGSGEGSTKG之連接子(SEQ ID NO: 1108)。

雙特異性CAR

在一個實施例中，多特異性抗體分子為雙特異性抗體分子。雙特異性抗體具有針對不超過兩個抗原之特異性。雙特異性抗體分子之特徵為第一免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第一抗原決定基之結合特異性及第二免疫球蛋白可變結構域序列具有針對第二抗原決定基之結合特異性。在一個實施例中，第一及第二抗原決定基在相同抗原，例如相同蛋白質(或多聚蛋白質之次單元)上。在一實施例中，第一及第二抗原決定基重疊。在一實施例中，第一及第二抗原決定基不重疊。在一實施例中，第一及第二抗原決定基在不同抗原，例如不同蛋白質(或多聚蛋白質之不同次單元)上。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含對於第一抗原決定基具有結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列及對於第二抗原決定基具有結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含對於第一抗原決定基具有結合特異性之半抗體及對於第二抗原決定基具有結合特異性之半抗體。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含對於第一抗原決定基具有結合特異性之半抗體或其片段及對於第二抗原決定基具有結合特異性之半抗體或其片段。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一抗原決定基之結合特異性的scFv或其片段及具有針對第二抗原決定基之結合特異性的scFv或其片段。

在某些實施例中，抗體分子為多特異性(例如雙特異性或三特異

性)抗體分子。用於產生雙特異性或雜二聚體抗體分子之方案為此項技術中已知；包括(但不限於)如例如US 5731168中所述之「杵臼」法；如例如WO 09/089004、WO 06/106905及WO 2010/129304中所述之靜電導向Fc配對；如例如WO 07/110205中所述之股交換工程改造結構域(SEED)雜二聚體形成；如例如WO 08/119353、WO 2011/131746及WO 2013/060867中所述之Fab臂交換；雙重抗體結合物，例如藉由使用具有胺反應性基團及硫氫基反應性基團之異雙官能試劑進行抗體交聯，產生雙特異性結構，如例如US 4433059中所述；藉由對兩個重鏈之間的二硫鍵進行還原及氧化循環來重組來自不同抗體之半抗體(重-輕鏈對或Fab)所產生的雙特異性抗體決定子，如例如美國4444878中所述；三功能抗體，例如三個Fab'片段經由硫氫基反應基團交聯，如例如US5273743中所述；生物合成結合蛋白，例如經由C端尾，較佳經由二硫化物或胺反應性化學交聯進行交聯之scFv對，如例如US5534254中所述；雙官能抗體，例如經由白胺酸拉鏈(例如c-fos及c-jun)二聚之已置換恆定結構域之具有不同結合特異性的Fab片段，如例如US5582996中所述；雙特異性及寡特異性單價及寡價受體，例如在一個抗體之CH1區與通常締合輕鏈之其他抗體之VH區之間經由多肽間隔子連接的兩個抗體(兩個Fab片段)之VH-CH1區，如例如US5591828中所述；雙特異性DNA-抗體結合物，例如經由DNA之雙股片的抗體或Fab片段之交聯，如例如US5635602中所述；雙特異性融合蛋白，例如含有兩個scFv之其間具有親水性螺旋肽連接子且具有完整恆定區的表現構築體，如例如US5637481中所述；多價及多特異性結合蛋白，例如具有含有Ig重鏈可變區之結合區之第一結構域及含有Ig輕鏈可變區之結合區之第二結構域的多肽二聚體，一般稱為雙功能抗體(亦涵蓋針對雙特異性、三特異性或四特異性分子產生之高階結構)，如例如US5837242中所述；微型抗體構築體，其連接有VL

及VH鏈，VL及VH鏈用肽間隔子進一步連接至抗體鉸鏈區及CH3區，其可二聚以形成雙特異性/多價分子，如例如US5837821中所述；與短肽連接子(例如5或10個胺基酸)連接或在任一取向上均無連接子的VH及VL結構域，其可形成二聚體以形成雙特異性雙功能抗體；三聚體及四聚體，如例如US5844094中所述；在C端藉由具有可交聯基團之肽鍵連接之VH結構域(或家族成員中之VL結構域)鏈帶進一步與VL結構域締合以形成一連串FV (或scFv)，如例如US5864019中所述；以及VH與VL結構域經由肽連接子連接之單鏈結合多肽經由非共價或化學交聯而組合成多價結構以使用scFV或雙功能抗體類型格式形成例如同二價、異二價、三價及四價結構，如例如US5869620中所述。其他例示性多特異性及雙特異性分子及其製備方法見於例如US5910573、US5932448、US5959083、US5989830、US6005079、US6239259、US6294353、US6333396、US6476198、US6511663、US6670453、US6743896、US6809185、US6833441、US7129330、US7183076、US7521056、US7527787、US7534866、US7612181、US2002004587A1、US2002076406A1、US2002103345A1、US2003207346A1、US2003211078A1、US2004219643A1、US2004220388A1、US2004242847A1、US2005003403A1、US2005004352A1、US2005069552A1、US2005079170A1、US2005100543A1、US2005136049A1、US2005136051A1、US2005163782A1、US2005266425A1、US2006083747A1、US2006120960A1、US2006204493A1、US2006263367A1、US2007004909A1、US2007087381A1、US2007128150A1、US2007141049A1、US2007154901A1、US2007274985A1、US2008050370A1、US2008069820A1、US2008152645A1、US2008171855A1、US2008241884A1、US2008254512A1、

US2008260738A1、US2009130106A1、US2009148905A1、US2009155275A1、US2009162359A1、US2009162360A1、US2009175851A1、US2009175867A1、US2009232811A1、US2009234105A1、US2009263392A1、US2009274649A1、EP346087A2、WO0006605A2、WO02072635A2、WO04081051A1、WO06020258A2、WO2007044887A2、WO2007095338A2、WO2007137760A2、WO2008119353A1、WO2009021754A2、WO2009068630A1、WO9103493A1、WO9323537A1、WO9409131A1、WO9412625A2、WO9509917A1、WO9637621A2、WO9964460A1。上文提及之申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

在雙特異性抗體分子之每一抗體或抗體片段(例如scFv)內，VH可在VL之上游或下游。在一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如scFv)經配置使得其VH (VH_1)在其VL (VL_1)上游，且下游抗體或抗體片段(例如scFv)經配置使得其VL (VL_2)在其VH (VH_2)上游，使得整個雙特異性抗體分子具有配置VH_1-VL_1-VL_2-VH_2。在其他實施例中，上游抗體或抗體片段(例如scFv)經配置使得其VL (VL_1)在其VH (VH_1)上游，且下游抗體或抗體片段(例如scFv)經配置使得其VH (VH_2)在其VL (VL_2)上游，使得整個雙特異性抗體分子具有配置VL_1-VH_1-VH_2-VL_2。視情況，若構築體配置為VH_1-VL_1-VL_2-VH_2，則連接子安置在兩個抗體或抗體片段(例如scFv)之間，例如VL_1與VL_2之間，或若構築體配置為VL_1-VH_1-VH_2-VL_2，則安置在VH_1與VH_2之間。連接子可為如本文所述之連接子，例如(Gly_4-Ser)n連接子，其中n為1、2、3、4、5或6，較佳為4 (SEQ ID NO: 26)。一般而言，兩個scFv之間的連接子應足夠長以避免兩個scFv之結構域之間錯配。視情況，連接子安置在第一scFv之VL與VH之間。視情況，連接子安置在第二scFv之VL

與VH之間。在具有多個連接子之構築體中，任兩個或兩個以上連接子可相同或不同。因此，在一些實施例中，雙特異性CAR包含VL、VH及視情況存在之一或多個連接子，配置如本文所述。

在一個態樣中，雙特異性抗體分子之特徵為第一免疫球蛋白可變結構域序列，例如scFv，其對BCMA具有結合特異性，例如包含如本文所述，例如如表1或表16中所述之scFv，或包含來自本文所述之BCMA scFv之輕鏈CDR及/或重鏈CDR；及第二免疫球蛋白可變結構域序列，其對不同抗原上之第二抗原決定基具有結合特異性。在一些態樣中，第二免疫球蛋白可變結構域序列對在AML細胞上表現之抗原，例如除BCMA外之抗原具有結合特異性。舉例而言，第二免疫球蛋白可變結構域序列對CD123具有結合特異性。作為另一實例，第二免疫球蛋白可變結構域序列對CLL-1具有結合特異性。作為另一實例，第二免疫球蛋白可變結構域序列對CD34具有結合特異性。作為另一實例，第二免疫球蛋白可變結構域序列對FLT3具有結合特異性。舉例而言，第二免疫球蛋白可變結構域序列對葉酸鹽受體β具有結合特異性。在一些態樣中，第二免疫球蛋白可變結構域序列對在B細胞上表現之抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a具有結合特異性。

嵌合TCR

在一個態樣中，本發明之抗-BCMA抗體及抗體片段(例如表1及16中所揭示者)可移植至T細胞受體(「TCR」)鏈，例如TCRα或TCRβ鏈之一或多個恆定結構域，以產生特異性結合於BCMA之嵌合TCR。不受理論束縛，咸信嵌合TCR在抗原結合時將經由TCR複合物進行信號傳導。舉例而言，如本文所揭示之BCMA scFv可移植至TCR鏈，例如TCRα鏈及/或TCRβ鏈之恆定結構域(例如細胞外恆定結構域之至少一部分)、跨膜結構域及細胞質域。作為另一實例，BCMA抗體片

段，例如如本文所述之VL結構域，可移植至TCRα鏈之恆定結構域，且BCMA抗體片段，例如如本文所述之VH結構域，可移植至TCRβ鏈之恆定結構域(或者VL結構域可移植至TCRβ鏈之恆定結構域且VH結構域可移植至TCRα鏈)。作為另一實例，抗-BCMA抗體或抗體片段之CDR，例如如表20、21、22、23、24或25中所述之抗-BCMA抗體或抗體片段之CDR可移植至TCRα及/或β鏈以產生特異性結合於BCMA之嵌合TCR。舉例而言，本文所揭示之LCDR可移植至TCRα鏈之可變結構域且本文所揭示之HCDR可移植至TCRβ鏈之可變結構域，或反之亦然。此類嵌合TCR可為藉由此項技術中已知之方法(例如Willemsen RA等人, Gene Therapy 2000; 7: 1369-1377；Zhang T等人, Cancer Gene Ther 2004; 11: 487-496；Aggen等人, Gene Ther. 2012 Apr;19(4):365-74)產生。

跨膜結構域

在各種實施例中，關於跨膜結構域，CAR可經設計以包含連接至CAR之胞外域的跨膜結構域。跨膜結構域可包括一或多個與跨膜區相鄰之額外胺基酸，例如一或多個與跨膜所源自之蛋白質之胞外區相關聯的胺基酸(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10直至15個胞外區胺基酸)及/或一或多個與跨膜蛋白所源自之蛋白質之胞內區相關聯的額外胺基酸(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10直至15個胞內區胺基酸)。在一個態樣中，跨膜結構域為與所用CAR之其他結構域中之一者相關聯的結構域。在一些情況下，跨膜結構域可經選擇或藉由胺基酸取代修飾以避免此類結構域結合於相同或不同表面膜蛋白質之跨膜結構域，例如以使與受體複合物之其他成員的相互作用降至最低。在一個態樣中，跨膜結構域能夠與表現CAR之細胞，例如CART細胞表面上的另一CAR均二聚。在不同態樣中，跨膜結構域之胺基酸序列可經修飾或經取代以使與相同表現CAR之細胞，例如CART中存在之原

生結合搭配物之結合結構域的相互作用降至最低。

跨膜結構域可來源於天然或重組來源。若來源為天然的，則該結構域可來源於任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。在一個態樣中，只要CAR結合於標靶，跨膜結構域均能夠向胞內結構域進行信號傳導。特定用於本發明中之跨膜結構域可至少包括例如以下之跨膜區：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8 (例如CD8α、CD8β)、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。在一些實施例中，跨膜結構域可包括至少例如以下之共同刺激分子的跨膜區：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。

在一些情況下，跨膜結構域可經由鉸鏈(例如來自人類蛋白質之鉸鏈)連接至CAR之胞外區，例如CAR之抗原結合結構域。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈可為人類 Ig (免疫球蛋白)鉸鏈，例如IgG4鉸鏈、或CD8a鉸鏈。在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含(例如由其組成) SEQ ID NO:2之胺基酸序列。在一個態樣中，跨膜結構域包含(例如由其組成) SEQ ID NO: 6之跨膜結構域。

在一個態樣中，鉸鏈或間隔子包含IgG4鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含以下胺基酸序列之鉸鏈：ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO: 3)。在一些實施例中，鉸鏈或間隔子包含由以下核苷酸序列編碼之鉸鏈：GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG

CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCT
GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGA
CAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGAT
GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCT
GTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO: 14)。

在一個態樣中，鉸鏈或間隔子包含IgD鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含以下胺基酸序列之鉸鏈：
RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKE
KEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFV
VGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRS
LWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPP
EAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTF
WAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
(SEQ ID NO: 4)。在一些實施例中，鉸鏈或間隔子包含由以下核苷酸序列編碼之鉸鏈：
AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACT
GCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCA
CCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAA
AAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGA
CCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTG
ACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTA
CATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTG
GGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGT
TGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGAC
TCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATG
TACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTA

GAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGC
TCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGA
AGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAG
GACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCC
CCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAA
GGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGT
TGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGT
CTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (SEQ ID NO: 15)。

在一個態樣中，跨膜結構域可為重組跨膜結構域，在此情況下，其將主要包含疏水性殘基，諸如白胺酸及纈胺酸。在一個態樣中，在重組跨膜結構域之各端可發現苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體。

視情況，長度為2至10個胺基酸的短寡肽或多肽連接子可在CAR之跨膜結構域與細胞質區之間形成連接。甘胺酸-絲胺酸二聯體提供尤其適合之連接子。舉例而言，在一個態樣中，連接子包含胺基酸序列GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 5)。在一些實施例中，連接子藉由核苷酸序列GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC (SEQ ID NO: 16)編碼。

在一個態樣中，鉸鏈或間隔子包含KIR2DS2鉸鏈。

細胞質域

本發明之CAR之細胞質域或細胞質區包括胞內信號傳導結構域。胞內信號傳導結構域一般負責已引入CAR之免疫細胞之正常效應功能中之至少一者的活化。

用於本發明之CAR的胞內信號傳導結構域之實例包括共同作用以在抗原受體接合後起始信號轉導的T細胞受體(TCR)及輔助受體之胞質序列，以及此等序列之任何衍生物或變異體及具有相同功能性能力

之任何重組序列。

已知由單獨TCR產生之信號不足以完全活化T細胞且亦需要二級及/或共同刺激信號。因此，T細胞活化可稱為由兩個獨特類別之胞質信號傳導序列介導：經由TCR起始抗原依賴性初級活化者(主要胞內信號傳導結構域)及以抗原獨立方式起作用以提供二級或共同刺激信號者(二級細胞質域，例如共同刺激結構域)。

主要信號傳導結構域以刺激方式或抑制方式調控TCR複合物之初級活化。以刺激方式起作用之主要胞內信號傳導結構域可含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM的信號傳導基元。

尤其適用於本發明的含有主要胞內信號傳導結構域之ITAM之實例包括以下者：TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278（亦稱為「ICOS」）、FcεRI、DAP10、DAP12及CD66d。在一個實施例中，本發明之CAR包含胞內信號傳導結構域，例如CD3-ζ之主要信號傳導結構域。

在一個實施例中，主要信號傳導結構域包含經修飾之ITAM結構域，例如相較於原生ITAM結構域具有改變(例如增加或降低)之活性的突變ITAM結構域。在一個實施例中，主要信號傳導結構域包含含有經修飾之ITAM之主要胞內信號傳導結構域，例如含有最佳化及/或截斷ITAM之主要胞內信號傳導結構域。在一實施例中，主要信號傳導結構域包含一個、兩個、三個、四個或更多個ITAM基元。

尤其適用於本發明的含有主要胞內信號傳導結構域之分子的其他實例包括DAP10、DAP12及CD32者。

CAR之胞內信號傳導結構域可包含主要信號傳導結構域，例如CD3-ζ信號傳導結構域本身或其可與適用於本發明之CAR情形下的任何其他所要胞內信號傳導結構域組合。舉例而言，CAR之胞內信號傳導結構域可包含主要信號傳導結構域，例如CD3ζ鏈部分，及共同刺

激信號傳導結構域。共同刺激信號傳導結構域係指包含共同刺激分子之胞內結構域的CAR之一部分。共同刺激分子為除淋巴細胞對抗原有效反應所需之抗原受體或其配位體以外的細胞表面分子。此類分子之實例包括MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白質)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體及其類似物。舉例而言，CD27共同刺激已展示活體外提高人類CART細胞之擴增、效應功能及存活率且活體內加強人類T細胞持久性及抗腫瘤活性(Song等人. Blood. 2012; 119(3):696-706)。本發明之CAR的細胞質部分內的胞內信號傳導序列可以隨機或指定順序彼此連接。視情況，長度為2至10個胺基酸(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸)的短寡肽或多肽連接子可在胞內信號傳導序列之間形成連接。在一個實施例中，

甘胺酸-絲胺酸二聯體可用作適合連接子。在一個實施例中，例如丙胺酸、甘胺酸之單個胺基酸可用作適合連接子。

在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含兩個或兩個以上，例如2、3、4、5個或更多個共同刺激信號傳導結構域。在一實施例中，兩個或兩個以上(例如2、3、4、5個或更多個)共同刺激信號傳導結構域藉由連接子分子(例如本文所述之連接子分子)分離。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含兩個共同刺激信號傳導結構域。在一些實施例中，連接分子為甘胺酸殘基。在一些實施例中，連接子為丙胺酸殘基。

在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及CD28之信號傳導結構域。在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及4-1BB之信號傳導結構域。在一個態樣中，4-1BB之信號傳導結構域為SEQ ID NO: 7之信號傳導結構域。在一個態樣中，CD3-ζ之信號傳導結構域為SEQ ID NO: 9 (突變CD3ζ)或SEQ ID NO: 10 (野生型人類CD3ζ)之信號傳導結構域。

在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ζ之信號傳導結構域及CD27之信號傳導結構域。在一個態樣中，CD27之信號傳導結構域包含胺基酸序列QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 8)。在一個態樣中，CD27之信號傳導結構域由AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(SEQ ID NO: 19)之核酸序列編碼。

在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ξ之信號

傳導結構域及CD28之信號傳導結構域。在一個態樣中，CD28之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1104之胺基酸序列。在一個態樣中，CD28之信號傳導結構域藉由SEQ ID NO: 1105之核酸序列編碼。

在一個態樣中，胞內信號傳導結構域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導結構域及ICOS之信號傳導結構域。在一個態樣中，ICOS之信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 1106之胺基酸序列。在一個態樣中，ICOS之信號傳導結構域藉由SEQ ID NO: 1107之核酸序列編碼。

在一個態樣中，本文所述之表現CAR之細胞可進一步包含第二CAR，例如包括例如針對相同標靶(BCMA)或不同標靶(例如CD19、CD20或CS-1，或其他多發性骨髓瘤標靶，例如κ輕鏈、CD138、路易斯Y抗原(Lewis Y antigen)或CD38 (Garfall等人, Discovery Medicine, 2014, 17(91):37-46))的不同抗原結合結構域之第二CAR。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含靶向第一抗原且包括具有共同刺激信號傳導結構域而非主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域的第一CAR，及靶向第二不同抗原且包括具有主要信號傳導結構域而非共同刺激信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域的第二CAR。雖然不希望受理論束縛，但共同刺激信號傳導結構域(例如4-1BB、CD28、CD27 ICOS或OX-40)置於第一CAR上，且主要信號傳導結構域(例如CD3ζ)置於第二CAR上可將CAR活性限於表現兩個標靶之細胞。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含第一BCMA CAR，其包括BCMA結合結構域、跨膜結構域及共同刺激結構域；及第二CAR，其靶向除BCMA以外之抗原(例如在白血病或淋巴瘤細胞上表現之抗原，例如CD19、CD20、CS-1、κ輕鏈、CD139、路易士Y抗原或CD38)且包括抗原結合結構域、跨膜結構域及主要信號傳導結構域。在另一實施例中，表現CAR之細胞包含第一BCMA CAR，其包括BCMA結合結構域、跨膜結構域及主要信號傳導結構域；及第二CAR，其靶向除BCMA以外的

抗原(例如在白血病或淋巴瘤細胞上表現之抗原，例如CD19、CD20、CS-1、κ輕鏈、CD139、路易士Y抗原或CD38)且包括針對該抗原之抗原結合結構域、跨膜結構域及共同刺激信號傳導結構域。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含本文所述之BCMA CAR及靶向CD19之CAR (CD19 CAR)。

在一個實施例中，表現CAR之細胞包含本文所述之BCMA CAR及抑制CAR。在一個實施例中，抑制CAR包含結合在正常細胞(例如亦表現間皮素之正常細胞)而非癌細胞上發現之抗原的抗原結合結構域。在一個實施例中，抑制CAR包含抑制分子之抗原結合結構域、跨膜結構域及胞內結構域。舉例而言，抑制CAR之胞內結構域可為PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β之胞內結構域。

在一個實施例中，當表現CAR之細胞包含兩個或兩個以上不同CAR時，不同CAR之抗原結合結構域可使得抗原結合結構域不彼此相互作用。舉例而言，表現第一及第二CAR之細胞可具有第一CAR之抗原結合結構域，例如片段形式，例如scFv，其不與第二CAR之抗原結合結構域形成關聯，例如該第二CAR之抗原結合結構域為VHH。

在一些實施例中，抗原結合結構域包含單域抗原結合(SDAB)分子，其包括其中互補決定區為單域多肽之部分的分子。實例包括(但不限於)重鏈可變結構域、天然缺乏輕鏈之結合分子、衍生自習知4-鏈抗體之單個結構域、經工程改造之結構域及除衍生自抗體之骨架以外的單域骨架。SDAB分子可為此項技術中之任一者，或任何未來單域分子。SDAB分子可來源於任何物種，包括(但不限於)小鼠、人

類、駱駝、大羊駝、七鰓鰻、魚、鯊魚、山羊、兔及牛。此術語亦包括天然存在之來自除駱駝及鯊魚以外之物種的單域抗體分子。

在一個態樣中，SDAB分子可來源於在魚中發現之免疫球蛋白的可變區，諸如來源於在鯊魚血清中發現的稱為新穎抗原受體(NAR)之免疫球蛋白同型者。產生來源於NAR（「IgNAR」)之可變區的單域分子之方法描述於WO 03/014161及Streltsov (2005) Protein Sci. 14:2901-2909中。

根據另一態樣，SDAB分子為天然存在之單域抗原結合分子，其稱為缺乏輕鏈之重鏈。此類單域分子揭示於例如WO 9404678及Hamers-Casterman, C.等人, (1993) Nature 363:446-448中。為求清晰，來源於天然缺乏輕鏈之重鏈分子的此可變結構域在本文中稱為VHH或奈米抗體，以與四鏈免疫球蛋白之習知VH區分。此類VHH分子可來源於駱駝科物種，例如駱駝、大羊駝、單峰駝、羊駝及原駝。除駱駝科以外的其他物種可產生天然缺乏輕鏈之重鏈分子；此類VHH在本發明之範疇內。

SDAB分子可重組、CDR移植、人類化、駱駝化、去免疫及/或活體外產生(例如藉由噬菌體展現選擇)。

亦已發現，具有複數個嵌合性膜嵌入受體(包含在該等受體之抗原結合結構域之間相互作用的抗原結合結構域)之細胞可能不合需要，因為其抑制抗原結合結構域中之一或多者結合其同源抗原的能力。因此，本文揭示具有第一及第二非天然存在之嵌合性膜嵌入受體(包含使此類相互作用降至最低的抗原結合結構域)之細胞。本文亦揭示編碼第一及第二非天然存在之嵌合性膜嵌入受體(包含使此類相互作用降至最低的抗原結合結構域)之核酸，以及此類細胞及核酸之製備及使用方法。在一實施例中，該第一及該第二非天然存在之嵌合性膜嵌入受體中之一者的抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含單

VH結構域，例如駱駝科、鯊魚或七鰓鰻單VH結構域，或來源於人類或小鼠序列之單VH結構域。

在一些實施例中，本發明包含第一及第二CAR，其中該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域不包含可變輕鏈結構域及可變重鏈結構域。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域為scFv，且另一者不為scFv。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含單VH結構域，例如駱駝科、鯊魚或七鰓鰻單VH結構域，或來源於人類或小鼠序列之單VH結構域。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含奈米抗體。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含駱駝科VHH結構域。

在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含單VH結構域，例如駱駝科、鯊魚或七鰓鰻單VH結構域，或來源於人類或小鼠序列之單VH結構域。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含奈米抗體。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR中之一者的抗原結合結構域包含scFv，且另一者包含駱駝科VHH結構域。

在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，該第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原之結合不因存在該第二CAR而實質上降低。在一些實施例中，該第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原在該第二CAR存在下之結合為該第一CAR之抗原結合結構域與其同源抗原在無該第二CAR存在下之結合的85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，該第一及該第二CAR之抗原結合結構域的彼此關聯小於兩者皆為scFv抗原結合結構域的情況。在一些實施例中，該第一CAR及該第二CAR之抗原結合結構域的彼此

關聯小於兩者皆為scFv抗原結合結構域之情況的85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

在另一態樣中，本文所述之表現CAR之細胞可進一步表現另一藥劑，例如增強表現CAR之細胞之活性之藥劑。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為抑制抑制分子之藥劑，例如本文所述之藥劑。在一些實施例中，抑制分子(例如PD1)可降低表現CAR之細胞建立免疫效應子反應之能力。抑制分子之實例包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。在一個實施例中，抑制抑制分子之藥劑包含第一多肽(例如抑制分子)，其與向細胞提供正信號之第二多肽(例如本文所述之胞內信號傳導結構域)締合。在一個實施例中，藥劑包含例如抑制分子之第一多肽，諸如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β，或此等中任一者之片段(例如此等中任一者之胞外域的至少一部分)；及為本文所述之胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域(如例如本文所述之41BB、CD27、ICOS或CD28)及/或主要信號傳導結構域(例如本文所述之CD3ζ信號傳導結構域))的第二多肽。在一個實施例中，該藥劑包含PD1或其片段之第一多肽(例如PD1之胞外域的至少一部分)，及本文所述之胞內信號傳導結構域的第二多肽(例如本文所述之CD28信號傳導結構域及/或本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)。在實施例中，本

文所述之表現CAR之細胞包含開關共同刺激受體，例如如WO 2013/019615中所述，WO 2013/019615以全文引用的方式併入本文中。PD1為CD28受體家族之抑制成員，該家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1在經活化之B細胞、T細胞及骨髓細胞上表現(Agata等人1996 Int. Immunol 8:765-75)。PD1之兩個配位體PD-L1及PD-L2已展示在與PD1結合時下調T細胞活化(Freeman等人, 2000 J Exp Med 192:1027-34；Latchman等人2001 Nat Immunol 2:261-8；Carter等人2002 Eur J Immunol 32:634-43)。PD-L1在人類癌症中大量存在(Dong等人 2003 J Mol Med 81:281-7；Blank等人 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314；Konishi等人 2004 Clin Cancer Res 10:5094)。免疫抑制可藉由抑制PD1與PD-L1之局部相互作用來逆轉。

在一個實施例中，該藥劑包含抑制分子(例如程式化死亡1 (PD1))之胞外域(ECD)，其可融合於跨膜結構域及胞內信號傳導結構域，諸如41BB及CD3ζ (在本文中亦稱為PD1 CAR)。在一個實施例中，PD1 CAR在與本文所述之BCMA CAR組合使用時提高表現CAR之細胞，例如T細胞或NK細胞之持久性。在一個實施例中，CAR為包含SEQ ID NO: 24中以下劃線指示的PD1之胞外域的PD1 CAR。在一個實施例中，PD1 CAR包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaaf pedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvttt paprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqee dgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkma eayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO:24).

在一個實施例中，PD1 CAR包含下文提供之胺基酸序列(SEQ ID NO: 22)。

pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlp
ngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslr
peacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrv
kfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkgh
dglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO:22).

在一個實施例中，藥劑包含編碼PD1 CAR (例如本文所述之PD1 CAR)的核酸序列。在一個實施例中，PD1 CAR之核酸序列顯示於下文中，其中PD1 ECD在下文中在SEQ ID NO: 23中以下劃線示出

atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggtttctggactctc
cggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaa
cacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgc
aaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacga
ctccgggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccga
gcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcg
ccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgccggaggtgc
tgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcat
caccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggagg
acggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgcccccgcct
ataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgg
ggaccccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgag
gcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccacca
aggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttccccctcgc (SEQ ID NO: 23).

在另一態樣中，本發明提供表現CAR之細胞(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)群體。在一些實施例中，表現CAR之細胞群體包含表現不同CAR之細胞的混合物。舉例而言，在一個實施例中，表現CAR之細胞(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)群體可包括表現具有本文所述之抗-BCMA結合結構域的CAR之第一細胞，及表現具有不同抗-BCMA結合結構域(例如與第一細胞表現之CAR中的抗-BCMA結合結構域不同的本文所述之抗-BCMA結合結構域)之CAR的第二細胞。作為另一實例，表現CAR之細胞群體可包括表現包括例如如本文所述之抗-BCMA結合結構域之CAR的第一細胞，及表現包括針對除

BCMA以外之標靶(例如CD19、CD20、CS-1、κ輕鏈、CD139、路易斯Y抗原或CD38)的抗原結合結構域之CAR的第二細胞。在一個實施例中，表現CAR之細胞之群體包括表現包含抗-BCMA結合結構域之CAR (例如如本文所述)的第一細胞及表現包含靶向CD19之抗原結合結構域之CAR (CD19 CAR)的第二細胞。在一個實施例中，表現CAR之細胞群體包括例如表現包括主要胞內信號傳導結構域之CAR的第一細胞及表現包括二級信號傳導結構域之CAR的第二細胞。

在另一態樣中，本發明提供一種細胞群體，其中該群體中之至少一種細胞表現具有本文所述之抗-BCMA結合結構域的CAR，且第二種細胞表現另一藥劑，例如增強表現CAR之細胞之活性的藥劑。舉例而言，在一個實施例中，該藥劑可為抑制抑制分子之藥劑。在一些實施例中，抑制分子可例如降低表現CAR之細胞建立免疫效應子反應之能力。抑制分子之實例包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。在一個實施例中，抑制抑制分子之藥劑包含第一多肽(例如抑制分子)，其與向細胞提供正信號之第二多肽(例如本文所述之胞內信號傳導結構域)締合。在一個實施例中，藥劑包含例如抑制分子之第一多肽，諸如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β，或此等中任一者之片段(例如此等中任一者之胞外域的至少一部分)；及為本文所述

之胞內信號傳導結構域(例如包含共同刺激結構域(例如本文所述之41BB、CD27、ICOS或CD28)及/或主要信號傳導結構域(例如本文所述之CD3ζ信號傳導結構域))的第二多肽。在一個實施例中，藥劑包含PD1之第一多肽或其片段(例如PD1之胞外域的至少一部分)，及本文所述之胞內信號傳導結構域(例如本文所述之CD28信號傳導結構域及/或本文所述之CD3ζ信號傳導結構域)的第二多肽。

在一個態樣中，本發明提供包含投與表現CAR之細胞群體(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)，例如表現不同CAR之細胞的混合物與另一藥劑(例如激酶抑制劑，諸如本文所述之激酶抑制劑)之組合的方法。在另一態樣中，本發明提供包含投與細胞群體(其中該群體之至少一種細胞表現具有如本文所述之抗癌症相關抗原結合結構域的CAR，且第二種細胞表現另一藥劑，例如增強表現CAR之細胞之活性的藥劑)與另一藥劑(例如激酶抑制劑，諸如本文所述之激酶抑制劑)之組合的方法。

自然殺手細胞受體(NKR) CAR

在一個實施例中，本文所述之CAR分子包含自然殺手細胞受體(NKR)之一或多種組分，由此形成NKR-CAR。NKR組分可為來自以下自然殺手細胞受體任一者之跨膜結構域、鉸鏈結構域或細胞質域：殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，例如KIR2DL1、KIR2DL2/L3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、DIR2DS5、KIR3DL1/S1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR2DP1及KIR3DP1；自然細胞毒性受體(NCR)，例如NKp30、NKp44、NKp46；免疫細胞受體之信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM)家族，例如CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME及CD2F-10；Fc受體(FcR)，例如CD16及CD64；及Ly49受體，例如LY49A、LY49C。本文所述之NKR-CAR分子可與銜

接分子或胞內信號傳導結構域，例如DAP12相互作用。包含NKR組分之CAR分子的例示性組態及序列描述於國際公開案第WO2014/145252號中，其內容以引用的方式併入本文中。

用於調控嵌合抗原受體之策略

存在許多可調控CAR活性之方式。在一些實施例中，需要可控制CAR活性的可調控CAR (RCAR)使CAR療法之安全性及功效最佳。舉例而言，使用例如融合於二聚結構域之卡斯蛋白酶誘發細胞凋亡(參見例如Di等人, N Egnl. J. Med. 2011年11月3日; 365(18):1673-1683)可用作本發明之CAR療法的安全性開關。在另一實例中，表現CAR之細胞亦可表現誘導性卡斯蛋白酶-9 (iCaspase-9)分子，該分子在投與二聚體藥物(例如瑞米杜西(rimiducid)(亦稱為AP1903 (Bellicum Pharmaceuticals)或AP20187 (Ariad))時導致卡斯蛋白酶-9活化及該等細胞之細胞凋亡。iCaspase-9分子含有在CID存在下介導二聚之二聚(CID)結合結構域的化學誘導劑。此導致表現CAR之細胞之誘導性及選擇性缺失。在一些情況下，iCaspase-9分子藉由與CAR編碼載體分開之核酸分子編碼。在一些情況下，iCaspase-9分子藉由與CAR編碼載體相同之核酸分子編碼。iCaspase-9可提供安全性開關以避免表現CAR之細胞之任何毒性。參見例如Song等人 Cancer Gene Ther. 2008; 15(10):667-75；Clinical Trial Id. No. NCT02107963；及Di Stasi等人 N. Engl. J. Med. 2011; 365:1673-83。

用於調控本發明之CAR療法之替代性策略包括利用例如藉由使表現CAR之細胞缺失，例如藉由誘發抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)去活化或切斷CAR活性的小分子或抗體。舉例而言，本文所述之表現CAR之細胞亦可表現由能夠誘發細胞死亡，例如ADCC或補體誘發之細胞死亡的分子識別之抗原。舉例而言，本文所述之表現CAR之細胞亦可表現能夠由抗體或抗體片段靶向之受體。此類受體之

實例包括EpCAM、VEGFR、整合素(例如整合素αvβ3、α4、αI¾β3、α4β7、α5β1、αvβ3、αv)、TNF受體超家族之成員(例如TRAIL-R1、TRAIL-R2)、PDGF受體、干擾素受體、葉酸鹽受體、GPNMB、ICAM-1、HLA-DR、CEA、CA-125、MUC1、TAG-72、IL-6受體、5T4、GD2、GD3、CD2、CD3、CD4、CD5、CD11、CD11a/LFA-1、CD15、CD18/ITGB2、CD19、CD20、CD22、CD23/IgE受體、CD25、CD28、CD30、CD33、CD38、CD40、CD41、CD44、CD51、CD52、CD62L、CD74、CD80、CD125、CD147/基礎免疫球蛋白、CD152/CTLA-4、CD154/CD40L、CD195/CCR5、CD319/SLAMF7及EGFR，及其截短型式(例如保持一或多個胞外抗原決定基但缺乏細胞質域內之一或多個區域的型式)。舉例而言，本文所述之表現CAR之細胞亦可表現缺乏信號傳導能力但保留由能夠誘發ADCC之分子(例如西妥昔單抗(cetuximab，ERBITUX®))識別之抗原決定基的截短之表皮生長因子受體(EGFR)，使得西妥昔單抗之投與誘發ADCC且隨後表現CAR之細胞缺失(參見例如WO2011/056894，及Jonnalagadda等人，Gene Ther. 2013; 20(8)853-860)。另一策略包括在本文所述之表現CAR之細胞中表現組合來自CD32與CD20抗原之標靶抗原決定基的高度緊密標記物/自殺基因，其結合利妥昔單抗，例如藉由ADCC，引起表現CAR之細胞之選擇性缺失(參見例如Philip等人，Blood. 2014; 124(8)1277-1287)。用於使本文所述之表現CAR之細胞缺失的其他方法包括投與CAMPATH®，CAMPATH®為一種單株抗-CD52抗體，其選擇性地結合及靶向成熟淋巴細胞，例如表現CAR之細胞以例如藉由誘發ADCC進行破壞。在其他實施例中，表現CAR之細胞可使用CAR配位體，例如抗個體基因型抗體選擇性地靶向。在一些實施例中，抗個體基因型抗體可引起效應細胞活性，例如ADCC或ADC活性，因此減少表現CAR之細胞之數目。在其他實施例中，CAR配位體，例如抗

個體基因型抗體，可偶合至誘發細胞殺死之藥劑，例如毒素，由此減少表現CAR之細胞之數目。或者，CAR分子本身可經組態使得活性可調控，例如打開及切斷，如下所述。

在一些實施例中，RCAR包含一組多肽，在最簡單實施例中通常兩個，其中本文所述之標準CAR的組分(例如抗原結合結構域及胞內信號傳導結構域)分配於分開之多肽或成員上。在一些實施例中，多肽組包括二聚開關，其在存在二聚分子時可使多肽彼此偶合，例如可使抗原結合結構域偶合至胞內信號傳導結構域。本文及國際公開案第WO2015/090229號(以全文引用的方式併入本文中)中提供此類可調控CAR之額外描述及例示性組態。

在一個實施例中，RCAR包含兩個多肽或成員：1)胞內信號傳導成員，其包含胞內信號傳導結構域(例如本文所述之主要胞內信號傳導結構域)及第一開關結構域；2)抗原結合成員，其包含如本文所述之抗原結合結構域(例如靶向本文所述之腫瘤抗原)及第二開關結構域。視情況，RCAR包含本文所述之跨膜結構域。在一實施例中，跨膜結構域可安置於胞內信號傳導成員上、抗原結合成員上或其兩者上。(除非另外指示，否則當本文描述RCAR的成員或要素時，順序可如所提供，但亦可包括其他順序。換言之，在一實施例中，順序如文字所陳述，但在其他實施例中，順序可不同。例如，跨膜區之單側上的要素順序可與實例不同，例如開關結構域相對於胞內信號傳導結構域之位置可不同，例如顛倒)。

在一實施例中，第一及第二開關結構域可形成胞內或胞外二聚開關。在一實施例中，二聚開關可為均二聚開關，例如其中第一及第二開關結構域相同，或雜二聚開關，例如其中第一及第二開關結構域彼此不同。

在實施例中，RCAR可包含「多重開關」。多重開關可包含雜二

聚開關結構域或均二聚開關結構域。多重開關在第一成員(例如抗原結合成員)及第二成員(例如胞內信號傳導成員)上獨立包含複數個(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10個)開關結構域。在一實施例中，第一成員可包含複數個第一開關結構域，例如基於FKBP之開關結構域，且第二成員可包含複數個第二開關結構域，例如基於FRB之開關結構域。在一實施例中，第一成員可包含第一及第二開關結構域，例如基於FKBP之開關結構域及基於FRB之開關結構域，且第二成員可包含第一及第二開關結構域，例如基於FKBP之開關結構域及基於FRB之開關結構域。

在一實施例中，胞內信號傳導成員包含一或多個胞內信號傳導結構域，例如主要胞內信號傳導結構域，及一或多個共同刺激信號傳導結構域。

在一實施例中，抗原結合成員可包含一或多個胞內信號傳導結構域，例如一或多個共同刺激信號傳導結構域。在一實施例中，抗原結合成員包含複數個(例如2或3個)本文所述之共同刺激信號傳導結構域，例如選自4-1BB、CD28、CD27、ICOS及OX40，且在實施例中，無主要胞內信號傳導結構域。在一實施例中，抗原結合成員自胞外至胞內方向包含以下共同刺激信號傳導結構域：4-1BB-CD27；4-1BB-CD27；CD27-4-1BB；4-1BB-CD28；CD28-4-1BB；OX40-CD28；CD28-OX40；CD28-4-1BB；或4-1BB-CD28。在此類實施例中，胞內結合成員包含CD3ζ結構域。在一個此類實施例中，RCAR包含(1)抗原結合成員，其包含例如抗原結合結構域、跨膜結構域及兩個共同刺激結構域及第一開關結構域；及(2)胞內信號傳導結構域，其包含跨膜結構域或膜繫栓結構域及至少一個主要胞內信號傳導結構域，及第二開關結構域。

一實施例提供RCAR，其中抗原結合成員不繫栓至CAR細胞之表

面。此使得具有胞內信號傳導成員之細胞方便地與一或多個抗原結合結構域成對，而不用編碼該抗原結合成員之序列將細胞轉型。在此類實施例中，RCAR包含：1)胞內信號傳導成員，其包含：第一開關結構域、跨膜結構域、胞內信號傳導結構域(例如主要胞內信號傳導結構域)及第一開關結構域；及2)抗原結合成員，其包含：抗原結合結構域及第二開關結構域，其中該抗原結合成員不包含跨膜結構域或膜繫栓結構域，且視情況不包含胞內信號傳導結構域。在一些實施例中，RCAR可進一步包含3)第二抗原結合成員，其包含：第二抗原結合結構域，例如結合與抗原結合結構域所結合不同之抗原的第二抗原結合結構域；及第二開關結構域。

本文亦提供RCAR，其中該抗原結合成員包含雙特異性活化及靶向能力。在此實施例中，抗原結合成員可包含複數個(例如2、3、4或5個)抗原結合結構域(例如scFv)，其中各抗原結合結構域結合於標靶抗原，例如不同抗原或相同抗原，例如同一抗原之相同或不同抗原決定基。在一實施例中，複數個抗原結合結構域串聯，且視情況在各抗原結合結構域之間安置連接子或鉸鏈區。本文描述適合連接子及鉸鏈區。

一個實施例提供具有允許開關增殖之組態的RCAR。在此實施例中，RCAR包含：1)胞內信號傳導成員，其包含：視情況存在之跨膜結構域或膜繫栓結構域；一或多個共同刺激信號傳導結構域，例如選自4-1BB、CD28、CD27、ICOS及OX40，及開關結構域；及2)抗原結合成員，其包含：抗原結合結構域、跨膜結構域及主要胞內信號傳導結構域，例如CD3ζ結構域，其中抗原結合成員不包含開關結構域，或不包含與胞內信號傳導成員上之開關結構域二聚的開關結構域。在一實施例中，抗原結合成員不包含共同刺激信號傳導結構域。在一實施例中，胞內信號傳導成員包含來自均二聚開關之開關結構域。在一

實施例中，胞內信號傳導成員包含雜二聚開關之第一開關結構域且RCAR包含第二胞內信號傳導成員，其包含雜二聚開關之第二開關結構域。在此類實施例中，第二胞內信號傳導成員包含與胞內信號傳導成員相同之胞內信號傳導結構域。在一實施例中，二聚開關為胞內的。在一實施例中，二聚開關為胞外的。

在本文所述之任何RCAR組態中，第一及第二開關結構域包含如本文所述之基於FKBP/FRB之開關。

本文亦提供包含本文所述之RCAR的細胞。經工程改造以表現RCAR之任何細胞均可用作RCARX細胞。在一實施例中，RCARX細胞為T細胞，且稱為RCART細胞。在一實施例中，RCARX細胞為NK細胞，且稱為RCARN細胞。

本文亦提供包含RCAR編碼序列之核酸及載體。編碼RCAR之各種元件的序列可安置於相同核酸分子上，例如相同質體或載體，例如病毒載體，例如慢病毒載體。在一實施例中，(i)編碼抗原結合成員之序列及(ii)編碼胞內信號傳導成員之序列可存在於同一核酸，例如載體上。可例如藉由使用分開之啟動子或藉由使用雙順反子轉錄產物(其可藉由裂解單個轉譯產物或藉由轉譯兩個分開蛋白質產物產生兩個蛋白質)產生相應蛋白質。在一實施例中，編碼可裂解肽之序列(例如P2A或F2A序列)安置於(i)與(ii)之間。在一實施例中，編碼IRES (例如EMCV或EV71 IRES)之序列安置於(i)與(ii)之間。在此等實施例中，(i)及(ii)以單個RNA形式轉錄。在一實施例中，第一啟動子可操作地連接於(i)且第二啟動子可操作地連接於(ii)，使得(i)及(ii)以分開之mRNA形式轉錄。

或者，編碼RCAR之多種元件的序列可安置於不同核酸分子上，例如不同質體或載體，例如病毒載體，例如慢病毒載體。舉例而言，(i)編碼抗原結合成員之序列可存在於第一核酸(例如第一載體)上，且

(ii)編碼胞內信號傳導成員之序列可存在於第二核酸(例如第二載體)上。

二聚開關

二聚開關可為非共價或共價的。在非共價二聚開關中，二聚分子促進開關結構域之間的非共價相互作用。在共價二聚開關中，二聚分子促進開關結構域之間的共價相互作用。

在一實施例中，RCAR包含基於FKBP/FRAP或FKBP/FRB之二聚開關。FKBP12 (FKBP或FK506結合蛋白)為充當天然產物免疫抑制藥物(雷帕黴素)之初始胞內標靶的豐富細胞質蛋白質。雷帕黴素結合於FKBP及大型PI3K同源物FRAP (RAFT，mTOR)。FRB為FRAP之93個胺基酸部分，其足夠用於結合FKBP-雷帕黴素複合物(Chen, J., Zheng, X. F., Brown, E. J. & Schreiber, S. L. (1995) *Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue*. Proc Natl Acad Sci U S A 92: 4947-51)。

在實施例中，基於FKBP/FRAP (例如FKBP/FRB)之開關可使用例如雷帕黴素或雷帕黴素類似物之二聚分子。

FKBP之胺基酸序列如下：

DVPDYASLGGPSSPKKKRKVSRGVQVETISPGDGRTFPK RGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRG WEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFD VELLKLETSY (SEQ ID NO: 275)

在實施例中，FKBP開關結構域可包含在雷帕黴素或雷帕黴素類似物存在下能夠結合FRB或其片段或類似物之FKBP片段，例如SEQ ID NO: 275之帶下劃線之部分，如下：

VQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYA YGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLETS (SEQ ID NO:276)

FRB之胺基酸序列如下：

ILWHEMWHEG LEEASRLYFG ERNVKGMFEV LEPLHAMMER GPQTLKETSF NQAYGRDLME AQEWCRKYMK SGNVKDLTQA WDLYYHVFRR ISK (SEQ ID NO: 277)

「基於FKBP/FRAP，例如FKBP/FRB之開關」在該術語在本文中使用時係指二聚開關，其包含：第一開關結構域，其包含能夠在雷帕黴素或雷帕黴素類似物(例如RAD001)存在下結合FRB或其片段或類似物之FKBP片段或其類似物，且與SEQ ID NO: 275或276之FKBP序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性或不同之處在於不超過30、25、20、15、10、5、4、3、2或1個胺基酸殘基；及第二開關結構域，其包含能夠在雷帕黴素或雷帕黴素類似物存在下結合FRB或其片段或類似物之FRB片段或其類似物，且與SEQ ID NO: 277之FRB序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性或不同之處在於不超過30、25、20、15、10、5、4、3、2或1個胺基酸殘基。在一個實施例中，本文所述之RCAR包括包含SEQ ID NO: 275 (或SEQ ID NO: 276)中所揭示之胺基酸殘基之一個開關結構域，及包含SEQ ID NO: 277中所揭示之胺基酸殘基之一個開關結構域。

在實施例中，FKBP/FRB二聚開關包含經修飾之FRB開關結構域，其展示改變(例如增強)的基於FRB之開關結構域，例如經修飾之FRB開關結構域、基於FKBP之開關結構域與二聚分子(例如雷帕黴素或雷帕羅吉，例如RAD001)之間的複合物形成。在一實施例中，經修飾之FRB開關結構域包含一或多個突變，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個選自胺基酸位置L2031、E2032、S2035、R2036、F2039、G2040、T2098、W2101、D2102、Y2105及F2108處之突變，其中野生型胺基酸突變成任何其他天然存在之胺基酸。在一

實施例中，突變FRB在E2032處包含突變，其中E2032突變成苯丙胺酸(E2032F)、甲硫胺酸(E2032M)、精胺酸(E2032R)、纈胺酸(E2032V)、酪胺酸(E2032Y)、異白胺酸(E2032I)，例如SEQ ID NO: 278，或白胺酸(E2032L)，例如SEQ ID NO: 279。在一實施例中，突變FRB在T2098處包含突變，其中T2098突變成苯丙胺酸(T2098F)或白胺酸(T2098L)，例如SEQ ID NO: 280。在一實施例中，突變FRB在E2032及T2098處包含突變，其中E2032突變成任何胺基酸，且其中T2098突變成任何胺基酸，例如SEQ ID NO: 281。在一實施例中，突變FRB包含E2032I及T2098L突變，例如SEQ ID NO: 282。在一實施例中，突變FRB包含E2032L及T2098L突變，例如SEQ ID NO: 283。

表17.對二聚分子具有增加之親和力的例示性突變FRB

FRB突變體	胺基酸序列	**SEQ ID NO:**
E2032I突變體	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKTS	278
E2032L突變體	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKTS	279
T2098L突變體	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKTS	280
E2032、T2098突變體	ILWHEMWHEGLXEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLXQAWDLYYHVFRRISKTS	281
E2032I、T2098L突變體	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKTS	282
E2032L、T2098L突變體	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGR DLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKTS	283

其他適合二聚開關包括基於GyrB-GyrB之二聚開關、基於赤黴素之二聚開關、標籤/黏合劑二聚開關及鹵基-標籤/搭扣-標籤二聚開關。遵照本文提供之指導，此類開關及相關二聚分子將為一般技術者顯而易知。

二聚分子

二聚分子促進開關結構域之間的關聯。二聚分子相互作用或開關結構域之間的關聯的存在允許與第一開關結構域關聯(例如融合)之

多肽同與第二開關結構域關聯(例如融合)之多肽之間的信號轉導。如例如在本文所述之系統中所量測，在非限制性水準之二聚分子存在下信號轉導增加1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、5、10、50、100倍。

雷帕黴素及雷帕黴素類似物(有時稱為雷帕羅吉)，例如RAD001，可用作本文所述之基於FKBP/FRB之二聚開關中的二聚分子。在一實施例中，二聚分子可選自雷帕黴素(西羅莫司(sirolimus))、RAD001(依維莫司(everolimus))、佐他莫司(zotarolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、AP-23573(地磷莫司(ridaforolimus))、拜利莫司(biolimus)及AP21967。適於與基於FKBP/FRB之二聚開關一起使用的額外雷帕黴素類似物進一步描述於題目為「組合療法」之章節或題目為「與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑組合」之子章節中。

分裂CAR

在一些實施例中，表現CAR之細胞使用分裂CAR。分裂CAR方法更詳細地描述於以引用的方式併入本文中之公開案WO2014/055442及WO2014/055657中。簡言之，分裂CAR系統包含表現具有第一抗原結合結構域及共同刺激結構域(例如41BB)之第一CAR的細胞，且細胞亦表現具有第二抗原結合結構域及胞內信號傳導結構域(例如CD3ξ)之第二CAR。當細胞遇到第一抗原時，活化共同刺激結構域，且細胞增殖。當細胞遇到第二抗原時，活化胞內信號傳導結構域且開始細胞殺死活性。因此，表現CAR之細胞僅僅在兩種抗原存在下完全活化。在實施例中，第一抗原結合結構域識別BCMA，例如包含本文所述之抗原結合結構域，且第二抗原結合結構域識別在急性骨髓性白血病細胞上表現之抗原，例如CD123、CLL-1、CD34、FLT3或葉酸鹽受體β。在實施例中，第一抗原結合結構域識別BCMA，例如包含本文所述之

抗原結合結構域，且第二抗原結合結構域識別在B細胞上表現之抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a。

穩定性及突變

抗-BCMA結合結構域，例如scFv分子(例如可溶性scFv)之穩定性可參考習知對照scFv分子或全長抗體之生物物理特性(例如熱穩定性)來評估。在一個實施例中，在所述分析中人類化scFv之熱穩定性比對照結合分子(例如習知scFv分子)高約0.1、約0.25、約0.5、約0.75、約1、約1.25、約1.5、約1.75、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約5.5、約6、約6.5、約7、約7.5、約8、約8.5、約9、約9.5、約10攝氏度、約11攝氏度、約12攝氏度、約13攝氏度、約14攝氏度或約15攝氏度。

隨後賦予整個CART-BCMA構築體以抗-BCMA結合結構域(例如scFv)的改良之熱穩定性，使得CART-BCMA構築體之治療特性改良。與習知抗體相比，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之熱穩定性可提高至少約2℃或3℃。在一個實施例中，與習知抗體相比，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之熱穩定性提高1℃。在另一實施例中，與習知抗體相比，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之熱穩定性提高2℃。在另一個實施例中，與習知抗體相比，scFv之熱穩定性提高4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15℃。可例如在本文揭示之scFv分子與scFv VH及VL所源自之抗體的scFv分子或Fab片段之間進行比較。可使用此項技術中已知之方法量測熱穩定性。舉例而言，在一個實施例中，可量測Tm。下文中更詳細描述量測Tm之方法及測定蛋白質穩定性之其他方法。

scFv之突變(經由可溶性scFv之人類化或直接突變誘發產生)改變scFv之穩定性且提高scFv及CART33構築體之整體穩定性。可使用諸

如Tm、變性溫度及聚集溫度之量測值比較人類scFv與鼠類scFv之穩定性。

突變scFv之結合能力可使用實例中所述之分析法測定。

在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含至少一個由人類化方法引起之突變，使得經突變之scFv賦予CART-BCMA構築體以改良之穩定性。在另一實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個由人類化方法引起之突變，使得經突變之scFv賦予CART-BCMA構築體以改良之穩定性。

評估蛋白質穩定性之方法

可使用例如下文描述之方法評估抗原結合結構域之穩定性。此類方法允許測定多個熱展開轉變，其中最不穩定之結構域首先展開或限制合作展開之多域單元(例如顯示單一展開轉變之多域蛋白質)之整體穩定性閾值。最不穩定之結構域可用許多其他方式鑑別。可對結構域限制整體穩定性之探針進行突變誘發。另外，多域蛋白質之蛋白酶抗性可在已知最不穩定結構域本質上經由DSC或其他光譜方法展開之條件下進行(Fontana等人, (1997) Fold. Des., 2: R17-26；Dimasi等人(2009) J. Mol. Biol. 393: 672-692)。一旦鑑別最不穩定結構域，則編碼此結構域之序列(或其一部分)可用作該方法中之測試序列。

a)熱穩定性

組合物之熱穩定性可使用此項技術中已知之多種非限制性生物物理學或生物化學技術分析。在某些實施例中，熱穩定性藉由分析光譜學評估。

一種例示性分析光譜學方法為差示掃描熱量測定(DSC)。DSC採用量熱計，其對伴隨大部分蛋白質或蛋白質結構域展開之吸熱度敏感(參見例如Sanchez-Ruiz等人, Biochemistry, 27: 1648-52, 1988)。為測

定蛋白質之熱穩定性，將蛋白質樣品插入至量熱計中且溫度升高，直至Fab或scFv展開。使蛋白質展開之溫度指示整體蛋白質穩定性。

另一種例示性分析光譜學方法為圓二色性(CD)光譜法。CD光譜法量測組合物之光學活性隨溫度增加的變化。圓二色性(CD)光譜法量測由結構不對稱性引起的左旋偏振光對比右旋偏振光的吸收差異。無序或展開結構產生極不同於有序或摺疊結構的CD光譜。CD光譜反映蛋白質對增加溫度之變性作用的敏感性且因此指示蛋白質之熱穩定性(參見van Mierlo及Steemsma, J. Biotechnol., 79(3):281-98, 2000)。

另一種用於量測熱穩定性之例示性分析光譜法為螢光發射光譜法(參見van Mierlo及Steemsma, 上文)。又一種用於量測熱穩定性之例示性分析光譜法為核磁共振(NMR)光譜法(參見例如Mierlo及Steemsma, 上文)。

組合物之熱穩定性可以生物化學方式量測。用於評估熱穩定性之一種例示性生物化學方法為熱攻擊分析。在「熱攻擊分析」中，組合物經受一系列升高溫度，歷時設定時段。舉例而言，在一個實施例中，測試scFv分子或包含scFv分子之分子經受一系列遞增溫度，例如歷時1-1.5小時。接著藉由相關生物化學分析來分析蛋白質之活性。舉例而言，若蛋白質為結合蛋白(例如scFv或含scFv之多肽)，則該結合蛋白之結合活性可藉由功能或定量ELISA測定。

此類分析可以高通量格式及實例中所揭示之彼等格式，使用大腸桿菌及高通量篩選來進行。可使用此項技術中已知之方法產生抗-BCMA結合結構域(例如scFv)變異體之文庫。可誘發抗-BCMA結合結構域(例如scFv)表現，且抗-BCMA結合結構域(例如scFv)可經受熱攻擊。可分析所攻擊之測試樣品的結合情況，且穩定的彼等抗-BCMA結合結構域(例如scFv)可按比例擴大且進一步表徵。

藉由使用以上技術(例如分析光譜法技術)任一者量測組合物之熔

融溫度(Tm)來評估熱穩定性。熔融溫度為熱轉變曲線之中點的溫度，其中組合物之50%分子呈摺疊狀態(參見例如Dimasi等人 (2009) J. Mol Biol. 393: 672-692)。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之Tm值為約40℃、41℃、42℃、43℃、44℃、45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、69℃、70℃、71℃、72℃、73℃、74℃、75℃、76℃、77℃、78℃、79℃、80℃、81℃、82℃、83℃、84℃、85℃、86℃、87℃、88℃、89℃、90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃。在一個實施例中，IgG之Tm值為約40℃、41℃、42℃、43℃、44℃、45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、69℃、70℃、71℃、72℃、73℃、74℃、75℃、76℃、77℃、78℃、79℃、80℃、81℃、82℃、83℃、84℃、85℃、86℃、87℃、88℃、89℃、90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃。在一個實施例中，多價抗體之Tm值為約40℃、41℃、42℃、43℃、44℃、45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、69℃、70℃、71℃、72℃、73℃、74℃、75℃、76℃、77℃、78℃、79℃、80℃、81℃、82℃、83℃、84℃、85℃、86℃、87℃、88℃、89℃、90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃。

熱穩定性亦藉由使用分析量熱技術(例如DSC)量測組合物之比熱或熱容量(Cp)評估。組合物之比熱為1 mol水之溫度升高1℃所需的能量(例如以kcal/mol計)。由於大Cp為變性或失活蛋白質組合物之特

點。藉由在組合物熱轉變之前和之後測定其比熱來量測組合物之熱容變化(ΔCp)。熱穩定性亦可藉由量測或測定其他熱力學穩定性參數來評估，所述參數包括展開之吉布斯自由能(ΔG)、展開焓(ΔH)或展開熵(ΔS)。以上生物化學分析(例如熱攻擊分析)中之一或多者用於測定使50%組合物保留其活性(例如結合活性)的溫度(亦即T_C值)。

此外，與未突變之抗-BCMA結合結構域(例如scFv)相比，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之突變改變抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之熱穩定性。當人類或人類化抗-BCMA結合結構域(例如scFv)併入至BCMA構築體中時，抗-BCMA結合結構域(例如人類化scFv)賦予整個抗-BCMA CART構築體熱穩定性。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含賦予抗-BCMA結合結構域(例如scFv)熱穩定性之單一突變。在另一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)包含賦予抗-BCMA結合結構域(例如scFv)熱穩定性之多個突變。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域(例如scFv)中之多個突變對抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之熱穩定性具有累加效應。

*b)*聚集%

組合物之穩定性可藉由量測其聚集之傾向來測定。聚集可藉由許多非限制性生物化學或生物物理技術量測。舉例而言，組合物之聚集可使用層析法，例如尺寸排阻層析法(SEC)評估。SEC基於尺寸分離分子。管柱填充有將准許離子及小分子進入其內部但不准許大分子進入的聚合物凝膠之半固體珠粒。當蛋白質組合物施加至管柱頂部時，緊密摺疊蛋白質(亦即未聚集蛋白質)分佈在體積比大蛋白質聚集體可獲得大的溶劑中。因此，大聚集體更迅速地移動穿過管柱，且以此方式，混合物可分離或分級分離成其組分。每一溶離份在自凝膠溶離時可分開定量(例如藉由光散射)。因此，組合物之聚集%可藉由比較溶離份之濃度與施加至凝膠之蛋白質之總濃度來測定。穩定組合物

呈基本上單一溶離份自管柱溶離且在溶離型態或層析圖中呈基本上單一峰出現。

c)結合親和力

組合物之穩定性可藉由測定其標靶結合親和力來評估。測定結合親和力之多種方法為此項技術中已知。一種測定結合親和力之例示性方法採用表面電漿子共振。表面電漿子共振為一種光學現象，其允許藉由例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.)偵測生物感測器基質中之蛋白質濃度改變來分析即時生物特異性相互作用。其他描述參見Jonsson, U.等人, (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26；Jonsson, U., i (1991) Biotechniques 11:620-627；Johnsson, B.等人, (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131；及Johnnson, B.等人, (1991) Anal. Biochem. 198:268-277。

在一個態樣中，CAR之抗原結合結構域包含與本文所述之抗原結合結構域胺基酸序列同源之胺基酸序列，且抗原結合結構域保留本文所述之抗-BCMA抗體片段之所需功能特性。在一個特定態樣中，本發明之CAR組合物包含抗體片段。在另一態樣中，抗體片段包含scFv。

在各種態樣中，CAR之抗原結合結構域藉由修飾一個或兩個可變區(例如VH及/或VL)內，例如一或多個CDR區內及/或一或多個構架區內之一或多個胺基酸來工程改造。在一個特定態樣中，本發明之CAR組合物包含抗體片段。在另一態樣中，抗體片段包含scFv。

一般技術者應瞭解本發明之抗體或抗體片段可經進一步修飾使得其胺基酸序列(例如自野生型)變化，但所要活性不變。舉例而言，可對蛋白質進行額外核苷酸取代，例如引起胺基酸取代之保守取代，例如在「非必需」胺基酸殘基之保守取代。舉例而言，分子中之非必需胺基酸殘基可經來自相同側鏈家族之另一胺基酸殘基置換。在另一

個實施例中，胺基酸條帶可經側鏈家族成員之順序及/或組成不同的結構上類似之條帶置換，例如可進行其中胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的保守取代。

此項技術中已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支鏈側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

在兩種或兩種以上核酸或多肽序列情形下的一致性百分比係指兩種或兩種以上序列的相同程度。當在比較窗或指定區上比較及比對以最大對應時，如使用以下序列比較演算法中之一者或藉由手動比對及目測所量測，若兩個序列具有指定百分比之相同胺基酸殘基或核苷酸(例如在指定區域上或未指定時整個序列上60%一致性，視情況70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性)，則兩個序列「實質上一致」。視情況，一致性存在於至少約50個核苷酸(或10個胺基酸)長度之區域上，或更佳100個至500個或1000個或更多核苷酸(或20個、50個、200個或更多胺基酸)長度之區域上。

為進行序列比較，通常一個序列用作參考序列，測試序列與其比較。當使用序列比較演算法時，將測試序列及參考序列輸入至電腦中，必要時指定子序列座標，且指定序列演算法程式參數。可使用預設程式參數，或可指定替代參數。基於程式參數，隨後序列比較演算法計算測試序列相對於參考序列之序列一致性百分比。用於比較之序

列比對方法為此項技術中所熟知。可進行最佳序列比對進行比較，例如藉由Smith及Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c之局部同源演算法，藉由Needleman及Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443之同源比對演算法，藉由Pearson及Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444之相似性方法研究，藉由此等演算法之電腦化實施(Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI)中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA)，或藉由手動比對及目測(參見例如Brent等人, (2003) Current Protocols in Molecular Biology)。

適於測定序列一致性百分比及序列相似性百分比之兩個演算法實例為BLAST及BLAST 2.0演算法，其分別描述於Altschul等人, (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402；及Altschul等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410中。進行BLAST分析之軟體為經國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得。

亦可使用E. Meyers及W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、12分之間隙長度罰分及4分之間隙罰分來測定兩個胺基酸序列之間的一致性百分比。此外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用Needleman及Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453之演算法(其已併入GCG軟體套件(在www.gcg.com可獲得)中之GAP程式中)，使用Blossom 62矩陣或PAM250矩陣，及16、14、12、10、8、6或4之間隙權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來測定。

在一個態樣中，本發明涵蓋產生功能上等效分子之起始抗體或片段(例如scFv)胺基酸序列之修飾。舉例而言，CAR中所包含之抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之VH或VL可經修飾以保留抗-BCMA結合結構域(例如scFv)之起始VH或VL構架區之至少約70%、71%、

72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性。本發明涵蓋整個CAR構築體之修飾，例如CAR構築體之多個結構域的一或多個胺基酸序列之修飾，以產生功能上等效分子。CAR構築體可經修飾以保留至少約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%起始CAR構築體一致性。

RNA轉染

本文揭示產生活體外轉錄之RNA CAR的方法。本發明亦包括可直接轉染至細胞中之編碼CAR之RNA構築體。一種產生用於轉染之mRNA的方法可涉及用專門設計之引子活體外轉錄(IVT)模板，隨後添加聚A，產生含有3'及5'未轉譯序列(「UTR」)、5'封端及/或內部核糖體入口位點(IRES)、待表現之核酸及長度通常為50-2000個鹼基之聚A尾(SEQ ID NO: 35)的構築體。所產生之RNA可有效轉染不同種類之細胞。在一個態樣中，模板包括CAR之序列。

在一個態樣中，抗-BCMA CAR由信使RNA (mRNA)編碼。在一個態樣中，編碼抗-BCMA CAR之mRNA引入免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞中，以產生表現CAR之細胞(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)。

在一個實施例中，活體外轉錄之RNA CAR可以短暫轉染形式引入細胞中。藉由使用聚合酶鏈反應(PCR)產生之模板進行活體外轉錄產生RNA。來自任何來源之相關DNA可藉由PCR，使用適當引子及RNA聚合酶直接轉化成用於活體外mRNA合成的模板。DNA來源可為例如染色體組DNA、質體DNA、噬菌體DNA、cDNA、合成DNA序列

或任何其他適當DNA來源。用於活體外轉錄之所要模板為本發明之CAR。舉例而言，RNA CAR之模板包含含有抗腫瘤抗體之單鏈可變結構域的胞外區；鉸鏈區、跨膜結構域(例如CD8a之跨膜結構域)；及包括胞內信號傳導結構域(例如包含CD3-ζ之信號傳導結構域及4-1BB之信號傳導結構域)的細胞質區。

在一個實施例中，待用於PCR之DNA含有開放閱讀框架。DNA可來自生物體基因組的天然存在之DNA序列。在一個實施例中，核酸可包括一些或全部5'及/或3'未轉譯區域(UTR)。核酸可包括外顯子及內含子。在一個實施例中，待用於PCR之DNA為人類核酸序列。在另一實施例中，待用於PCR之DNA為包括5'及3' UTR之人類核酸序列。或者DNA可為通常不在天然存在之生物體中表現的人工DNA序列。例示性人工DNA序列為含有接合在一起形成編碼融合蛋白之開放閱讀框架的基因部分之序列。接合在一起之DNA部分可來自單個生物體或一種以上生物體。

使用PCR產生用於活體外轉錄用於轉染之mRNA之模板。此項技術中熟知進行PCR之方法。用於PCR之引子經設計以具有與待用作PCR模板之DNA區域實質上互補的區域。如本文中所用之「實質上互補」係指引子序列中之大部分或全部鹼基互補或一或多個鹼基不互補或不匹配的核苷酸序列。實質上互補序列能夠與預期DNA標靶在用於PCR之退火條件下退火或雜交。引子可經設計以與DNA模板之任何部分實質上互補。舉例而言，引子可經設計以擴增通常在細胞中轉錄之核酸部分(開放閱讀框架)，包括5'及3' UTR。引子亦可經設計以擴增編碼相關特定結構域之核酸的一部分。在一個實施例中，引子經設計以擴增人類cDNA之編碼區，包括全部或部分5'及3' UTR。適用於PCR之引子可藉由此項技術中熟知之合成方法產生。「正向引子」為含有與在待擴增DNA序列上游的DNA模板上之核苷酸實質上互補之核苷

酸區的引子。「上游」在本文中用以指相對於編碼股的待擴增之DNA序列之5'位置。「反向引子」為含有與在待擴增DNA序列下游之雙股DNA模板實質上互補的核苷酸區的引子。「下游」在本文中用以指相對於編碼股的待擴增之DNA序列之3'位置。

適用於PCR之任何DNA聚合酶可用於本文揭示之方法中。試劑及聚合酶購自許多來源。

亦可使用能夠促進穩定性及/或轉譯效率之化學結構。RNA較佳具有5'及3' UTR。在一個實施例中，5' UTR的長度為1至3000個核苷酸。待添加至編碼區的5'及3' UTR序列之長度可藉由不同方法改變，包括(但不限於)設計退火至UTR之不同區域的PCR引子。使用此方法，一般技術者可在經轉錄RNA之轉染後改變實現最佳轉譯效率所需的5'及3' UTR長度。

5'及3' UTR可為相關核酸的天然存在之內源性5'及3' UTR。或者，可藉由將並非相關核酸內源性之UTR序列併入至正向及反向引子或藉由模板之任何其他修飾來添加該等UTR序列。並非相關核酸內源性之UTR序列之使用可適用於改變RNA之穩定性及/或轉譯效率。舉例而言，已知3' UTR序列中之AU增濃元件可降低mRNA之穩定性。因此，可選擇及設計3'UTR以基於此項技術中熟知之UTR特性提高轉錄RNA之穩定性。

在一個實施例中，5' UTR可含有內源性核酸之克紮克序列(Kozak sequence)。或者，當藉由如上文所述之PCR添加並非相關核酸內源性之5' UTR時，共同克紮克序列可藉由添加5' UTR序列重新設計。克紮克序列可提高一些RNA轉錄物的轉譯效率，但似乎並非為所有RNA能夠有效轉移所需。此項技術中已知許多mRNA需要克紮克序列。在其他實施例中，5' UTR可為RNA基因組在細胞中穩定之RNA病毒之5'UTR。在其他實施例中，多種核苷酸類似物可用於3'或5' UTR以阻

礙mRNA之核酸外切酶分解。

為能夠無需基因選殖即自DNA模板合成RNA，轉錄啟動子應連接至待轉錄序列上游之DNA模板。當充當RNA聚合酶之啟動子的序列添加至正向引子之5'端時，RNA聚合酶啟動子併入待轉錄之開放閱讀框架上游的PCR產物中。在一個較佳實施例中，啟動子為如本文別處所述之T7聚合酶啟動子。其他適用啟動子包括(但不限於) T3及SP6 RNA聚合酶啟動子。此項技術中已知T7、T3及SP6啟動子的共同核苷酸序列。

在一較佳實施例中，mRNA具有決定核糖體結合、轉譯起始及細胞中之mRNA穩定性的5'端上之封端及3'聚(A)尾。在圓形DNA模板，例如質體DNA上，RNA聚合酶產生不適於在真核細胞中表現的長多聯產物。在3' UTR之末端經線性化之質體DNA的轉錄產生正常尺寸之mRNA，其即使在轉錄後經聚腺苷酸化亦在真核轉染中無效。

在線性DNA模板上，噬菌體T7 RNA聚合酶可使轉錄物之3'端延伸超過模板之最後一個鹼基(Schenborn及Mierendorf, Nuc Acids Res., 13:6223-36 (1985)；Nacheva 及 Berzal-Herranz, Eur. J. Biochem., 270:1485-65 (2003))。

將聚A/T伸長部整合至DNA模板中之習知方法為分子選殖。然而，整合至質體DNA中之聚A/T序列可使質體不穩定，此為獲自細菌細胞之質體DNA模板通常高度混雜有缺失及其他畸變之原因。此使得選殖程序不僅費力且費時，且亦通常不可靠。此為高度需要一種在無選殖下用聚A/T 3'伸長部構築DNA模板之方法的原因。

可藉由在PCR期間使用含有聚T尾(諸如100T尾(SEQ ID NO: 31))之反向引子(尺寸可為50-5000 T (SEQ ID NO: 32))或在PCR之後藉由包括(但不限於) DNA接合或活體外重組之任何其他方法，產生轉錄DNA模板之聚A/T區段。聚(A)尾亦向RNA提供穩定性且減少其降解。

一般而言，聚(A)尾之長度與經轉錄RNA之穩定性正相關。在一個實施例中，聚(A)尾為100至5000個腺苷(SEQ ID NO: 33)。

RNA之聚(A)尾在使用聚(A)聚合酶(諸如大腸桿菌聚A聚合酶(E-PAP))活體外轉錄之後可進一步延伸。在一個實施例中，將聚(A)尾之長度由100個核苷酸增至300至400個核苷酸(SEQ ID NO: 34)使得RNA之轉譯效率提高約兩倍。此外，不同化學基團與3'端之連接可提高mRNA穩定性。此類連接可含有經修飾/人工核苷酸、適體及其他化合物。舉例而言，ATP類似物可使用聚(A)聚合酶併入聚(A)尾中。ATP類似物可進一步提高RNA穩定性。

5'封端亦向RNA分子提供穩定性。在一較佳實施例中，本文揭示之方法產生的RNA包括5'封端。使用此項技術中已知及本文所述之技術提供5'封端(Cougot等人, Trends in Biochem. Sci., 29:436-444 (2001)；Stepinski等人, RNA, 7:1468-95 (2001)；Elango等人, Biochim. Biophys. Res. Commun., 330:958-966 (2005))。

藉由本文揭示之方法產生的RNA亦可含有內部核糖體入口位點(IRES)序列。IRES序列可為任何病毒、染色體或人工設計之序列，其引發封端獨立性的核糖體結合於mRNA且促進轉譯之起始。可包括適於細胞電穿孔之任何溶解物，其可含有有助於細胞滲透性及活力之因素，諸如糖、肽、脂質、蛋白質、抗氧化劑及界面活性劑。

RNA可使用許多不同方法中之任一者引入標靶細胞中，例如包括(但不限於)以下之市售方法：電穿孔(Amaxa Nucleofector-II (Amaxa Biosystems, Cologne, Germany))、(ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Boston, Mass.)或基因脈衝發生器II (Gene Pulser II) (BioRad, Denver, Colo.)、Multiporator (Eppendort, Hamburg Germany)、使用脂質體轉染之陽離子脂質體介導之轉染、聚合物封裝、肽介導之轉染或生物彈粒子傳遞系統，諸如「基因槍」(參見例

如Nishikawa等人, Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001))。

非病毒傳遞方法

在一些態樣中，非病毒方法可用於傳遞編碼本文所述之CAR的核酸至細胞或組織或個體。

在一些實施例中，非病毒方法包括使用轉座子(亦稱為可轉座元件)。在一些實施例中，轉座子為本身可插入基因組中之位置的DNA片，例如能夠自我複製且將其複本插入至基因組中之DNA片，或可自較長核酸剪接且插入至基因組中之另一位置的DNA片。舉例而言，轉座子包含由側接用於轉座之基因之反向重複序列組成的DNA序列。

使用轉座子之核酸傳遞的例示性方法包括睡美人轉座子系統(SBTS)及piggyBac (PB)轉座子系統。參見例如Aronovich等人 Hum. Mol. Genet. 20.R1(2011):R14-20；Singh等人 Cancer Res. 15(2008):2961-2971；Huang等人 Mol. Ther. 16(2008):580-589；Grabundzija等人 Mol. Ther. 18(2010):1200-1209；Kebriaei等人 Blood. 122.21(2013):166；Williams. Molecular Therapy 16.9(2008):1515-16；Bell等人 Nat. Protoc. 2.12(2007):3153-65；及Ding等人 Cell. 122.3(2005):473-83，均以引用的方式併入本文中。

SBTS包括兩個組分：1)含有轉殖基因之轉座子及2)轉座酶來源。轉座酶可將轉座子自載體質體(或其他供體DNA)轉至標靶DNA，諸如宿主細胞染色體/基因組。舉例而言，轉座酶結合於載體質體/供體DNA，自質體切割轉座子(包括轉殖基因)，且將其插入至宿主細胞之基因組。參見例如Aronovich等人, 上文。

例示性轉座子包括基於pT2之轉座子。參見例如Grabundzija等人 Nucleic Acids Res. 41.3(2013):1829-47；及Singh等人 Cancer Res. 68.8(2008): 2961-2971，均以引用的方式併入本文中。例示性轉座酶包括Tc1/水手型轉座酶，例如SB10轉座酶或SB11轉座酶(一種高活性

轉座酶，其可例如自巨細胞病毒啟動子表現)。參見例如Aronovich等人；Kebriaei等人；及Grabundzija等人，均以引用的方式併入本文中。

SBTS之使用允許轉殖基因，例如編碼本文所述之CAR之核酸的有效整合及表現。本文提供例如使用諸如SBTS之轉座子系統，產生穩定表現本文所述之CAR的細胞，例如T細胞或NK細胞之方法。

根據本文所述之方法，在一些實施例中，含有SBTS組分之一或多個核酸，例如質體傳遞至細胞(例如T或NK細胞)。舉例而言，核酸藉由核酸(例如質體DNA)傳遞之標準方法，例如本文所述之方法，例如電穿孔、轉染或脂質體轉染來傳遞。在一些實施例中，核酸含有包含轉殖基因，例如編碼本文所述之CAR之核酸的轉座子。在一些實施例中，核酸含有包含轉殖基因(例如編碼本文所述之CAR之核酸)以及編碼轉座酶之核酸序列的轉座子。在其他實施例中，提供具有兩種核酸之系統，例如雙重質體系統，例如其中第一質體含有包含轉殖基因之轉座子，且第二質體含有編碼轉座酶之核酸序列。舉例而言，第一及第二核酸共傳遞至宿主細胞。

在一些實施例中，藉由使用利用SBTS之基因插入與使用核酸酶(例如鋅指核酸酶(ZFN)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)、CRISPR/Cas系統或經工程改造之大範圍核酸酶再工程改造歸巢核酸內切酶)之基因編輯的組合，產生表現本文所述之CAR的細胞，例如T或NK細胞。

在一些實施例中，使用非病毒傳遞方法允許例如T或NK細胞之細胞的程式化及細胞直接輸注至個體。非病毒載體之優點包括(但不限於)容易及相對低成本地產生足以滿足患者群體之量、儲存期間之穩定性及缺乏免疫原性。

編碼CAR之核酸構築體

本發明亦提供編碼一或多種本文所述之CAR構築體的核酸分子。在一個態樣中，核酸分子作為信使RNA轉錄物提供。在一個態樣中，核酸分子作為DNA構築體提供。

因此，在一個態樣中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼嵌合抗原受體(CAR)，其中該CAR包含抗-BCMA結合結構域(例如人類抗-BCMA結合結構域)、跨膜結構域及包含刺激結構域之胞內信號傳導結構域(例如共同刺激信號傳導結構域及/或主要信號傳導結構域，例如ξ鏈)。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域為本文所述之抗-BCMA結合結構域，例如包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148或SEQ ID NO: 149組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列的抗-BCMA結合結構域。在一個實施例中，跨膜結構域為選自由以下各者組成之群的蛋白質之跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區(例如本文所述之鉸鏈)連接至跨膜結構域。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2

或SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5，或與其具有95%-99%一致性的序列。在一個實施例中，分離之核酸分子進一步包含編碼共同刺激結構域之序列。在一個實施例中，共同刺激結構域為選自由以下各者組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。在一個實施例中，共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之序列或與其具有95%-99%一致性之序列，或具有SEQ ID NO: 8之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD27共同刺激結構域，或具有SEQ ID NO: 379之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD28共同刺激結構域，或具有SEQ ID NO: 381之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之ICOS共同刺激結構域。在一個

實施例中，胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及CD3ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 8之序列，或與其具有95%-99%一致性的序列，及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列，或與其具有95%-99%一致性的序列，其中構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。

在另一個態樣中，本發明係關於一種分離之核酸分子，其編碼CAR構築體，該CAR構築體包含SEQ ID NO: 1之前導序列、具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148或SEQ ID NO: 149組成之群之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)的scFv結構域、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5 (或與其具有95%-99%一致性之序列)之鉸鏈區、具有SEQ ID NO: 6之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之跨膜結構域、具有SEQ ID NO: 7之序列之4-1BB共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 8之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD27共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 1104之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD28共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 1106之序列(與其具有95%-99%一致性之序列)之ICOS共同刺激結構域，及具有

SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD3ξ刺激結構域。

在另一態樣中，本發明係關於一種藉由核酸分子編碼之分離之多肽分子。在一個實施例中，分離之多肽分子包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149組成之群的序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在另一個態樣中，本發明係關於一種編碼嵌合抗原受體(CAR)分子之核酸分子，該CAR分子包含抗-BCMA結合結構域、跨膜結構域及包含刺激結構域之胞內信號傳導結構域，且其中該抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID

NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149組成之群之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

在一個實施例中，經編碼之CAR分子進一步包含編碼共同刺激結構域之序列。在一個實施例中，共同刺激結構域為例如本文所述，例如選自由以下各者組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。在一個實施例中，共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之序列。在一個實施例中，該跨膜結構域為例如本文所述，例如選自由以下各者組成之群的蛋白質之跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、

CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一個實施例中，跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之序列。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及ξ之功能性信號傳導結構域。在一個實施例中，胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之序列及SEQ ID NO: 9之序列，其中該等構成胞內信號傳導結構域之序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。在一個實施例中，抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區連接至跨膜結構域。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5。

在另一個態樣中，本發明係關於一種經編碼之CAR分子，其包含SEQ ID NO: 1之前導序列、具有選自由SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 149組成之群之序列或與其具有95%-99%一致性之序列的scFv結構域、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5之鉸鏈區、具有SEQ ID NO: 6之序列之跨膜結構域、具有SEQ ID NO: 7之序列之4-1BB共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 8之序列之CD27共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 1104之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)之CD28共同刺激結構域或具有SEQ ID NO: 1106之序列(或與其具有

95%-99%一致性之序列)之ICOS共同刺激結構域，及具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之序列之CD3ξ刺激結構域。在一個實施例中，經編碼之CAR分子包含選自由SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 232及SEQ ID NO: 233組成之群之序列，或與其具有95%-99%一致性之序列。

編碼所需分子之核酸序列可使用此項技術中已知之重組方法獲得，諸如藉由使用標準技術，自表現基因之細胞篩選文庫、藉由自已知包括基因之載體獲得基因或藉由自含有基因之細胞及組織直接分離。或者，相關基因可以合成方式產生而非選殖。

本發明亦提供插入有本發明之DNA的載體。來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體為實現長期基因轉移之適合工具，因為其允許轉殖基因長期穩定整合及其在子細胞中繁殖。慢病毒載體優於來源於致癌反轉錄病毒(諸如鼠類白血病病毒)之載體的額外優勢在於其可轉導非增殖性細胞，諸如肝細胞。其亦具有低免疫原性之額外優勢。反轉錄病毒載體亦可為例如γ反轉錄病毒載體。γ反轉錄病毒載體可包括例如啟動子、封裝信號(Ψ)、引子結合位點(PBS)、一或多個(例如兩個)長末端重複序列(LTR)及相關轉殖基因，例如編碼CAR之基因。γ反轉錄病毒載體可缺乏病毒結構基因，諸如gag、pol及env。例示性γ反轉

錄病毒載體包括鼠類白血病病毒(MLV)、脾病灶形成性病毒(SFFV)及骨髓增生肉瘤病毒(MPSV)以及來源於其之載體。其他γ反轉錄病毒載體描述於例如Tobias Maetzig等人，「Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application」 Viruses. 2011年6月; 3(6): 677-713中。

在另一實施例中，包含編碼本發明之所要CAR之核酸的載體為腺病毒載體(A5/35)。在另一實施例中，編碼CAR之核酸的表現可使用轉座子(諸如睡美人(sleeping beauty)、CRISPR、CAS9及鋅指核酸酶)實現。參見以下June等人, 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716，其以引用的方式併入本文中。

簡言之，編碼CAR之天然或合成核酸之表現通常藉由將編碼CAR多肽或其部分之核酸可操作地連接於啟動子，且將構築體併入至表現載體來實現。載體可適於複製及整合真核生物。典型選殖載體含有適用於調控所要核酸序列表現之轉錄及轉譯終止子、起始序列及啟動子。

本發明之表現構築體亦可用於使用標準基因傳遞方案的核酸免疫接種及基因療法。基因傳遞方法為此項技術中已知。參見例如美國專利第5,399,346號、第5,580,859號、第5,589,466號，其以全文引用的方式併入本文中。在另一實施例中，本發明提供基因療法載體。

核酸可選殖至許多類型載體中。舉例而言，核酸可選殖至載體中，包括(但不限於)質體、噬菌粒、噬菌體衍生物、動物病毒及黏質體。尤其受關注之載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及測序載體。

此外，表現載體可以病毒載體形式提供給細胞。病毒載體技術為此項技術中熟知且描述於例如Sambrook等人, 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第1卷-第4卷, Cold Spring

Harbor Press, NY)，及其他病毒學及分子病毒學手冊中。適用作載體之病毒包括(但不限於)反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。一般而言，適合載體含有在至少一種生物體中起作用之複製起點、啟動子序列、適宜限制核酸內切酶位點及一或多個可選標記物(例如WO 01/96584；WO 01/29058；及美國專利第6,326,193號)。

已開發出許多基於病毒之系統將基因轉移至哺乳動物細胞中。舉例而言，反轉錄病毒為基因傳遞系統提供適宜平台。所選基因可插入至載體中且使用此項技術中已知之技術封裝於反轉錄病毒粒子中。重組病毒可接著經分離且在活體內或離體傳遞至個體之細胞中。許多反轉錄病毒系統為此項技術中已知。在一些實施例中，使用腺病毒載體。此項技術中已知許多腺病毒載體。在一個實施例中，使用慢病毒載體。

額外啟動子元件(例如強化子)調控轉錄起始頻率。通常，此等元件位於起始位點上游30-110 bp區中，不過許多啟動子已顯示亦在起始位點下游含有功能性元件。啟動子元件之間的間距通常為靈活的，使得當元件倒置或相對於彼此移動時保留啟動子功能。在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子元件之間的間距在活性開始減退之前可增加至相隔50 bp。視啟動子而定，似乎個別元件可合作或獨立地用以活化轉錄。

能夠在哺乳動物T細胞中表現CAR轉殖基因之啟動子的一個實例為EF1a啟動子。原生EF1a啟動子驅動延長因子-1複合物之α子單元的表現，該複合物負責將胺基醯基tRNA藉由酶傳遞至核糖體。EF1a啟動子已廣泛用於哺乳動物表現質體且已顯示有效驅動自選殖至慢病毒載體中之轉殖基因表現CAR。參見例如Milone等人, Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)。在一個態樣中，EF1a啟動子包含作為SEQ ID NO: 11提供之序列。

啟動子之另一實例為即刻早期巨細胞病毒(CMV)啟動子序列。此啟動子序列為能夠驅動任何可操作地連接於其之聚核苷酸序列高程度表現的強組成性啟動子序列。然而，亦可使用其他組成性啟動子序列，包括(但不限於)猿病毒40 (SV40)早期啟動子、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)長末端重複序列(LTR)啟動子、MoMuLV啟動子、禽類白血病病毒啟動子、埃-巴二氏病毒即刻早期啟動子、勞斯肉瘤病毒啟動子(Rous sarcoma virus promoter)，以及人類基因啟動子，諸如(但不限於)肌動蛋白啟動子、肌球蛋白啟動子、延長因子-1α啟動子、血紅蛋白啟動子及肌酸激酶啟動子。此外，本發明應不限於組成性啟動子之使用。誘導性啟動子亦預期作為本發明之部分。誘導性啟動子之使用提供分子開關，該分子開關能夠在需要其可操作地連接之聚核苷酸序列表現時打開此類表現或不需要表現時關閉表現。誘導性啟動子之實例包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子及四環素啟動子。

啟動子之另一實例為磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。在實施例中，可需要截短PGK啟動子(例如與野生型PGK啟動子序列相比，具有一或多個，例如1、2、5、10、100、200、300或400個核苷酸缺失之PGK啟動子)。以下提供例示性PGK啟動子之核苷酸序列。

WT PGK啟動子

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTAC
GCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGC
CGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAA
CGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGC
GCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCGCAGCGGCCCCCCGGGTGTTCCCATCGCCG
CTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCGCGGCGACGCAAAGGGC
CTTGGTGCGGGTCTCGTCGGCGCAGGGACGCGTTTGGGTCCCGACGGAACCTTTTCCGCGTTGGGGGTTGGGGC
ACCATAAGCT

(SEQ ID NO: 1109)

例示性截短PGK啟動子：

PGK100：

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTAC
GCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGCGGGGTG

(SEQ ID NO: 1110)

PGK200：

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTAC
GCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGC
CGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAA
CG

(SEQ ID NO: 1111)

PGK300：

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTAC
GCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGC
CGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAA
CGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGC
GCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCG

(SEQ ID NO: 1112)

PGK400：

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTAC
GCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGGGTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGC
CGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAA
CGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGC
GCTTGGCGTTCCTTGGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCGCAGCGGCCCCCCGGGTGTTCCCATCGCCG
CTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCG

(SEQ ID NO: 1113)

載體亦可包括例如促進分泌之信號序列、聚腺苷酸化信號及轉錄終止子(例如來自牛生長激素(BGH)基因)、允許游離型複製及在原核生物中複製之元件(例如SV40起點及ColE1或此項技術中已知之其他元件)及/或允許選擇之元件(例如安比西林(ampicillin)抗性基因及/或勻黴素(zeocin)標記物)。

為評估CAR多肽或其部分之表現，待引入細胞中之表現載體亦可含有可選標記基因或報導基因或兩者以促進自設法經由病毒載體轉染或感染之細胞群體鑑別及選擇表現細胞。在其他態樣中，可選標記物可攜帶於分開DNA片上且用於共轉染程序。可選標記物與報導基因皆可側接適當調控序列以能夠在宿主細胞中表現。適用可選標記物包括例如耐抗生素基因，諸如neo及其類似物。

報導基因用於鑑別潛在之轉染細胞及評估調控序列之功能性。一般而言，報導基因為一種在接受生物體或組織中不存在或不表現且編碼表現藉由一些容易偵測之特性(例如酶活性)顯現之多肽的基因。在DNA已引入接受細胞之後的適合時間分析報導基因之表現。適合報導基因可包括編碼螢光素酶、β-半乳糖苷酶、氯黴素乙醯基轉移酶、分泌之鹼性磷酸酶之基因或綠色螢光蛋白質基因(例如Ui-Tei等人，2000 FEBS Letters 479: 79-82)。適合表現系統為熟知且可使用已知技術製備或購得。一般而言，具有顯示報導基因最高表現程度之最小5'側接區的構築體鑑別為啟動子。此類啟動子區域可連接於報導基因且用於評估藥劑調節啟動子驅使之轉錄的能力。

在一個實施例中，載體可進一步包含編碼第二CAR之核酸。在一個實施例中，第二CAR包括針對在急性骨髓性白血病細胞上表現之標靶，諸如CD123、CD34、CLL-1、葉酸鹽受體β或FLT3的抗原結合結構域；或針對在B細胞上表現之標靶，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a之抗原結合結構域。在一個實施例中，載體包含編碼第一CAR之核酸序列，該第一CAR特異性結合第一抗原且包括具有共同刺激信號傳導結構域但不具有主要信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR特異性結合第二不同抗原且包括具有主要信號傳導結構域但不具有共同刺激信號傳導結構域之胞內信號傳導結構域。在一個實施例中，載體包含編碼第一BCMA CAR之核酸，該第一BCMA CAR包括BCMA結合結構域、跨膜結構域及共同刺激結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR靶向除BCMA外之抗原(例如在AML細胞上表現之抗原，例如CD123、CD34、CLL-1、葉酸鹽受體β或FLT3；或在B細胞上表現之抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)，

且包括抗原結合結構域、跨膜結構域及主要信號傳導結構域。在另一個實施例中，載體包含編碼第一BCMA CAR之核酸，該第一BCMA CAR包括BCMA結合結構域、跨膜結構域及主要信號傳導結構域；及編碼第二CAR之核酸，該第二CAR特異性結合除BCMA外之抗原(例如在AML細胞上表現之抗原，例如CD123、CD34、CLL-1、葉酸鹽受體β或FLT3；或在B細胞上表現之抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT -3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)且包括針對該抗原之抗原結合結構域、跨膜結構域及共同刺激信號傳導結構域。

在一個實施例中，載體包含編碼本文所述之BCMA CAR的核酸及編碼抑制CAR之核酸。在一個實施例中，抑制CAR包含結合在正常細胞(例如亦表現BCMA之正常細胞)而非癌細胞上發現之抗原的抗原結合結構域。在一個實施例中，抑制CAR包含抑制分子之抗原結合結構域、跨膜結構域及胞內結構域。舉例而言，抑制CAR之胞內結構域可為PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β之胞內結構域。

在實施例中，載體可包含兩個或兩個以上核酸序列，其編碼CAR，例如本文所述之BCMA CAR，及第二CAR，例如抑制CAR或特異性結合於除BCMA外之抗原(例如在AML細胞上表現之抗原，例如CD123、CLL-1、CD34、FLT3或葉酸鹽受體β；或在B細胞上表現之抗原，例如CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b或CD79a)的CAR。在此類實施例中，編碼CAR之兩個或兩個以上核酸序列藉由同框且呈單一多肽鏈形式之單一

核酸分子編碼。在此態樣中，兩個或兩個以上CAR可例如藉由一或多個肽裂解位點分離(例如自體裂解位點或細胞內蛋白酶之受質)。肽裂解位點之實例包括以下，其中GSG殘基為視情況存在的：

T2A： (GSG) E G R G S L L T C G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 1114)

P2A： (GSG) A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 1115)

E2A： (GSG) Q C T N Y A L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 1116)

F2A： (GSG) V K Q T L N F D L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 1117)

向細胞中引入及表現基因之方法為此項技術中已知。在表現載體之情形下，載體容易藉由此項技術中之任何方法引入宿主細胞(例如哺乳動物、細菌、酵母或昆蟲細胞)中。舉例而言，表現載體可藉由物理、化學或生物方式轉移至宿主細胞中。

用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之物理方法包括磷酸鈣沈澱、脂質體轉染、粒子轟擊、顯微注射、電穿孔及其類似方法。用於產生包含載體及/或外源性核酸之細胞的方法為此項技術中熟知。參見例如Sambrook等人, 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第1卷-第4卷, Cold Spring Harbor Press, NY。用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之一種較佳方法為磷酸鈣轉染。

用於將相關聚核苷酸引入宿主細胞之生物方法包括使用DNA及RNA載體。病毒載體及尤其反轉錄病毒載體已成為最廣泛用於將基因插入至哺乳動物(例如人類細胞)中之方法。其他病毒載體可來源於慢病毒、痘病毒、I型單純疱疹病毒、腺病毒及腺相關病毒及其類似病毒。參見例如美國專利第5,350,674號及第5,585,362號。

用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之化學方式包括膠態分散系統，諸如大分子複合物、奈米囊劑、微球、珠粒及基於脂質之系統，

包括水包油乳液、微胞、混合微胞及脂質體。用作活體外及活體內傳遞媒劑之一種例示性膠態系統為脂質體(例如人工膜泡)。可獲得目前先進技術之靶向傳遞核酸之其他方法，諸如用靶向奈米粒子或其他適合次微米尺寸傳遞送系統傳遞聚核苷酸。

在利用非病毒傳遞系統的情況下，例示性傳遞媒劑為脂質體。預期使用脂質調配物將核酸引入宿主細胞(活體外、離體或活體內)。在另一態樣中，核酸可與脂質相關聯。與脂質關聯之核酸可囊封於脂質體之水性內部中，穿插於脂質體之脂質雙層內，經由與脂質體及寡核苷酸兩者締合之連接分子附接至脂質體，包覆於脂質體中，與脂質體複合，分散於含有脂質之溶液中，與脂質混合，與脂質組合，以懸浮液形式含於脂質中，含有微胞或與微胞複合，或以其他方式與脂質關聯。與脂質、脂質/DNA或脂質/表現載體有關之組合物在溶液中不限於任何特定結構。舉例而言，其可存在於雙層結構中，以微胞形式存在或具有「塌陷」結構。其亦可簡單地穿插於溶液中，可能形成尺寸或形狀上不均勻的聚集物。脂質為脂肪物質，其可為天然存在之脂質或合成脂質。舉例而言，脂質包括細胞質中天然存在之脂肪滴以及含有長鏈脂族烴及其衍生物之化合物類別(諸如脂肪酸、醇、胺、胺基醇及醛)。

適用之脂質可獲自商業來源。舉例而言，二肉豆蔻基磷脂醯膽鹼(「DMPC」)可獲自Sigma, St. Louis, MO；磷酸三十二烷基酯(「DCP」)可獲自K & K Laboratories (Plainview, NY)；膽固醇(「Choi」)可獲自Calbiochem-Behring；二肉豆蔻基磷脂醯甘油(「DMPG」)及其他脂質可獲自Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL.)。脂質於氯仿或氯仿/甲醇中之儲備溶液可在約-20℃下儲存。氯仿用作唯一溶劑，因為其比甲醇容易蒸發。「脂質體」為涵蓋藉由產生封閉脂質雙層或聚集物所形成的多種單層及多層脂質媒劑的通用術

語。脂質體之特徵為具有囊泡結構，其具有磷脂雙層膜及內部水性介質。多層脂質體具有藉由水性介質分隔之多個脂質層。其在磷脂懸浮於過量水溶液中時自發地形成。脂質組分在形成封閉結構之前進行自身重排且在脂質雙層之間捕獲水及溶解之溶解物(Ghosh等人，1991 Glycobiology 5: 505-10)。然而，亦涵蓋在溶液中具有與正常囊泡結構不同之結構的組合物。舉例而言，脂質可採用膠束結構或僅以脂質分子之非均勻聚集物形式存在。亦預期脂染胺-核酸複合物。

不管用於將外源性核酸引入宿主細胞或另外使細胞暴露於本發明之抑制劑的方法任何，為確認宿主細胞中重組DNA序列之存在，可進行多種分析。此類分析包括例如熟習此項技術者熟知之「分子生物學」分析，諸如南方及北方墨點法、RT-PCR及PCR；「生物化學」分析，諸如偵測特定肽之存在或不存在，例如藉由免疫方式(ELISA及西方墨點法)或藉由本文所述之鑑別在本發明之範疇內之藥劑的分析法。

本發明進一步提供一種包含編碼CAR之核酸分子之載體。在一個態樣中，CAR載體可直接轉導至細胞，例如T細胞或NK細胞中。在一個態樣中，載體為選殖或表現載體，例如包括(但不限於)以下之載體：一或多種質體(例如表現質體、選殖載體、微環、微載體、雙微染色體)、反轉錄病毒及慢病毒載體構築體。在一個態樣中，載體能夠在哺乳動物T細胞或NK細胞中表現CAR構築體。在一個態樣中，哺乳動物T細胞為人類T細胞或NK細胞。在一個態樣中，哺乳動物NK細胞為人類NK細胞。

細胞來源

在擴增及基因修飾之前，細胞，例如免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之來源獲自個體。術語「個體」欲包括可引起免疫反應之活生物體(例如哺乳動物)。個體之實例包括人類、犬、貓、小鼠、大鼠

及其轉殖基因物種。T細胞可獲自許多來源，包括外周血液單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、肋膜積液、脾臟組織及腫瘤。

在本發明之某些態樣中，可使用許多此項技術中可獲得之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)。在本發明之某些態樣中，T細胞可獲自使用熟習此項技術者已知的許多技術(諸如Ficoll™分離)自個體收集之血液單元。在一個較佳態樣中，藉由清除術獲得來自個體之循環血液的細胞。清除術產物通常含有淋巴細胞，包括T細胞、單核細胞、粒細胞、B細胞、其他成核白血球、紅血球及血小板。在一個態樣中，藉由清除術收集之細胞可經洗滌以移除血漿部分且將細胞置於適當緩衝液或培養基中以用於後續處理步驟。在本發明之一個態樣中，用磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)洗滌細胞。在一替代態樣中，洗滌溶液缺乏鈣且可缺乏鎂或可缺乏許多(若非全部)二價陽離子。

在無鈣存在下初始活化步驟可導致放大之活化。如一般技術者將容易瞭解，洗滌步驟可藉由熟習此項技術者已知之方法實現，諸如藉由根據製造商說明書使用半自動「流通」離心機(例如Cobe 2991細胞處理器、Baxter CytoMate或Haemonetics細胞保存器5)。洗滌後，可將細胞再懸浮於多種生物相容性緩衝劑中，諸如不含Ca、不含Mg之PBS、PlasmaLyte A或其他具有或不具有緩衝劑之生理食鹽水溶液。或者，可移除清除術樣品之非所要組分且細胞直接再懸浮於培養基中。

認識到本申請案之方法可利用包含5%或更低，例如2%人類AB血清之培養基條件且採用已知之培養基條件及組合物，例如以下中所述之條件及組合物：Smith等人，「Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement」 *Clinical & Translational Immunology* (2015)

4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31。

在一個態樣中，藉由溶解紅血球且例如藉由經PERCOLLTM梯度離心或藉由逆流離心淘析耗盡單核細胞，將T細胞自外周血液淋巴細胞分離。T細胞之特定亞群(諸如CD3+、CD28+、CD4+、CD8+、CD45RA+及CD45RO+T細胞)可藉由正選擇或負選擇技術進一步分離。舉例而言，在一個態樣中，藉由與抗-CD3/抗-CD28 (例如3×28)結合之珠粒(諸如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T)一起培育足以正選擇所要T細胞之時間段來分離T細胞。在一個態樣中，該時間段為約30分鐘。在另一態樣中，時間段在30分鐘至36小時或更長及其間所有整數值範圍內。在另一態樣中，該時間段為至少1、2、3、4、5或6小時。在另一較佳態樣中，該時間段為10至24小時。在一個態樣中，培育時間段為24小時。在相較於其他細胞類型存在較少T細胞的任何情形下可使用較長培育時間分離T細胞，諸如自腫瘤組織或免疫功能不全個體分離腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。此外，使用較長培育時間可提高捕捉CD8+ T細胞之效率。因此，藉由簡單縮短或延長時間，使T細胞結合於CD3/CD28珠粒，及/或藉由增加或降低珠粒比T細胞之比率(如本文進一步描述)，可在培養開始時或該方法期間之其他時間點優先選擇T細胞之亞群。此外，藉由增加或降低珠粒或其他表面上抗-CD3及/或抗-CD28抗體之比率，可在培養開始時或在其他所要時間點優先選擇T細胞亞群。熟習此項技術者將瞭解本發明情形中亦可使用多輪選擇。在某些態樣中，可能需要進行選擇程序且在活化及擴增過程中使用「未經選擇之」細胞。「未經選擇之」細胞亦可進行其他輪之選擇。

可使用針對負選擇細胞所獨有之表面標記物之抗體的組合實現藉由負選擇增濃T細胞群體。一種方法為經由負磁性免疫黏附或流動式細胞量測術分選及/或選擇細胞，其使用針對負選擇細胞上存在之

細胞表面標記物之單株抗體混合物。舉例而言，為藉由負選擇增濃CD4+細胞，單株抗體混合物通常包括CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。在某些態樣中，可能需要增濃或正選擇通常表現CD4+、CD25+、CD62Lhi、GITR+及FoxP3+之調控T細胞。或者，在某些態樣中，藉由抗C25結合之珠粒或其他類似選擇方法耗盡T調控細胞。

本文所述之方法可包括例如使用如例如本文所述之負選擇技術選擇免疫效應細胞，例如T細胞之作為T調控細胞耗盡群體之特定亞群，CD25+耗盡細胞。較佳地，T調控耗盡細胞群體含有少於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%之CD25+細胞。

在一個實施例中，使用抗-CD25抗體或其片段或CD25結合配位體IL-2自群體移除T調控細胞，例如CD25+ T細胞。在一個實施例中，抗-CD25抗體或其片段或CD25結合配位體結合於例如珠粒之受質，或另外塗佈在例如珠粒之受質上。在一個實施例中，抗-CD25抗體或其片段結合於如本文所述之受質。

在一個實施例中，使用來自Miltenyi™之CD25耗盡試劑自群體移除T調控細胞，例如CD25+ T細胞。在一個實施例中，細胞與CD25耗盡試劑之比率為1e7個細胞與20 μL，或1e7個細胞與15 μL，或1e7個細胞與10 μL，或1e7個細胞與5 μL，或1e7個細胞與2.5 μL，或1e7個細胞與1.25 μL。在一個實施例中，例如對於T調控細胞，例如CD25+耗盡，使用超過5億個細胞/毫升。在另一態樣中，使用6、7、8或9億個細胞/毫升之細胞濃度。

在一個實施例中，待耗盡之免疫效應細胞的群體包括約6×10^9個CD25+ T細胞。在其他態樣中，待耗盡之免疫效應細胞之群體包括約1×10^9至1×10^{10}個CD25+ T細胞及兩者之間的任何整數值。在一個實施例中，所得群體T調控耗盡細胞具有2×10^9個T調控細胞，例如CD25+

細胞，或更低(例如1×10^9、5×10^8、1×10^8、5×10^7、1×10^7或更少CD25+細胞)。

在一個實施例中，使用具有耗盡管組，諸如管162-01之CliniMAC系統，自群體移除T調控細胞，例如CD25+細胞。在一個實施例中，CliniMAC系統在諸如DEPLETION2.1之耗盡設置上操作。

不希望受特定理論束縛，在個體中在清除術前或在製造表現CAR之細胞產物期間減少免疫細胞之負調控因子水準(例如減少不必要免疫細胞，例如T_{REG}細胞之數目)可降低個體復發風險。舉例而言，此項技術中已知耗盡T_{REG}細胞之方法。減少T_{REG}細胞之方法包括(但不限於)環磷醯胺、抗-GITR抗體(本文所述之抗-GITR抗體)、CD25耗盡及其組合。

在一些實施例中，製造方法包含在製造表現CAR之細胞前減少T_{REG}細胞數目(例如耗盡)。舉例而言，製造方法包含使樣品(例如清除術樣品)與抗-GITR抗體及/或抗-CD25抗體(或其片段或CD25結合配位體)接觸，例如以在製造表現CAR之細胞(例如T細胞、NK細胞)產物前耗盡T_{REG}細胞。

在一個實施例中，在收集細胞用於製造表現CAR之細胞產物前將個體用一或多種減少T_{REG}細胞之療法預處理，由此降低個體面對表現CAR之細胞治療復發之風險。在一個實施例中，減少T_{REG}細胞之方法包括(但不限於)向個體投與環磷醯胺、抗-GITR抗體、CD25耗盡中之一或多者或其組合。投與環磷醯胺、抗-GITR抗體、CD25耗盡中之一或多者或其組合可在表現CAR之細胞產物輸注之前、期間或之後進行。

在一個實施例中，在收集細胞用於製造表現CAR之細胞產物前將個體用環磷醯胺預處理，由此降低個體面對表現CAR之細胞治療復發之風險。在一個實施例中，在收集細胞用於製造表現CAR之細胞產物

前將個體用抗-GITR抗體預處理，由此降低個體面對表現CAR之細胞治療復發之風險。

在一個實施例中，待移除之細胞群體既非調控T細胞亦非腫瘤細胞，而為以其他方式負面影響CART細胞之擴增及/或功能的細胞，例如表現CD14、CD11b、CD33、CD15或藉由潛在免疫抑制細胞表現之其他標記物之細胞。在一個實施例中，預想此類細胞與調控T細胞及/或腫瘤細胞並行移除，或在該耗盡後移除，或以另一次序移除。

本文所述之方法可包括一個以上選擇步驟，例如一個以上耗盡步驟。藉由負選擇增濃T細胞群體可例如使用針對負選擇細胞所獨有之表面標記物之抗體的組合來實現。一種方法為經由負磁性免疫黏附或流動式細胞量測術分選及/或選擇細胞，其使用針對負選擇細胞上存在之細胞表面標記物之單株抗體混合物。舉例而言，為藉由負選擇增濃CD4+細胞，單株抗體混合物可包括CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。

本文所述之方法可進一步包括自表現腫瘤抗原，例如不包含CD25之腫瘤抗原，例如CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14或CD11b之群體移除細胞，藉此提供適合於表現CAR，例如本文所述之CAR的T調控耗盡，例如CD25+耗盡及腫瘤抗原耗盡之細胞群體。在一個實施例中，表現腫瘤抗原之細胞與T調控，例如CD25+細胞同時移除。舉例而言，抗-CD25抗體或其片段及抗腫瘤抗原抗體或其片段可附接至可用於去除細胞之相同受質，例如珠粒，或抗-CD25抗體或其片段或抗腫瘤抗原抗體或其片段可附接至混合物可用於去除細胞之分開珠粒。在其他實施例中，T調控細胞，例如CD25+細胞之去除及腫瘤抗原表現細胞之去除為連續的，且可以例如任一次序進行。

亦提供包括自群體移除表現檢查點抑制劑(例如本文所述之檢查點抑制劑)之細胞，例如PD1+細胞、LAG3+細胞及TIM3+細胞中之一

或多者之方法，藉此提供T調控耗盡，例如CD25+耗盡細胞及檢查點抑制劑耗盡細胞，例如PD1+、LAG3+及/或TIM3+耗盡細胞之群體。例示性檢查點抑制劑包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。在實施例中，檢查點抑制劑為PD1或PD-L1。在一個實施例中，表現檢查點抑制劑之細胞與T調控，例如CD25+細胞同時移除。舉例而言，抗-CD25抗體或其片段及抗-檢查點抑制劑抗體或其片段可附接至可用於去除細胞之相同珠粒，或抗-CD25抗體或其片段或抗-腫瘤抗原抗體或其片段可附接至混合物可用於去除細胞之分開珠粒。在其他實施例中，T調控細胞，例如CD25+細胞之去除及檢查點抑制劑表現細胞之去除為連續的，且可以例如任一次序進行。

在一個實施例中，可選擇表現以下中之一或多者的T細胞群體：IFN-γ、TNFα、IL-17A、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IL-10、IL-13、顆粒酶B及穿孔素，或其他適當分子，例如其他細胞因子。可例如藉由PCT公開案第WO 2013/126712號中所述之方法確定篩選細胞表現之方法。

為藉由正選擇或負選擇來分離所要細胞群體，細胞濃度及表面(例如粒子，諸如珠粒)可變化。在某些態樣中，可能需要顯著降低珠粒及細胞混合在一起的體積(例如提高細胞濃度)以確保細胞與珠粒最大程度地接觸。舉例而言，在一個態樣中，使用2000,000,000個細胞/毫升之濃度。在一個態樣中，使用1,000,000,000個細胞/毫升之濃度。在另一態樣中，使用大於100,000,000個細胞/毫升。在另一態樣中，使用10,000,000、15,000,000、20,000,000、25,000,000、

30,000,000、35,000,000、40,000,000、45,000,000或50,000,000個細胞/毫升。在另一態樣中，使用75,000,000、80,000,000、85,000,000、90,000,000、95,000,000或100,000,000個細胞/毫升之濃度。在其他態樣中，可使用125,000,000或150,000,000個細胞/毫升之濃度。使用高濃度可引起增加之細胞產量、細胞活化及細胞擴增。此外，使用高細胞濃度允許更有效地捕捉可能弱表現相關標靶抗原之細胞(諸如CD28陰性T細胞)或自存在許多腫瘤細胞之樣品(例如白血病血液、腫瘤組織等)更有效捕捉細胞。此類細胞群體可具有治療價值且將需要獲得。舉例而言，使用高濃度細胞允許更有效地選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

在相關態樣中，可能需要使用較低濃度之細胞。藉由顯著稀釋T細胞及表面(例如粒子，諸如珠粒)之混合物，使粒子與細胞之間的相互作用降至最低。此選擇表現大量待結合於粒子之所要抗原的細胞。舉例而言，CD4+ T細胞表現較高水準之CD28且在稀濃度下比CD8+ T細胞更有效捕捉。在一個態樣中，所用細胞濃度為5×10^6/ml。在其他態樣中，所用濃度可為約1×10^5/ml至1×10^6/ml，及其間之任何整數值。

在其他態樣中，細胞可在旋轉器上在2-10℃或室溫下在變化之速度下培育持續變化之時間長度。

用於刺激之T細胞亦可在洗滌步驟後經冷凍。不希望受理論束縛，凍結及隨後解凍步驟藉由移除細胞群體中之粒細胞及一定程度上移除單核細胞來提供更均勻產物。在移除血漿及血小板之洗滌步驟後，細胞可懸浮於冷凍溶液中。儘管許多冷凍溶液及參數為此項技術中已知且將適用於此情形，但一種方法涉及使用含有20% DMSO及8%人類血清白蛋白之PBS，或含有10%聚葡萄糖40及5%右旋糖，20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO，或31.25% Plasmalyte-A、31.25%右旋

糖5%、0.45% NaCl、10%聚葡萄糖40及5%右旋糖，20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO之培養基或含有例如Hespan及PlasmaLyte A之其他適合細胞冷凍培養基，細胞接著在每分鐘1°之速率下冷凍至-80℃且儲存於液氮儲槽之氣相中。可使用冷凍受控以及在-20℃下或在液氮中不受控冷凍之其他方法。

在某些態樣中，將低溫保存之細胞如本文所述解凍及洗滌，且在室溫下靜置一小時，隨後使用本發明之方法活化。

本發明之情形中亦預期在可能需要如本文所述之擴增細胞之前一段時間自個體收集血液樣品或清除術產物。因而，待擴增之細胞來源可在任何需要時間點收集，且分離及冷凍所要細胞(諸如免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞)以隨後用於針對許多將受益於細胞療法，例如T細胞療法之疾病或病狀(諸如本文所述之疾病或病狀)之細胞療法，例如T細胞療法中。在一個態樣中，血液樣品或清除術取自大體健康之個體。在某些態樣中，血液樣品或清除術取自處於出現疾病之風險中但尚未出現疾病的大體健康之個體，且相關細胞經分離及冷凍以供隨後使用。在某些態樣中，免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)可擴增、冷凍及稍後使用。在某些態樣中，在診斷出如本文所述之特定疾病後不久但在任何治療之前自患者收集樣品。在另一態樣中，細胞在許多相關治療模式之前自個體之血液樣品或清除術分離，該等治療模式包括(但不限於)使用諸如那他珠單抗(natalizumab)、艾法珠單抗(efalizumab)、抗病毒劑、化學療法、放射、免疫抑制劑(諸如環孢靈(cyclosporin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲胺喋呤(methotrexate)、黴酚酸酯(mycophenolate)及FK506)、抗體或其他免疫消融劑(諸如CAMPATH、抗CD3抗體、賽特杉、氟達拉賓(fludarabine)、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸(mycophenolic acid)、類固醇、FR901228)之藥劑及照射處理。

在本發明之另一態樣中，T細胞直接在使個體與功能性T細胞在一起之治療後獲自患者。就此而言，已觀測到在某些癌症治療之後，尤其使用破壞免疫系統之藥物治療之後，在患者通常將自治療恢復期間的治療之後不久，獲得之T細胞品質對於其離體擴增之能力而言可為最佳或有所改良。同樣，在使用本文所述之方法離體操作之後，此等細胞可呈較佳狀態以增強移植及活體內擴增。因此，在此回收階段收集血細胞(包括T細胞、樹突狀細胞或造血譜系之其他細胞)涵蓋於本發明之情形中。此外，在某些態樣中，移動(例如用GM-CSF移動)及調整方案可用於建立個體內之條件，其中尤其在治療之後的界定時間窗其間宜再增殖、再循環、再生及/或擴增特定細胞類型。說明性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突狀細胞及免疫系統之其他細胞。

在一個實施例中，表現CAR分子，例如本文所述之CAR分子的免疫效應細胞自接受低免疫增強劑量之mTOR抑制劑的個體獲得。在一個實施例中，待經工程改造以表現CAR之免疫效應細胞，例如T細胞之群體係在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑給與足夠時間之後或給與充分劑量之後收穫，使得個體中或自個體收穫的PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)之水準或PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞)之比率至少短暫增加。

在其他實施例中，已或將經工程改造以表現CAR之免疫效應細胞，例如T細胞之群體可藉由接觸增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)數目或增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞)之比率之量的mTOR抑制劑來離體處理。

在一個實施例中，T細胞群體缺乏甘油二酯激酶(DGK)。DGK缺乏細胞包括不表現DGK RNA或蛋白質或具有降低或抑制之DGK活性之細胞。DGK缺乏細胞可藉由遺傳方法產生，例如投與RNA干擾劑(例如siRNA、shRNA、miRNA)以減少或防止DGK表現。或者，DGK

缺乏細胞可藉由用本文所述之DGK抑制劑處理來產生。

在一個實施例中，T細胞群體缺乏Ikaros。Ikaros缺乏細胞包括不表現Ikaros RNA或蛋白質，或具有降低或抑制之Ikaros活性之細胞，Ikaros缺乏細胞可藉由遺傳方法產生，例如投與RNA干擾劑(例如siRNA、shRNA、miRNA)以減少或防止Ikaros表現。或者，Ikaros缺乏細胞可藉由用Ikaros抑制劑(例如來那度胺(lenalidomide))處理產生。

在實施例中，T細胞群體缺乏DGK及缺乏Ikaros，例如不表現DGK及Ikaros，或具有降低或抑制之DGK及Ikaros活性。此類DGK及Ikaros缺乏細胞可藉由本文所述之任何方法產生。

在一實施例中，NK細胞獲自個體。在另一實施例中，NK細胞為NK細胞株，例如NK-92細胞株(Conkwest)。

同種異體CAR

在本文所述之實施例中，免疫效應細胞可為同種異體免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞。舉例而言，細胞可為同種異體T細胞，例如缺乏功能性T細胞受體(TCR)及/或人類白細胞抗原(HLA)(例如HLA I類及/或HLA II類)表現之同種異體T細胞。

缺乏功能性TCR之T細胞可例如經工程改造使得其不在其表面上表現任何功能性TCR，經工程改造使得其不表現一或多個構成功能性TCR之子單元(例如經工程改造使得其不表現TCRα、TCRβ、TCRγ、TCRδ、TCRε及/或TCRζ (或顯示表現降低))或經工程改造使得其在其表面產生極少功能性TCR。或者，T細胞可表現實質上受損之TCR，例如表現突變或截短形式之一或多個TCR子單元。術語「實質上受損之TCR」意謂此TCR將不會在宿主中引起不利免疫反應。

本文所述之T細胞可例如經工程改造使得其不在其表面上表現功能性HLA。舉例而言，本文所述之T細胞可經工程改造使得HLA (例

如HLA I類及/或HLA II類)之細胞表面表現下調。在一些態樣中，HLA下調可藉由減少或消除β-2微球蛋白(B2M)之表現來實現。在一些實施例中，T細胞可缺乏功能性TCR及功能性HLA，例如HLA I類及/或HLA II類。

缺乏功能性TCR及/或HLA表現之經修飾T細胞可藉由任何適合方式獲得，包括一或多個TCR或HLA子單元之基因剔除或阻斷基因表現。舉例而言，T細胞可包括使用siRNA、shRNA、叢集規律間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)阻斷TCR及/或HLA基因表現。

在一些實施例中，同種異體細胞可為不表現或低程度表現抑制分子之細胞，例如藉由本文所述之任何方法工程改造之細胞。舉例而言，細胞可為不表現或低程度表現抑制分子之細胞，該抑制分子例如可降低表現CAR之細胞建立免疫效應子反應之能力。抑制分子之實例包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。抑制分子之抑制，例如在DNA、RNA或蛋白質水準上之抑制，可使表現CAR之細胞效能最佳。在實施例中，可使用例如如本文所述之抑制核酸，例如抑制核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA、叢集規律間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)。

抑制TCR或HLA之siRNA及shRNA

在一些實施例中，可使用靶向細胞，例如T細胞中編碼TCR及/或HLA，及/或本文所述之抑制分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、

CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β)之核酸的siRNA或shRNA抑制TCR表現及/或HLA表現。

可使用任何習知表現系統(例如慢病毒表現系統)實現T細胞中siRNA及shRNAs之表現。

下調TCR之組分之表現的例示性shRNA描述於例如美國公開案第2012/0321667號中。下調HLA I類及/或HLA II類基因表現之例示性siRNA及shRNA描述於例如美國公開案第US 2007/0036773號中。

抑制TCR或HLA之CRISPR

如本文所用之「CRISPR」或「TCR及/或HLA之CRISPR」或「抑制TCR及/或HLA之CRISPR」係指一組叢集規律間隔之短回文重複序列或包含此組重複序列之系統。如本文所用，「Cas」係指CRISPR相關蛋白質。「CRISPR/Cas」系統係指來源於CRISPR及Cas之系統，其可用於沉默或突變TCR及/或HLA基因，及/或本文所述之抑制分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β)。

天然存在之CRISPR/Cas系統在約40%定序真細菌基因組及90%定序古菌中發現。Grissa等人, (2007) *BMC Bioinformatics* 8: 172。此系統為原核免疫系統類型，其賦予外來遺傳元件(諸如質體及噬菌體)以抗性且提供後天性免疫性形式。Barrangou等人, (2007) *Science* 315:

1709-1712；Marragini等人, (2008) *Science* 322: 1843-1845。

CRISPR/Cas系統已經修飾以用於在諸如小鼠或靈長類動物之真核生物中的基因編輯(沉默、提高或改變特異性基因)。Wiedenheft等人, (2012) *Nature* 482: 331-8。此藉由向真核細胞中引入含有特定設計之CRISPR及一或多個適當Cas的質體來實現。

CRISPR序列有時稱為CRISPR基因座，包含交替重複序列及間隔子。在天然存在之CRISPR中，間隔子通常包含細菌外源性序列，諸如質體或噬菌體序列；在TCR及/或HLA CRISPR/Cas系統中，間隔子來源於TCR或HLA基因序列。

來自CRISPR基因座之RNA組成性表現且藉由Cas蛋白質加工成小RNA。此等包含側接重複序列之間隔子。RNA指導其他Cas蛋白質在RNA或DNA水準下沉默外源性遺傳元件。Horvath等人, (2010) *Science* 327: 167-170；Makarova等人, (2006) *Biology Direct* 1: 7。間隔子因此用作RNA分子之模板，類似於siRNA。Pennisi (2013) *Science* 341: 833-836。

因為此等天然存在於許多不同類型之細菌中，所以CRISPR之精確排列及Cas基因之結構、功能及數目以及其產物在各物種之間略有不同。Haft等人, (2005) *PLoS Comput. Biol.* 1: e60；Kunin等人, (2007) *Genome Biol.* 8: R61；Mojica等人, (2005) *J. Mol. Evol.* 60: 174-182；Bolotin等人, (2005) *Microbiol.* 151: 2551-2561；Pourcel等人, (2005) *Microbiol.* 151: 653-663；及Stern等人, (2010) *Trends. Genet.* 28: 335-340。舉例而言，Cse (Cas亞型，大腸桿菌)蛋白質(例如CasA)形成功能性複合物Cascade，其將CRISPR RNA轉錄物加工成保留Cascade之間隔子-重複序列單元。Brouns等人, (2008) *Science* 321: 960-964。在其他原核生物中，Cas6加工CRISPR轉錄物。大腸桿菌中基於CRISPR之噬菌體不活化需要Cascade及Cas3，而非Cas1或Cas2。強烈火球菌

(Pyrococcus furiosus)及其他原核生物中之Cmr (Cas RAMP模組)蛋白質與識別及裂解互補標靶RNA的小CRISPR RNA形成功能性複合物。較簡單CRISPR系統依賴於蛋白質Cas9，其為具有兩個活性切割位點之核酸酶，雙螺旋的每條股各一個。Cas9與經修飾CRISPR基因座RNA組合可用於基因編輯系統中。Pennisi (2013) *Science* 341: 833-836。

CRISPR/Cas系統可因此用於編輯TCR及/或HLA基因(添加或缺失鹼基對)，或引入提前終止子，因此降低TCR及/或HLA表現。或者可如RNA干擾一般，使用CRISPR/Cas系統，以可逆方式關閉TCR及/或HLA基因。在哺乳動物細胞中，例如，RNA可將Cas蛋白質引導至TCR及/或HLA啟動子，空間上阻斷RNA聚合酶。

可使用此項技術中已知之技術產生抑制TCR及/或HLA的人工CRISPR/Cas系統，例如美國公開案第20140068797號及Cong (2013) *Science* 339: 819-823中所述。亦可產生此項技術中已知之抑制TCR及/或HLA的其他人工CRISPR/Cas系統，例如Tsai (2014) *Nature Biotechnol.*, 32:6 569-576、美國專利第8,871,445號；第8,865,406號；第8,795,965號；第8,771,945號及第8,697,359號中所述。

抑制TCR及/或HLA之TALEN

「TALEN」或「針對HLA及/或TCR之TALEN」或「抑制HLA及/或TCR之TALEN」係指轉錄活化因子樣效應核酸酶，一種可用於編輯HLA及/或TCR基因，及/或本文所述之抑制分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β)之人工核酸酶。

藉由使TAL效應子DNA結合結構域融合於DNA裂解結構域來人工

產生TALEN。轉錄活化因子樣作用(TALE)可經工程改造以結合任何所要DNA序列，包括HLA或TCR基因之一部分。藉由將工程改造之TALE與DNA裂解結構域組合，可產生特異性針對任何所要DNA序列(包括HLA或TCR序列)之限制酶。接著此等可引入細胞中，其中其可用於基因組編輯。Boch (2011) *Nature Biotech.* 29: 135-6；及Boch等人, (2009) *Science* 326: 1509-12；Moscou等人, (2009) *Science* 326: 3501。

TALE為黃單胞菌屬細菌分泌之蛋白質。DNA結合結構域含有高度保守之重複33-34個胺基酸序列，第12個及第13個胺基酸除外。此兩個位置高度變化，顯示與特異性核苷酸識別的強相關性。因此其可經工程改造以結合於所要DNA序列。

為產生TALEN，TALE蛋白質融合於核酸酶(N)，其為野生型或突變FokI核酸內切酶。已對FokI作出若干突變以用於TALEN；此等例如提高裂解特異性或活性。Cermak等人, (2011) *Nucl. Acids Res.* 39: e82；Miller等人, (2011) *Nature Biotech.* 29: 143-8；Hockemeyer等人, (2011) *Nature Biotech.* 29: 731-734；Wood等人, (2011) *Science* 333: 307；Doyon等人, (2010) *Nature Methods* 8: 74-79；Szczepek等人, (2007) *Nature Biotech.* 25: 786-793；及Guo等人, (2010) *J. Mol. Biol.* 200: 96。

FokI結構域用作二聚體，需要兩個對標靶基因組中具有適當取向及間隔之位點具有獨特DNA結合結構域之構築體。TALE DNA結合結構域與FokI裂解結構域之間的胺基酸殘基數目以及兩個個別TALEN結合位點之間的鹼基數目似乎皆為實現高活性水準之重要參數。Miller等人, (2011) *Nature Biotech.* 29: 143-8.

可在細胞內部使用HLA或TCR TALEN產生雙股斷裂(DSB)。若修復機制經由非同源端接合不恰當地修復斷裂，則可在斷裂處引入突變。舉例而言，不當修復可引入框移突變。或者，外來DNA可與TALEN一起引入細胞中；視外來DNA序列及染色體序列而定，此過

程可用於校正HLA或TCR基因中之缺陷或將此類缺陷引入wt HLA或TCR基因中，因此降低HLA或TCR表現。

特異性針對HLA或TCR中之序列的TALEN可使用此項技術中已知之任何方法構築，包括多種使用模組組分之方案。Zhang等人, (2011) *Nature Biotech.* 29: 149-53；Geibler等人, (2011) *PLoS ONE* 6: e19509。

抑制HLA及/或TCR之鋅指核酸酶

「ZFN」或「鋅指核酸酶」或「針對HLA及/或TCR之ZFN」或「抑制HLA及/或TCR之ZFN」係指鋅指核酸酶，一種可用於編輯HLA及/或TCR基因，及/或本文所述之抑制分子(例如PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β)之人工核酸酶。

與TALEN一樣，ZFN包含融合於DNA結合結構域之FokI核酸酶結構域(或其衍生物)。在ZFN之情況中，DNA結合結構域包含一或多個鋅指。Carroll等人, (2011) *Genetics Society of America* 188: 773-782；及Kim等人, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 1156-1160。

鋅指為藉由一或多個鋅離子穩定化之小蛋白質結構基元。鋅指可包含例如Cys2His2，且可識別約3-bp序列。具有已知特異性之多個鋅指可組合產生多指多肽，其識別約6、9、12、15或18-bp序列。多種選擇及模組總成技術為用於產生識別特異性序列(包括噬菌體展現)、酵母單雜交系統、細菌單雜交及雙雜交系統及哺乳動物細胞之鋅指(及其組合)。

與TALEN一樣，ZFN必須二聚以裂解DNA。因此，需要一對ZFN

來靶向非回文DNA位點。兩種個別ZFN必須結合DNA之相對股，將其核酸酶適當地隔開。Bitinaite等人, (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 10570-5。

亦與TALEN一樣，ZFN可在DNA中形成雙股斷裂，其在未適當修復時可形成框移突變，導致細胞中之HLA及/或TCR的表現及量降低。ZFN亦可與同源重組一起用於HLA或TCR基因之突變。

特異性針對HLA及/或TCR中之序列的ZFN可使用此項技術中已知之任何方法構築。參見例如Provasi (2011) *Nature Med.* 18: 807-815；Torikai (2013) *Blood* 122: 1341-1349；Cathomen等人, (2008) *Mol. Ther.* 16: 1200-7；Guod等人, (2010) *J. Mol. Biol.* 400: 96；及美國專利公開案2011/0158957；美國專利公開案2012/0060230。

端粒酶表現

雖然不希望受任何特定理論束縛，但在一些實施例中，歸因於T細胞中之端粒縮短，故治療T細胞在患者中具有短期持久性；因此，經端粒酶基因轉染可延長T細胞之端粒且提高患者中T細胞之持久性。參見Carl June,「Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic」, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)。因此，在一個實施例中，免疫效應細胞，例如T細胞，異位表現端粒酶次單元，例如端粒酶之催化次單元，例如TERT，例如hTERT。在一些態樣中，本發明提供一種產生表現CAR之細胞之方法，其包含使細胞與編碼端粒酶次單元，例如端粒酶之催化次單元，例如TERT，例如hTERT之核酸接觸。細胞可與核酸在與編碼CAR之構築體接觸之前、與其同時或之後接觸。

在一個態樣中，本發明提供一種製備免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞)群體之方法。在一個實施例中，該方法包含：提供免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)群體，使該免疫效應細胞群體與編碼CAR

之核酸接觸；以及在允許CAR及端粒酶表現之條件下使該免疫效應細胞群體與編碼端粒酶次單元，例如hTERT之核酸接觸。

在一個實施例中，編碼端粒酶次單元之核酸為DNA。在一個實施例中，編碼端粒酶次單元之核酸包含能夠驅動端粒酶次單元表現之啟動子。

在一個實施例中，hTERT具有如下GenBank蛋白質ID AAC51724.1之胺基酸序列(Meyerson等人，「hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization」 Cell第90卷，第4期，1997年8月22日，第785-795頁)：

MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRRLGPQGWRLVQRGDPAAFRALVA
QCLVCVPWDARPPPAAPSFRQVSCLKELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFALLDGARG
GPPEAFTTSVRSYLPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCALFVLVAPSCA
YQVCGPPLYQLGAATQARPPPHASGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARRR
GGSASRSLPLPKRPRRGAAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEA
TSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQL
RPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNH
AQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSP
WQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSRHNERRFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVR
GCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRL
FFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPI
VNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRAW
RTFVLRVRAQDPPPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQK
AAHGHVRKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFD
VFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGDMENKLFAGIRRDGLLLRL
VDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFPVEDEALGGTAFVQMP
AHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGVLRLK
CHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLLQAYRFHACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISDTA
SLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSLR
TAQTQLSRKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD (SEQ ID NO: 284)

在一個實施例中，hTERT具有與SEQ ID NO: 284之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列。在一個實施例中，hTERT具有SEQ ID NO: 284之序列。在一個實施例中，hTERT在N端、C端或兩端包含缺失(例如不超過5、10、15、20或30個胺基酸)。在一個實施例中，hTERT在N端、C端或兩端包含轉殖基因胺基酸序列(例如不超過5、10、15、20個或30個胺基酸)。

在一個實施例中，hTERT藉由Genbank寄存編號AF018167之核酸序列編碼(Meyerson等人，「hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization」 Cell第90卷，第4期，1997年8月22日，第785-795頁)：

1 caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc
61 cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc
121 tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcctgg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg
181 gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgcgtg ccctgggacg
241 cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg

301 cccgagtgct gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg
361 cgctgctgga cggggcccgc gggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct
421 acctgcccaa cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc
481 gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg
541 tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca
601 ctcaggcccg gccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg
661 cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga
721 ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg
781 ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga
841 cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tggtgtcacc tgccagaccc gccgaagaag
901 ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggccgcc
961 agcaccacgc gggccccca tccacatcgc ggccaccacg tccctgggac acgccttgtc
1021 ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc
1081 ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg
1141 agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tcccccgcagg ttgccccgcc
1201 tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc
1261 agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag
1321 cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg
1381 acacagaccc ccgtcgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt
1441 acggcttcgt gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc
1501 acaacgaacg ccgcttcctc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca
1561 agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgcgct tggctgcgca
1621 ggagcccagg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg
1681 ccaagttcct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt
1741 atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctcttttt ctaccggaag agtgtctgga
1801 gcaagttgca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt
1861 cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggcccgc cctgctgacg tccagactcc
1921 gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag
1981 ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt
2041 tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctgggcgcc tctgtgctgg
2101 gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gcccaggacc
2161 cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatccccc

2221 aggacaggct cacggaggtc atcgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgcgtgc
2281 gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgccc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc
2341 acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg
2401 agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctcctccctg aatgaggcca
2461 gcagtggcct cttcgacgtc ttcctacgct tcatgtgcca ccacgccgtg cgcatcaggg
2521 gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggctc catcctctcc acgctgctct
2581 gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc
2641 tgctcctgcg tttggtggat gatttcttgt tggtgacacc tcacctcacc cacgcgaaaa
2701 ccttcctcag gaccctggtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgcgtggtg aacttgcgga
2761 agacagtggt gaacttccct gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga
2821 tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccgg accctggagg
2881 tgcagagcga ctactccagc tatgcccgga cctccatcag agccagtctc accttcaacc
2941 gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtcttg cggctgaagt
3001 gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacatct
3061 acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatttc
3121 atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tcctgcgcgt catctctgac acggcctccc
3181 tctgctactc catcctgaaa gccaagaacg cagggatgtc gctgggggcc aagggcgccg
3241 ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc
3301 tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc
3361 agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgccct ggaggccgca gccaacccgg
3421 cactgccctc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgcccac agccaggccg
3481 agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggcggc
3541 ccacacccag gcccgcaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct
3601 gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc
3661 tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc
3721 agggccagct tttcctcacc aggagcccgg cttccactcc ccacatagga atagtccatc
3781 cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgccctcctt tgccttccac ccccaccatc
3841 caggtggaga ccctgagaag gaccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt
3901 gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg
3961 ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa
4021 aaaaaaa (SEQ ID NO: 285)

在一個實施例中，hTERT藉由序列與SEQ ID NO: 285之序列至少80%、85%、90%、95%、96、97%、98%或99%一致之核酸編碼。在一個實施例中，hTERT藉由SEQ ID NO: 285之核酸編碼。

T細胞之活化及擴增

T細胞一般可使用如以下中所述之方法活化及擴增，例如美國專利 6,352,694 ； 6,534,055 ； 6,905,680 ； 6,692,964 ； 5,858,358 ； 6,887,466 ； 6,905,681 ； 7,144,575 ； 7,067,318 ； 7,172,869 ； 7,232,566 ； 7,175,843 ； 5,883,223 ； 6,905,874 ； 6,797,514 ； 6,867,041；及美國專利申請公開案第20060121005號。

一般而言，本發明之T細胞可藉由與附接有刺激CD3/TCR複合物相關信號之藥劑以及刺激T細胞表面上之共同刺激分子的配位體之表面接觸來擴增。詳言之，T細胞群體可如本文所述刺激，諸如藉由與抗-CD3抗體或其抗原結合片段，或固定於表面上之抗-CD2抗體接觸，或藉由與蛋白激酶C活化因子(例如苔蘚蟲素)以及鈣離子載體接觸。為共同刺激T細胞表面上之輔助分子，使用結合輔助分子之配位體。舉例而言，T細胞群體可與抗-CD3抗體及抗-CD28抗體在適於刺激T細胞增殖之條件下接觸。為刺激CD4+ T細胞或CD8+ T細胞之增殖，可使用抗-CD3抗體及抗-CD28抗體。抗-CD28抗體之實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besançon, France)，可如此項技術中通常已知之其他方法一樣使用(Berg等人, Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998 ； Haanen等人, J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999 ； Garland等人, J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

在某些態樣中，針對T細胞之主要刺激信號及共同刺激信號可藉由不同方案提供。舉例而言，提供各信號之藥劑可在溶液中或偶合至表面。當偶合至表面時，藥劑可偶合至同一表面(亦即「順」形式)或不同表面(亦即「反」形式)。或者，一種藥劑可偶合至表面且另一藥劑在溶液中。在一個態樣中，提供共同刺激信號之藥劑結合於細胞表面且提供主要活化信號之藥劑在溶液中或偶合至表面。在某些態樣中，兩種藥劑皆可在溶液中。在一個態樣中，該等藥劑可為可溶性形

式，接著交聯至表面(諸如表現Fc受體之細胞或抗體或將結合於該等藥劑之其他結合劑)。就此而言，關於人工抗原呈現細胞(aAPC)參見例如美國專利申請公開案第20040101519號及第20060034810號，其預期在本發明中用於活化及擴增T細胞。

在一個態樣中，兩種藥劑固定於珠粒上(同一珠粒，亦即「順」；或不同珠粒，亦即「反」)。舉例而言，提供主要活化信號之藥劑為抗-CD3抗體或其抗原結合片段且提供共同刺激信號之藥劑為抗-CD28抗體或其抗原結合片段；且兩種藥劑以等效分子量共同固定於同一珠粒。在一個態樣中，使用1:1比率之結合於珠粒之各抗體用於CD4+ T細胞擴增及T細胞生長。在本發明之某些態樣中，使用一定比率之結合於珠粒之抗CD3:CD28抗體，使得T細胞擴增相較於使用1:1比率觀測到的擴增增加。在一個特定態樣中，相較於使用1:1比率觀測到的擴增，觀測到自約1倍至約3倍之增加。在一個態樣中，結合於珠粒之CD3:CD28抗體之比率在100:1至1:100以及其間之全部整數值範圍內。在本發明之一個態樣中，結合於粒子之抗-CD28抗體比抗-CD3抗體多，亦即CD3:CD28之比率小於一。在本發明之某些態樣中，結合於珠粒的抗CD28抗體比抗CD3抗體之比率大於2:1。在一個特定態樣中，使用1:100 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在一個態樣中，使用1:75 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在另一態樣中，使用1:50 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在一個態樣中，使用1:30 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在一個態樣中，使用1:10 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在一個態樣中，使用1:3 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。在另一態樣中，使用3:1 CD3:CD28比率的結合於珠粒之抗體。

可使用1:500至500:1及其間之任何整數值的粒子比細胞比率刺激T細胞或其他標靶細胞。如一般技術者容易瞭解，粒子比細胞之比率

可視相對於標靶細胞之粒徑而定。舉例而言，小尺寸珠粒可僅結合少數細胞，而較大珠粒可結合許多細胞。在某些態樣中，細胞比粒子之比率在1:100至100:1及其間之任何整數值範圍內且在其他態樣中，包含1:9至9:1及其間之任何整數值的比率亦可用於刺激T細胞。引起T細胞刺激的抗-CD3及抗-CD28偶合粒子比T細胞之比率可如上所述變化，然而某些較佳值包括1:100、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1及15:1，其中一個較佳比率為至少1:1粒子比T細胞。在一個態樣中，使用1:1或更小的粒子比細胞之比率。在一個特定態樣中，較佳粒子:細胞比率為1:5。在其他態樣中，粒子比細胞之比率可視刺激天數而變化。舉例而言，在一個態樣中，第一天粒子比細胞之比率為1:1至10:1，且此後每天或每隔一天向細胞添加額外粒子直至10天，最終比率為1:1至1:10 (以添加當天之細胞數計)。在一個特定態樣中，刺激第一天粒子比細胞之比率為1:1且在刺激第三天及第五天調至1:5。在一個態樣中，每天或每隔一天添加粒子直至第一天的最終比率為1:1，且刺激第三天及第五天為1:5。在一個態樣中，刺激第一天粒子比細胞之比率為2:1且刺激第三天及第五天調至1:10。在一個態樣中，每天或每隔一天添加粒子直至第一天的最終比率為1:1，且刺激第三天及第五天為1:10。熟習此項技術者將瞭解多種其他比率可適用於本發明。詳言之，比率將視粒徑以及細胞尺寸及類型而變化。在一個態樣中，第一天使用之最典型比率為約1:1、2:1及3:1。

在本發明之其他態樣中，細胞(諸如T細胞)與經藥劑塗佈之珠粒組合，隨後分離珠粒與細胞，接著培養細胞。在替代態樣中，在培養之前，經藥劑塗佈之珠粒與細胞不分離，而是一起培養。在另一態樣中，珠粒及細胞首先藉由施加力(諸如磁力)集中，導致細胞表面標記

物之接合增加，藉此誘導細胞刺激。

舉例而言，細胞表面蛋白質可藉由使附接有抗-CD3及抗-CD28之順磁性珠粒(3×28珠粒)與T細胞接觸而接合。在一個態樣中，在例如PBS的緩衝液(不具有二價陽離子，諸如鈣及鎂)中組合細胞(例如10^4至10^9個T細胞)及珠粒(例如1:1比率之DYNABEADS® M-450 CD3/CD28順磁性珠粒)。此外，一般技術者容易瞭解可使用之任何細胞濃度。舉例而言，樣品中的標靶細胞可能極少且僅占樣品0.01%，或全部樣品(亦即100%)可包含相關標靶細胞。因此，任何細胞數目均在本發明之情形中。在某些態樣中，可能需要顯著降低粒子與細胞混合在一起的體積(亦即提高細胞濃度)以確保細胞與粒子最大程度地接觸。舉例而言，在一個態樣中，使用約10,000,000,000個細胞/毫升、9,000,000,000個細胞/毫升、8,000,000,000個細胞/毫升、7,000,000,000個細胞/毫升、6,000,000,000個細胞/毫升、5,000,000,000個細胞/毫升或2,000,000,000個細胞/毫升之濃度。在一個態樣中，使用大於100,000,000個細胞/毫升。在另一態樣中，使用10,000,000、15,000,000、20,000,000、25,000,000、30,000,000、35,000,000、40,000,000、45,000,000或50,000,000個細胞/毫升。在另一態樣中，使用75,000,000、80,000,000、85,000,000、90,000,000、95,000,000或100,000,000個細胞/毫升之濃度。在其他態樣中，可使用125,000,000或150,000,000個細胞/毫升之濃度。使用高濃度可引起增加之細胞產量、細胞活化及細胞擴增。此外，使用高細胞濃度允許更有效地捕捉可能弱表現相關標靶抗原之細胞，諸如CD28陰性T細胞。此類細胞群體可具有治療價值且在某些態樣中將需要獲得。舉例而言，使用高濃度細胞允許更有效地選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

在一個實施例中，經編碼CAR，例如本文所述之CAR之核酸轉導之細胞例如藉由本文所述之方法擴增。在一個實施例中，細胞培養擴

增若干小時(例如約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、18、21小時)至約14天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天)之時間段。在一個實施例中，細胞擴增4至9天之時間段。在一個實施例中，細胞擴增8天或更少，例如7、6或5天之時間段。在一個實施例中，細胞，例如本文所述之BCMA CAR細胞，培養擴增5天，且所得細胞比在相同培養條件下培養擴增9天之相同細胞有效。效能可例如藉由各種T細胞功能，例如增殖、標靶細胞殺死、細胞因子產生、活化、遷移或其組合來界定。在一個實施例中，擴增5天之細胞，例如本文所述之BCMA CAR細胞展示與在相同培養條件下培養擴增9天之相同細胞相比，在抗原刺激時細胞加倍至少一、二、三或四倍。在一個實施例中，細胞，例如表現本文所述之BCMA CAR之細胞，培養擴增5天，且所得細胞展現與在相同培養條件下培養擴增9天之相同細胞相比，促炎性細胞因子產生，例如IFN-γ及/或GM-CSF含量更高。在一個實施例中，擴增5天之細胞，例如本文所述之BCMA CAR細胞，展示與在相同培養條件下培養擴增9天之相同細胞相比，促炎性細胞因子產生，例如IFN-γ及/或GM-CSF含量增加至少一、二、三、四、五、十倍或更多倍(以pg/ml計)。

在本發明之一個態樣中，可培養混合物若干小時(約3小時)至約14天或其間之任何小時整數值。在一個態樣中，混合物可培養21天。在本發明之一個態樣中，珠粒及T細胞一起培養約八天。在一個態樣中，珠粒與T細胞一起培養2-3天。亦可能需要若干刺激循環使得T細胞培養時間可為60天或更長。適於T細胞培養之條件包括可含有增殖及活力必需之因素的適當培養基(例如最基本培養基或RPMI培養基1640或X-vivo 15 (Lonza))，包括血清(例如胎牛血清或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGFβ及TNF-α或熟習此項技術者已知用於細胞生長之任

何其他添加劑。用於細胞生長之其他添加劑包括(但不限於)界面活性劑、人血漿蛋白粉及還原劑，諸如N-乙醯基-半胱胺酸及2-巰基乙醇。培養基可包括RPMI 1640、AIM-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo 15及X-Vivo 20、Optimizer，添加有胺基酸、丙酮酸鈉及維生素，無血清或補充有適量血清(或血漿)或限定激素組，及/或足夠T細胞生長及擴增之量的細胞因子。抗生素(例如青黴素及鏈黴素)僅包括於實驗培養物中，而不在待輸注至個體之細胞培養物中。標靶細胞保持於支持生長必需之條件下，例如適當溫度(例如37℃)及氛圍(例如空氣加5% CO_2)。

在一個實施例中，細胞在包括一或多種介白素之適當培養基(例如本文所述之培養基)中擴增，使得例如如藉由本文所述之方法，諸如流動式細胞量測術所量測，在14天擴增時間段內，細胞增加至少200倍(例如200倍、250倍、300倍、350倍)。在一個實施例中，細胞在IL-15及/或IL-7 (例如IL-15及IL-7)存在下擴增。

在實施例中，本文所述之方法，例如表現CAR之細胞之製造方法，包含例如使用抗-CD25抗體或其片段或CD25結合配位體IL-2自細胞群體移除T調控細胞，例如CD25+ T細胞。本文中描述自細胞群體移除T調控細胞，例如CD25+ T細胞之方法。在實施例中，該等方法，例如製造方法，進一步包含使細胞群體(例如其中已耗盡T調控細胞，諸如CD25+ T細胞之細胞群體；或已預先接觸抗-CD25抗體、其片段、或CD25結合配位體之細胞群體)與IL-15及/或IL-7接觸。舉例而言，細胞群體(例如已預先接觸抗-CD25抗體、其片段或CD25結合配位體)在IL-15及/或IL-7存在下擴增。

在一些實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，例如離體，使本文所述之表現CAR之細胞與包含介白素-15 (IL-15)多肽、介白素-15受體α (IL-15Ra)多肽或IL-15多肽與IL-15Ra多肽之組合(例如hetIL-15)的

組合物接觸。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，例如離體，使本文所述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽之組合物接觸。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，例如離體，使本文所述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽與IL-15 Ra多肽之組合的組合物接觸。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，例如離體，使本文所述之表現CAR之細胞與包含hetIL-15之組合物接觸。

在一個實施例中，在離體擴增期間使本文所述之表現CAR之細胞與包含hetIL-15之組合物接觸。在一個實施例中，在離體擴增期間使本文所述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽之組合物接觸。在一個實施例中，在離體擴增期間使本文所述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽與IL-15Ra多肽之組合物接觸。在一個實施例中，接觸使得淋巴細胞亞群，例如CD8+ T細胞存活及增殖。

已暴露於不同刺激時間之T細胞可顯示不同特徵。舉例而言，典型血液或球形外周血液單核細胞產物具有大於細胞毒性或抑制T細胞群體(TC、CD8+)的輔助T細胞群體(TH、CD4+)。藉由刺激CD3及CD28受體離體擴增T細胞產生在約第8天至第9天之前主要由TH細胞組成的T細胞群體，而在約第8天至第9天之後，T細胞群體包含日益增大之TC細胞群體。因此，視治療目的而定，向個體輸注主要包含TH細胞的T細胞群體可能有利。類似地，若已分離TC細胞之抗原特異性子集，則宜將在更大程度上擴增此子集。

此外，除CD4及CD8標記物之外，其他表型標記物顯著變化，但大部分在細胞擴增過程期間可再現。因此，此類再現性使得能夠針對特定目的調整活化之T細胞產物。

一旦構築BCMA CAR，則可使用多種分析法來評估分子活性，諸如(但不限於)在抗原刺激後擴增T細胞之能力、在無再刺激存在下支撐T細胞擴增及適當活體外及動物模型中之抗癌活性。下文詳細描

述評估BCMA CAR之作用的分析法。

初級T細胞中CAR表現之西方墨點分析可用於偵測單體及二聚體之存在。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，表現CAR之T細胞($CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之1:1混合物)活體外擴增超過10天，隨後進行細胞溶解且還原條件下SDS-PAGE。藉由西方墨點法，使用TCR-ζ鏈之抗體偵測含有全長TCR-ζ細胞質域及內源性TCR-ζ鏈之CAR。相同T細胞子組用於非還原條件下之SDS-PAGE分析以允許評估共價二聚體形成。

可藉由流動式細胞量測術量測CAR^+ T細胞在抗原刺激後的活體外擴增。舉例而言，將$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之混合物用αCD3/αCD28 aAPC刺激，隨後在待分析之啟動子控制下用表現GFP之慢病毒載體轉導。例示性啟動子包括CMV IE基因、EF-1α、泛素C或磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。在培養第6天藉由流動式細胞量測術評估$CD4^+$及/或$CD8^+$ T細胞子組中之GFP螢光。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。或者，在第0天用αCD3/αCD28塗佈之磁性珠粒刺激$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之混合物，且在第1天使用表現CAR之雙順反子慢病毒載體以及使用2A核糖體跳印序列之eGFP用CAR轉導。在洗滌後，用表現BCMA之細胞，諸如多發性骨髓瘤細胞株或K562-BCMA再刺激培養物。每隔一天向培養物添加100 IU/ml外源性IL-2。藉由流動式細胞量測術使用基於珠粒之計數列舉GFP^+ T細胞。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。

亦可量測在無再刺激存在下的持久CAR^+ T細胞擴增。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在第0天使用αCD3/αCD28塗佈之磁性珠粒刺激且在第1天用指定CAR轉導後，在培養第8天使用Coulter Multisizer III粒子計數器、Nexcelom

Cellometer Vision或Millipore Scepter量測平均T細胞體積(fl)。

動物模型亦可用於量測CART活性。舉例而言，可使用利用人類BCMA特異性CAR^+ T細胞治療免疫缺乏小鼠之原發性人類多發性骨髓瘤的異種移植模型。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。極簡言之，在建立MM之後，將小鼠關於處理組進行隨機化。可將不同數目之BCMA CART細胞注射至負載MM之免疫缺乏小鼠。以每週一次之時間間隔，評估動物之疾病進展及腫瘤負荷。使用時序測試(log-rank test)比較該等組之存活曲線。此外，亦可分析免疫缺乏小鼠中T細胞注射後4週的絕對外周血液$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞數。將小鼠用多發性骨髓瘤細胞注射且3週後用例如藉由編碼連接於eGFP之CAR的雙順反子慢病毒載體，進行工程改造以表現BCMA CAR之T細胞注射。藉由在注射前與模擬轉導之細胞混合，將T細胞相對於45-50%輸入GFP^+ T細胞校正，且藉由流動式細胞量測術證實。以1週之時間間隔評估動物之白血病。使用時序測試比較CAR^+ T細胞組之存活曲線。

先前已描述細胞增殖及細胞因子產生之評估，例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，藉由在微量滴定盤中混合經洗滌之T細胞與表現BCMA之K562細胞來評估CAR介導之增殖或其他表現BCMA之骨髓瘤細胞在使用前用γ放射線來照射。向具有KT32-BBL細胞之培養物中添加抗-CD3 (純系OKT3)及抗-CD28 (純系9.3)單株抗體以用作刺激T細胞增殖之陽性對照，因此此等信號支撐長期$CD8^+$ T細胞離體擴增。如製造商所述使用CountBright™螢光珠粒(Invitrogen, Carlsbad, CA)及流動式細胞量測術在培養物中列舉T細胞。藉由GFP表現，使用以eGFP-2A連接之表現CAR之慢病毒載體工程改造的T細胞鑑別CAR^+ T細胞。對於未表現GFP之CAR+ T細胞，使用生物素標記之重組BCMA蛋白質及二級抗生素蛋白-PE結合物偵

測CAR+ T細胞。T細胞上之CD4+及$CD8^+$表現亦同時使用特異性單株抗體(BD Biosciences)偵測。根據製造商說明，對使用人類TH1/TH2細胞因子細胞學珠粒陣列套組(BD Biosciences, San Diego, CA)再刺激24小時後收集的上清液進行細胞因子量測。使用FACScalibur流式細胞儀評估螢光，且根據製造商說明分析資料。

可藉由標準51Cr釋放分析法評估細胞毒性。參見例如Milone等人, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在37℃下，在頻繁攪拌下，用51Cr (如NaCrO4，New England Nuclear, Boston, MA)負載標靶細胞(例如表現BCMA之K562細胞株及原發性多發性骨髓瘤細胞)2小時，在完全RPMI中洗滌兩次且接種至微量滴定盤中。在各孔中，在完全RPMI中，混合不同效應細胞:標靶細胞(E:T)比率之效應子T細胞與標靶細胞。亦製備僅含有培養基(自發釋放，SR)或1% triton-X 100清潔劑溶液(總釋放，TR)之額外孔。在37℃下培育4小時後，自各孔收穫上清液。接著使用γ粒子計數器(Packard Instrument Co., Waltham, MA)量測釋放之51Cr。各條件至少重複進行三次，且使用下式計算溶解百分比：溶解% = (ER- SR)/(TR - SR)，其中ER表示各實驗條件釋放之平均51Cr。

成像技術可用於評估腫瘤負載動物模型中CAR之特定運輸及增殖。此類分析已描述於例如Barrett等人, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)中。簡言之，將NOD/SCID/$\gamma c^{-/-}$ (NSG)小鼠或其他免疫缺乏小鼠用多發性骨髓瘤細胞IV注射，接著7天後，用經CAR構築體電穿孔後4小時的BCMA CART細胞注射。將T細胞用慢病毒構築體穩定轉染以表現螢火蟲螢光素酶且針對生物發光，使小鼠成像。或者，多發性骨髓瘤異種移植模型中單次注射CAR^+ T細胞之治療功效及特異性可如下量測：將NSG小鼠用經轉導以穩定表現螢火蟲螢光素酶之多發性骨髓瘤細胞注射，接著數天後單次尾靜脈注射經BCMA

CAR構築體電穿孔之T細胞。在注射後各時間點使動物成像。舉例而言，可產生第5天(治療前2天)及第8天(CAR^+ PBL後24小時)代表性小鼠中螢火蟲螢光素酶陽性腫瘤之光子密度熱圖。

或者，或與本文所揭示之方法組合，揭示用於以下一或多者之方法及組合物：偵測及/或定量表現CAR之細胞(例如活體外或活體內(例如臨床監測))；免疫細胞擴增及/或活化；及/或CAR特異性選擇，其包括CAR配位體之使用。在一個例示性實施例中，CAR配位體為結合於CAR分子，例如結合於CAR之胞外抗原結合結構域之抗體(例如結合於抗原結合結構域之抗體，例如抗個體基因型抗體；或結合於胞外結合結構域之恆定區的抗體)。在其他實施例中，CAR配位體為CAR抗原分子(例如如本文所述之CAR抗原分子)。

在一個態樣中，揭示一種用於偵測及/或定量表現CAR之細胞之方法。舉例而言，CAR配位體可用於在活體外或活體內偵測及/或定量表現CAR之細胞(例如患者中表現CAR之細胞之臨床監測，或患者給藥)。該方法包括：

提供CAR配位體(視情況，標記之CAR配位體，例如包括標籤、珠粒、放射性或螢光標記之CAR配位體)；

獲取表現CAR之細胞(例如獲取含有表現CAR之細胞之樣品，諸如製造樣品或臨床樣品)；

在發生結合之條件下使表現CAR之細胞與CAR配位體接觸，由此偵測存在之表現CAR之細胞之含量(例如量)。可使用諸如FACS、ELISA及其類似技術之標準技術，偵測表現CAR之細胞與CAR配位體之結合。

在另一個態樣中，揭示一種擴增及/或活化細胞(例如免疫效應細胞)之方法。該方法包括：

提供表現CAR之細胞(例如第一表現CAR之細胞或短暫表現CAR

之細胞)；

在發生免疫細胞擴增及/或增殖之條件下，使該表現CAR之細胞與CAR配位體(例如如本文所述之CAR配位體)接觸，由此產生活化及/或擴增之細胞群體。

在某些實施例中，CAR配位體存在於(例如固定或附接至)受質，例如非天然存在之受質上。在一些實施例中，受質為非細胞受質。非細胞受質可為選自以下之固體支撐物：例如盤(例如微量滴定盤)、膜(例如硝化纖維膜)、基質、晶片或珠粒。在實施例中，CAR配位體存在於受質中(例如受質表面上)。CAR配位體可固定、附接或共價或非共價締合(例如交聯)於受質。在一個實施例中，CAR配位體附接(例如共價附接)至珠粒。在前述實施例中，免疫細胞群體可活體外或離體擴增。該方法可進一步包括例如使用本文所述之任一方法，在CAR分子之配位體存在下培養免疫細胞群體。

在其他實施例中，擴增及/或活化細胞之方法進一步包含添加第二刺激分子，例如CD28。舉例而言，CAR配位體及第二刺激分子可固定至受質，例如一或多個珠粒，由此提供增加之細胞擴增及/或活化。

在又一態樣中，提供一種選擇或富集表現CAR之細胞之方法。該方法包括使表現CAR之細胞與如本文所述之CAR配位體接觸；以及基於CAR配位體之結合選擇細胞。

在其他實施例中，提供一種耗盡、減少及/或殺死表現CAR之細胞之方法。該方法包括使表現CAR之細胞與如本文所述之CAR配位體接觸；以及基於CAR配位體之結合靶向細胞，由此減少表現CAR之細胞之數目及/或殺死表現CAR之細胞。在一個實施例中，CAR配位體偶合至毒性劑(例如毒素或細胞消融藥物)。在另一個實施例中，抗個體基因型抗體可引起效應細胞活性，例如ADCC或ADC活性。

可用於本文所揭示之方法中的例示性抗-CAR抗體描述於例如WO 2014/190273及Jena等人，「Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Specific Monoclonal Antibody to Detect CD19-Specific T cells in Clinical Trials」, PLOS 3月 2013 8:3 e57838 (內容以引用的方式併入)中。在一個實施例中，抗個體基因型抗體分子識別抗-CD19抗體分子，例如抗-CD19 scFv。舉例而言，抗個體基因型抗體分子可與Jena等人, PLOS 2013年3月8:3 e57838中描述之CD19特異性CAR mAb純系第136.20.1號競爭結合；可具有與CD19特異性CAR mAb純系第136.20.1號相同之CDR (例如使用Kabat定義、Chothia定義或Kabat與Chothia定義之組合，VH CDR1、VH CDR2、CH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3中之一或多者，例如全部)；可具有一或多個(例如2個)如CD19特異性CAR mAb純系第136.20.1號之可變區，或可包含CD19特異性CAR mAb純系第136.20.1號。在一些實施例中，抗個體基因型抗體根據Jena等人中所述之方法製備。在另一個實施例中，抗個體基因型抗體分子為WO 2014/190273中所述之抗個體基因型抗體分子。在一些實施例中，抗個體基因型抗體分子具有與WO 2014/190273之抗體分子，諸如136.20.1相同之CDR (例如VH CDR1、VH CDR2、CH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3中之一或多者，例如全部)；可具有一或多個(例如2個) WO 2014/190273之抗體分子之可變區，或可包含WO 2014/190273之抗體分子，諸如136.20.1。在其他實施例中，抗-CAR抗體結合於例如如WO 2014/190273中所述之CAR分子之胞外結合結構域的恆定區。在一些實施例中，抗-CAR抗體結合於CAR分子之胞外結合結構域之恆定區，例如重鏈恆定區(例如CH2-CH3鉸鏈區)或輕鏈恆定區。舉例而言，在一些實施例中，抗-CAR抗體與WO 2014/190273中所述之2D3單株抗體競爭結合，具有與2D3相同之CDR (例如VH CDR1、VH CDR2、CH CDR3、VL CDR1、VL

CDR2及VL CDR3中之一或多者，例如全部)，或具有一或多個(例如2個) 2D3之可變區，或包含如WO 2014/190273中所述之2D3。

在一些態樣及實施例中，例如如2014年7月31日申請之美國第62/031,699號(內容以全文引用的方式併入本文中)中所述，針對特定T細胞子集最佳化本文中之組合物及方法。在一些實施例中，與對照T細胞，例如表現相同構築體之不同類型(例如$CD8^+$或$CD4^+$) T細胞相比，最佳化之T細胞子集顯示增強之持久性。

在一些實施例中，$CD4^+$ T細胞包含本文所述之CAR，該CAR包含適合於(例如針對增強持久性而最佳化) $CD4^+$ T細胞之胞內信號傳導結構域，例如ICOS結構域。在一些實施例中，$CD8^+$ T細胞包含本文所述之CAR，該CAR包含適合於(例如針對增強持久性而最佳化) $CD8^+$ T細胞之胞內信號傳導結構域，例如4-1BB結構域、CD28結構域或除ICOS結構域外之另一共同刺激結構域。在一些實施例中，本文所述之CAR包含本文所述之抗原結合結構域，例如包含靶向BCMA之抗原結合結構域的CAR，例如表1或16之CAR。

在一態樣中，本文描述一種治療個體，例如患有癌症之個體的方法。該方法包括向該個體投與有效量之：

1)包含CAR (CAR^{CD4+})之$CD4^+$ T細胞：

該CAR包含：

抗原結合結構域，例如本文所述之抗原結合結構域，例如靶向BCMA之抗原結合結構域，例如表1或16之抗原結合結構域；

跨膜結構域；以及

胞內信號傳導結構域，例如第一共同刺激結構域，例如ICOS結構域；以及

2)包含CAR (CAR^{CD8+})之$CD8^+$ T細胞，該CAR包含：

抗原結合結構域，例如本文所述之抗原結合結構域，例如靶向

BCMA之抗原結合結構域，例如表1或16之抗原結合結構域；

跨膜結構域；以及

胞內信號傳導結構域，例如第二共同刺激結構域，例如4-1BB結構域、CD28結構域或除ICOS結構域外之另一共同刺激結構域；

其中CAR^{CD4+}與CAR^{CD8+}彼此不同。

視情況，該方法進一步包括投與：

3)包含CAR (第二CAR^{CD8+})之第二CD8+ T細胞，該CAR包含：

抗原結合結構域，例如本文所述之抗原結合結構域，例如特異性結合BCMA之抗原結合結構域，例如表1或16之抗原結合結構域；

跨膜結構域；以及

胞內信號傳導結構域，其中該第二CAR^{CD8+}包含不存在於CAR^{CD8+}上之胞內信號傳導結構域，例如共同刺激信號傳導結構域，且視情況不包含ICOS信號傳導結構域。

包括本文實例章節中所述之分析法以及此項技術中已知之分析法的其他分析法亦可用於評估本發明之BCMA CAR構築體。

治療應用

BCMA相關之疾病及/或病症

在一個態樣中，本發明提供用於治療與BCMA表現相關之疾病的方法。在一個態樣中，本發明提供用於治療其中一部分腫瘤為BCMA陰性且一部分腫瘤為BCMA陽性之疾病的方法。舉例而言，本發明之CAR可用於治療已針對與BCMA表現升高相關之疾病經受治療的個體，其中該已針對BCMA含量升高經受治療之個體顯示與BCMA含量升高相關之疾病。在實施例中，本發明之CAR可用於治療已針對與BCMA表現相關之疾病經受治療的個體，其中該已經受與BCMA表現相關之治療的個體顯示與BCMA表現相關之疾病。

在一個實施例中，本發明提供用於治療其中BCMA在正常細胞與

癌細胞上均表現，但在正常細胞上表現量較低之疾病的方法。在一個實施例中，該方法進一步包含選擇例如如本文所述之分析所測定，以允許BCMA CAR結合及殺死表現BCMA之癌細胞，但殺死少於30%、25%、20%、15%、10%、5%或更低之表現BCMA之正常細胞的親和力結合之本發明CAR。舉例而言，可使用基於Cr51 CTL之殺死分析，諸如流動式細胞量測術。在一個實施例中，BCMA CAR具有對標靶抗原具有10^{-4} M至10^{-8} M，例如10^{-5} M至10^{-7} M，例如10^{-6} M或10^{-7} M之結合親和力KD的抗原結合結構域。在一個實施例中，BCMA抗原結合結構域之結合親和力比參考抗體，例如本文所述之抗體少至少五倍數、10倍、20倍、30倍、50倍、100倍或1 000倍。

在一個態樣中，本發明係關於一種載體，其包含可操作地連接於啟動子以在哺乳動物免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)中表現之BCMA CAR。在一個態樣中，本發明提供一種重組免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)，其表現用於治療表現BCMA之腫瘤之BCMA CAR，其中該表現BCMA CAR之重組免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)稱為表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)。在一個態樣中，本發明之表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)能夠使腫瘤細胞與在其表面上表現之至少一種本發明之BCMA CAR接觸，使得表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)靶向腫瘤細胞且抑制腫瘤生長。

在一個態樣中，本發明係關於一種抑制表現BCMA之腫瘤細胞之生長的方法，其包含使腫瘤細胞與本發明之表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)接觸，使得表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)回應於抗原而活化且靶向癌細胞，其中抑制腫瘤生長。

在一個態樣中，本發明係關於一種治療個體之癌症的方法。該方法包含向該個體投與本發明之表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)，從而治療個體之癌症。可藉由本發明之表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)治療之癌症的一個實例為與BCMA表現相關之癌症。

本發明包括一種類型之細胞療法，其中免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)經遺傳修飾以表現嵌合抗原受體(CAR)且表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)輸注至有需要之接受者中。輸注之細胞能夠殺死接受者中之腫瘤細胞。不同於抗體療法，CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)能夠在活體內複製，產生可引起持久腫瘤控制之長期持續性。在各種態樣中，向患者投與之細胞(例如T細胞或NK細胞)或其後代在向患者投與該細胞(例如T細胞或NK細胞)後在患者體內保持至少四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、十三個月、十四個月、十五個月、十六個月、十七個月、十八個月、十九個月、二十個月、二十一個月、二十二個月、二十三個月、兩年、三年、四年或五年。

本發明亦包括一種類型之細胞療法，其中免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)例如藉由活體外轉錄之RNA修飾以短暫表現嵌合抗原受體(CAR)且免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)輸注至有需要之接受者中。輸注之細胞能夠殺死接受者中之腫瘤細胞。因此，在各種態樣中，向患者投與之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)在向患者投與免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之後存在不足一個月，例如三週、兩週、一週。

不希望受任何特定理論束縛，CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)引起的抗腫瘤免疫性反應可為主動或被動免疫反應，或

者可歸因於直接免疫反應對比間接免疫反應。在一個態樣中，CAR轉導之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)因應表現BCMA之人類癌細胞而顯示特異性促炎性細胞因子分泌及強效細胞溶解活性，抵抗可溶性BCMA抑制，介導旁觀者殺死效應且介導現有之人類腫瘤消退。舉例而言，在表現BCMA之腫瘤之異質場內的抗原較少之腫瘤細胞可易於經BCMA重導向的免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)間接破壞，該等BCMA重導向的免疫效應細胞先前已對相鄰抗原陽性癌細胞進行反應。

在一個態樣中，本發明之完整人類CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)可為用於哺乳動物離體免疫接種及/或活體內療法的疫苗類型。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

關於離體免疫接種，在向哺乳動物投與細胞之前，活體外進行以下中之至少一者：i)擴增細胞，ii)向細胞中引入編碼CAR之核酸或iii)低溫保存細胞。

離體程序為此項技術中熟知且在下文中更完全論述。簡言之，細胞自哺乳動物(例如人類)分離且使用表現本文揭示之CAR的載體遺傳修飾(亦即活體外轉導或轉染)。向哺乳動物接受者投與CAR修飾之細胞以提供治療益處。哺乳動物接受者可為人類且CAR修飾細胞可關於接受者為自體的。或者，細胞關於接受者可為同種異體、同源或異種的。

用於離體擴增造血幹細胞及祖細胞之程序描述於以引用的方式併入本文中的美國專利第5,199,942號中，且可應用於本發明之細胞。其他適合方法為此項技術中已知，因此本發明不限於離體擴增細胞之任何特定方法。簡言之，T細胞之離體培養及擴增包含：(1)藉由外周血液採集或骨髓外植體自哺乳動物收集CD34+造血幹細胞及祖細胞；及(2)離體擴增此類細胞。除美國專利第5,199,942號中描述之細胞生

長因子之外，諸如flt3-L、IL-1、IL-3及c-套組配位體之其他因子可用於培養及擴增該等細胞。

除在離體免疫接種方面使用基於細胞之疫苗之外，本發明亦提供用於活體內免疫接種以在患者中針對抗原引起免疫反應的組合物及方法。

一般而言，如本文所述活化及擴增之細胞可用於治療及預防免疫功能不全個體中產生的疾病。詳言之，本發明之CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)用於治療與BCMA表現相關的疾病、病症及病狀。在某些態樣中，本發明之細胞用於治療處於產生與BCMA表現相關之疾病、病症及病狀風險中的患者。因此，本發明提供用於治療或預防與BCMA表現相關之疾病、病症及病狀的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的本發明之CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)。

在一個態樣中，本發明之表現CAR之細胞(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)可用於治療增生性疾病，諸如癌症或惡性疾病，或癌變前病狀，諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症。在一個態樣中，癌症為血液癌。血液癌病狀為諸如白血病及惡性淋巴組織增生病狀之影響血液、骨髓及淋巴系統之癌症類型。在一個態樣中，血液癌為白血病或血液病。與BCMA相關之疾病或病症之一個實例為多發性骨髓瘤(亦稱為MM)(參見Claudio等人, *Blood*. 2002, 100(6):2175-86；及Novak等人, *Blood*. 2004, 103(2):689-94)。多發性骨髓瘤亦稱為漿細胞骨髓瘤或卡勒氏病(Kahler's disease)，為一種特徵為異常或惡性血漿B細胞累積在骨髓中之癌症。時常，癌細胞侵入相鄰骨骼，毀壞骨胳結構且引起骨痛及斷裂。骨髓瘤之大部分情況亦涉及副蛋白質(亦稱為M蛋白質或骨髓瘤蛋白質)之產生，該副蛋白質為一種藉由惡性漿細胞之純系增殖而過量產生之異常免疫球蛋白。根

據國際骨髓瘤工作組(International Myeloma Working Group，IMWG)之診斷標準，超過30 g/L之血清副蛋白質含量診斷為多發性骨髓瘤(參見Kyle等人 (2009), Leukemia. 23:3-9)。多發性骨髓瘤之其他症狀或徵象包括減弱之腎功能或腎衰竭、骨骼病變、貧血、高鈣血症及神經症狀。

已藉由國際骨髓瘤工作組建立區分多發性骨髓瘤與其他漿細胞增生性病症之標準(參見Kyle等人(2009), Leukemia. 23:3-9)。必須滿足以下標準全部三者：

- 純系骨髓漿細胞≥10%

- 存在血清及/或泌尿單株蛋白質(除了患有真正非分泌性多發性骨髓瘤之患者中)

- 可歸因於根本漿細胞增生性病症之終末器官破壞之證據，確切而言：

○ 高鈣血症：血清鈣≥11.5 mg/100 ml

○ 腎不足：血清肌酐>1.73 mmol/l

○ 貧血：血色正常、紅血球正常，血紅蛋白值>2 g/100 ml，低於正常下限，或血紅蛋白值<10 g/100 ml

○ 骨骼病變：溶骨性病變、嚴重骨質減少或病理性斷裂。

可藉由本文所述之組合物及方法治療之其他漿細胞增生性病症包括(但不限於)無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。

兩個分期系統用於多發性骨髓瘤之分期：國際分期系統(ISS)(參見Greipp等人(2005), J. Clin. Oncol. 23 (15):3412-3420)及督瑞爾-薩爾

門分期系統(Durie-Salmon Staging system，DSS)(參見Durie等人(1975), Cancer 36 (3): 842-854)。下表中概述該兩個分期系統：

表18

階段	國際分期系統		督瑞爾-薩爾門分期系統	
	標準	中位生存期	標準	中位生存期*
I	β_2M <3.5 mg/l及血清白蛋白≥3.5 g/dL	62個月	以下全部： 血紅蛋白含量>10g/dL 血清鈣，正常或<12 mg/dL 骨骼x射線，正常或僅僅1個漿細胞瘤 低單株蛋白質產生(每24小時IgG <5 g/dL，IgA<3 g/dL，本斯·瓊斯氏蛋白(Bence Jones protein)<4g/dL)	IA：62個月 IB：22個月
II	既非I期亦非III期	44個月	既非I期亦非III期	IIA：58個月 IIB：354個月
III	β_2M ≥5.5 mg/l	29個月	以下一或多者： 血紅蛋白含量<8.5g/dL 血清鈣，正常或>12 mg/dL 晚期溶骨性病變 高單株蛋白質產生(每24小時IgG >7 g/dL，IgA>5 g/dL，本斯·瓊斯氏蛋白>12g/dL)	IIIA：45個月 IIIB：24個月

*督瑞爾-薩爾門分期系統亦包括指明腎功能狀態之子分類。在期數之後添加名稱「A」或「B」，其中「A」指示相對正常之腎功能(血清肌酐值<2.0 mg/dL)，且B指示異常腎功能(血清肌酐值>2.0 mg/dL)。

多發性骨髓瘤及相關疾病之標準治療包括化學療法、幹細胞移植(自體或同種異體)、放射療法及其他藥物療法。常用抗骨髓瘤藥物包括烷基化劑(例如苯達莫司汀(bendamustine)、環磷醯胺及美法侖(melphalan))、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、皮質類固醇(例如地塞米松(dexamethasone)及潑尼松(prednisone))及免疫調節劑(例如沙立度胺(thalidomide)及來那度胺或Revlimid®)或其任何組

合。雙膦酸鹽藥物亦時常與預防骨質流失之標準抗MM治療組合投與。超過65-70歲之患者不大可能為幹細胞移植之人選。在一些情況下，雙重自體幹細胞移植為對第一次移植之反應次佳之小於60歲患者的選擇。本發明之組合物及方法可與任一當前指定用於多發性骨髓瘤之治療組合投與。

與BCMA相關之疾病或病症之另一實例為霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤(參見Chiu等人, *Blood*. 2007, 109(2):729-39；He等人, *J Immunol*. 2004, 172(5):3268-79)。

霍奇金氏淋巴瘤(HL)亦稱為霍奇金氏病，為一種起源於白血球或淋巴細胞之淋巴系統癌症。構成淋巴瘤之異常細胞稱為里德-斯德伯格氏細胞(Reed-Sternberg cell)。在霍奇金氏淋巴瘤中，癌症自一個淋巴結組擴散至另一淋巴結組。霍奇金氏淋巴瘤可基於里德-斯德伯格氏細胞形態及里德-斯德伯格氏細胞周圍之細胞組成(如經由淋巴結生檢測定)細分為四個病理性亞型：結節狀硬化性HL、混合細胞性亞型、富含淋巴細胞或淋巴細胞為主型、淋巴細胞耗盡型。一些霍奇金氏淋巴瘤亦可為結節狀淋巴細胞為主型霍奇金氏淋巴瘤，或可未指定。霍奇金氏淋巴瘤之症狀及徵象包括頸、腋窩或腹股溝中淋巴結之無痛腫脹、發熱、盜汗、重量減輕、疲乏、瘙癢或腹痛。

非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)包含包括除霍奇金氏淋巴瘤外任何種類之淋巴瘤的不同組血液癌。非霍奇金氏淋巴瘤之亞型主要藉由細胞形態、染色體畸變及表面標記物分類。NHL亞型(或NHL相關癌症)包括B細胞淋巴瘤，諸如(但不限於)伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、B細胞慢性淋巴細胞性白血病(B-CLL)、B細胞前淋巴細胞性白血病(B-PLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)(例如血管內大B細胞淋巴瘤及原發性縱隔B細胞淋巴瘤)、濾泡性淋巴瘤(例如濾泡中心淋巴瘤、濾泡小裂解細胞)、毛髮細

胞白血病、高級B細胞淋巴瘤(伯基特氏樣)、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤(例如結外邊緣區B細胞淋巴瘤或黏膜相關之淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤及脾邊緣區B細胞淋巴瘤)、漿細胞瘤/骨髓瘤、前驅B-淋巴母細胞白血病/淋巴瘤(PB-LBL/L)、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、原發性眼內淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)；以及T細胞淋巴瘤，諸如(但不限於)多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、成人T細胞淋巴瘤/白血病(例如和緩性、慢性、急性及淋巴瘤性)、血管中心性淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤(例如蕈樣真菌病、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)等)、結外自然殺手/T細胞淋巴瘤(鼻型)、腸病型腸T細胞淋巴瘤、大顆粒淋巴細胞白血病、前驅T-淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病(T-LBL/L)、T細胞慢性淋巴細胞性白血病/前淋巴細胞性白血病(T-CLL/PLL)及未指定周圍T細胞淋巴瘤。霍奇金氏淋巴瘤之症狀及徵象包括頸、腋窩或腹股溝中淋巴結之無痛腫脹、發熱、盜汗、重量減輕、疲乏、瘙癢、腹痛、咳嗽或胸部疼痛。

霍奇金氏淋巴瘤與非霍奇金氏淋巴瘤之分期相同且係指體內癌細胞之擴散程度。在I期，淋巴瘤細胞在一個淋巴結組中。在II期，淋巴瘤細胞存在於至少兩個淋巴結組中，但兩組在橫隔膜之同一側上，或存在於組織或器官之一部分及在橫隔膜之同一側上靠近該器官之淋巴結中。在III期中，淋巴瘤細胞在橫隔膜兩側上之淋巴結中，或在靠近此等淋巴結組之組織或器官之一部分中或脾中。在IV期中，在至少一個器官或組織之若干部分中發現淋巴瘤細胞，或淋巴瘤細胞在器官中及橫隔膜另一側上之淋巴結中。除羅馬數字分期名稱之外，階段亦可藉由字母A、B、E及S描述，其中A係指不具有症狀之患者，B係指具有症狀之患者，E係指其中在淋巴系統外之組織中發現淋巴瘤之患者，且S係指其中在脾中發現淋巴瘤之患者。

霍奇金氏淋巴瘤通常用放射療法、化學療法或造血幹細胞移植治療。非霍奇金氏淋巴瘤之最常見療法為R-CHOP，其由四種不同化學療法(環磷醯胺、小紅莓(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)及潑尼龍(prenisolone))及利妥昔單抗(rituximab，Rituxan®)組成。其他治療NHL常用之療法包括其他化學治療劑、放射療法、幹細胞移植(自體或同種異體骨髓移植)或生物療法，諸如免疫療法。生物治療劑之其他實例包括(但不限於)利妥昔單抗(Rituxan®)、托西莫單抗(tositumomab，Bexxar®)、依帕珠單抗(epratuzumab，LymphoCide®)及阿侖單抗(alemtuzumab，MabCampath®)。本發明之組合物及方法可與任一當前指定用於霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤之治療組合投與。

BCMA表現亦與亦稱為淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)之瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)相關(參見Elsawa等人，*Blood*. 2006, 107(7):2882-8)。先前認為瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症與多發性骨髓瘤相關，但最近已歸類為非霍奇金氏淋巴瘤之亞型。WM之特徵為不受控之B細胞淋巴細胞增殖，引起貧血且產生過量副蛋白質或免疫球蛋白M(IgM)，該蛋白質使血液變稠且引起黏性過大症候群。WM之其他症狀或徵象包括發熱、盜汗、疲乏、貧血、重量減輕、淋巴結病或脾腫大、視覺模糊、眩暈、鼻出血、牙齦出血、異常瘀青、腎損傷或衰竭、澱粉樣變性或周圍神經病。

WM之標準治療由化學療法特別與利妥昔單抗(Rituxan®)組成。其他化學治療藥物可組合使用，諸如苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環磷醯胺(Neosar®)、氟達拉賓(Fludara®)、克拉屈濱(cladribine，Leustatin®)、長春新鹼及/或沙立度胺。諸如潑尼松之皮質類固醇亦可與化學療法組合投與。在患者整個治療中常常使用血漿去除法或血漿交換以藉由自血液移除副蛋白質來緩解一些症狀。在一些情況下，

幹細胞移植為一些患者之一種選擇。

與BCMA有關之疾病或病症的另一實例為腦癌。確切而言，BCMA之表現已與星形細胞瘤或神經膠母細胞瘤相關聯(參見Deshayes等人，*Oncogene*. 2004, 23(17):3005-12；Pelekanou等人，*PLoS One*. 2013, 8(12):e83250)。星形細胞瘤為由星形膠質細胞產生之腫瘤，星形膠質細胞為大腦中之一種類型神經膠質細胞。神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性膠質母細胞瘤或GBM)為星形細胞瘤之最惡性形式，且視為腦癌之最晚期(IV期)。存在神經膠母細胞瘤之兩種變異體：巨細胞神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤。其他星形細胞瘤包括幼年型毛細胞性星形細胞瘤(JPA)、肌原纖維性星形細胞瘤、多形性黃色星形細胞瘤(PXA)、胚胎發育不良性神經上皮瘤(DNET)及多形性星形細胞瘤(AA)。

與神經膠母細胞瘤或星形細胞瘤相關聯之症狀或徵象包括大腦中壓力增加、頭痛、癲癇發作、記憶喪失、行為變化、身體一側動作或感覺喪失、語言功能障礙、認知受損、視覺受損、噁心、嘔吐及臂或腿無力。

腫瘤之手術移除(或割除)為標準治療以儘可能多地移除神經膠瘤而不損害正常的周圍大腦或對其破壞最小。放射療法及/或化學療法通常在術後使用以抑制及減緩疾病自任何殘餘癌細胞或衛星病變復發。放射療法包括全大腦放射線療法(習知外部光束放射線)、靶向三維適形放射線療法及靶向放射性核素。常用來治療神經膠母細胞瘤之化學治療劑包括替莫唑胺(temozolomide)、吉非替尼(gefitinib)或埃羅替尼(erlotinib)及順鉑(cisplatin)。諸如貝伐單抗(Bevacizumab，Avastin®)之血管生成抑制劑亦常與化學療法及/或放射線療法組合使用。

支持療法亦時常用於減輕神經症狀且提高神經功能，且與本文

所述之任一癌症療法組合投與。主要支持藥劑包括抗驚厥劑及皮質類固醇。因此，本發明之組合物及方法可與治療神經膠母細胞瘤或星形細胞瘤之任一標準或支持治療組合使用。

與BCMA表現相關之非癌症相關疾病及病症亦可藉由本文所揭示之組合物及方法治療。與BCMA表現相關之非癌症相關疾病及病症之實例包括(但不限於)病毒感染；例如HIV、真菌，例如新生隱球菌；大腸急躁症；潰瘍性結腸炎及與黏膜免疫性相關之病症。

本發明之CAR修飾之免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)可單獨投與或作為與稀釋劑及/或其他組分(諸如IL-2或其他細胞因子或細胞群體)組合的醫藥組合物投與。

本發明提供用於治療癌症之組合物及方法。在一個態樣中，癌症為血液癌，包括(但不限於)血液癌為白血病或淋巴瘤。在一個態樣中，本發明之表現CAR之細胞(例如CART細胞或表現CAR之NK細胞)可用於治療癌症及惡性疾病，諸如(但不限於)例如急性白血病，包括(但不限於)例如B細胞急性淋巴性白血病(「BALL」)、T細胞急性淋巴性白血病(「TALL」)、急性淋巴性白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)例如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；其他血液癌或血液科病狀，包括(但不限於)例如B細胞前淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、伯基特氏淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生病狀、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及「白血病前驅症」，白血病前驅症為由骨髓血細胞無效產生(或發育不良)聯合之各種血液病狀；及其類似病症。其他與BCMA表現相關之疾病包括(但

不限於)例如表現BCMA之非典型及/或非經典癌症、惡性疾病、癌變前病狀或增生性疾病。

在實施例中，本文所述之組合物可用於治療包括(但不限於)以下之疾病：漿細胞增生性病症，例如無癥狀骨髓瘤(和緩性多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球血症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。

在實施例中，本文所述之組合物可用於治療包括(但不限於)以下之疾病：癌症，例如本文所述之癌症，例如前列腺癌(例如去勢抵抗性或療法抵抗性前列腺癌，或轉移性前列腺癌)、胰臟癌或肺癌。

本發明亦提供用於抑制表現BCMA之細胞群體增殖或減少表現BCMA之細胞群體的方法，該等方法包含使包含表現BCMA之細胞之細胞群體與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)接觸。在一特定態樣中，本發明提供用於抑制表現BCMA之癌細胞群體增殖或減少表現BCMA之癌細胞群體的方法，該等方法包含使表現BCMA之癌細胞群體與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)接觸。在一個態樣中，本發明提供用於抑制表現BCMA之癌細胞群體增殖或減少表現BCMA之癌細胞群體的方法，該等方法包含使表現BCMA之癌細胞群體與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)接觸。在某些態樣中，本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)使患有多發性骨髓瘤

或另一與表現BCMA之細胞有關之癌症的個體或動物模型中的細胞及/或癌細胞之數量、數目、量或百分比相對於陰性對照減少至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少65%、至少75%、至少85%、至少95%或至少99% 在一個態樣中，個體為人類。

本發明亦提供用於預防、治療及/或管理與表現BCMA之細胞相關之疾病(例如表現BCMA之血液癌或非典型性癌症)的方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)。在一個態樣中，個體為人類。與表現BCMA之細胞相關的病症之非限制性實例包括病毒或真菌感染及與黏膜免疫性相關之病症。

本發明亦提供用於預防、治療及/或管理與表現BCMA之細胞有關之疾病的方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)。在一個態樣中，個體為人類。

本發明提供用於預防與表現BCMA之細胞有關之癌症復發的方法，該等方法包含向有需要之個體投與結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)。在一個態樣中，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之結合於表現BCMA之細胞的本發明之表現抗-BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART細胞或表現BCMA CAR之NK細胞)與有效量之另一療法的組合。

組合療法

本文所述之表現CAR之細胞可與其他已知藥劑及療法組合使用。如本文中所用，「組合」投與意謂在個體受病症折磨之病程期間向個體傳遞兩種(或兩種以上)不同治療，例如在個體經診斷患有病症之後

及在病症治癒或消除或出於其他原因治療停止之前，傳遞兩種或兩種以上治療。在一些實施例中，當開始提供第二治療時，第一治療之提供仍存在以使得投與存在重疊。此在本文中有時係指「同時」或「並行傳遞」。在其他實施例中，一種治療之傳遞在另一治療傳遞開始之前結束。在任一情況之一些實施例中，治療由於組合投與而更有效。舉例而言，相較於在無第一治療存在下投與第二治療所見，第二治療更有效，例如使用較少第二治療即可見同等效果，或第二治療使症狀更大程度減輕，或對於第一治療可見相似情形。在一些實施例中，傳遞使得症狀減輕或與病症有關之其他參數大於在無另一治療存在下用一種治療傳遞所觀測到的參數。兩種治療之作用可部分加合，完全加合或大於加合。傳遞可使得所傳遞之第一治療之作用在傳遞第二治療時仍可偵測。

本文所述之表現CAR之細胞及至少一種額外治療劑可在相同或分開組合物中同時投與或依序投與。對於依序投與，本文所述之表現CAR之細胞可首先投與，且接著投與額外藥劑，或投與順序可顛倒。

CAR療法及/或其他治療劑、程序或儀器治療在病症活躍期期間或在疾病緩解或不太活躍期期間投與。CAR療法可在其他治療之前、與治療同時、在治療之後或在病症緩解期間投與。

當組合投與時，CAR療法及其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部藥劑可以比個別使用，例如呈單一療法使用之各藥劑之量或劑量高、低或與其相同的量或劑量投與。在某些實施例中，CAR療法、其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部藥劑之投與量或劑量比個別使用，例如呈單一療法使用之各藥劑的量或劑量低(例如至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其他實施例中，CAR療法、其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部藥劑引起所需作用(例如治療癌症)之量或劑量比實現相同治療作用所需的個別使用，例如呈單一療法使用

之各藥劑之量或劑量低(例如低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

在其他態樣中，本文所述之表現CAR之細胞與以下組合用於治療方案中：手術、化學療法、放射、免疫抑制劑(諸如環孢靈、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴酚酸酯及FK506)、抗體或其他免疫消融劑(諸如CAMPATH、抗CD3抗體或其他抗體療法)、細胞毒素、氟達拉濱、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228、細胞因子及照射。肽疫苗，諸如Izumoto等人, 2008 J Neurosurg 108:963-971中所述。

在某些情況下，本發明之化合物與其他治療劑組合，諸如其他抗癌劑、抗過敏性劑、抗噁心劑(或抗嘔吐劑)、疼痛舒解劑、細胞保護劑及其組合。

在一個實施例中，本文所述之第一表現CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞，可與第二表現CAR之細胞組合使用。在一個實施例中，第二表現CAR之細胞表現包含不同於由第一表現CAR之細胞表現之CAR中的抗-BCMA結合結構域之不同抗-BMCA結合結構域，例如本文所述之抗-BCMA結合結構域的CAR。在一個實施例中，第二表現CAR之細胞表現包含靶向除BCMA外之抗原(例如CD19、CD20、CS-1、κ輕鏈、CD139、路易斯Y抗原或CD38)之抗原結合結構域的CAR。在一個實施例中，本文所述之第一表現CAR之細胞，例如本文所述之表現BCMA CAR之細胞，與包含CD19 CAR之第二表現CAR之細胞組合使用。在一個實施例中，本文所述之表現BCMA CAR之細胞與表現CD19 CAR之細胞組合使用以治療本文所述之BCMA相關癌症，例如多發性骨髓瘤。在一些實施例中，多發性骨髓瘤為CD19陰性，例如如流動式細胞量測術、RT-PCR或流動式細胞量測術與RT-PCR偵測，例如具有絕大部分(例如至少98%、99%、

99.5%、99.9%或99.95%)具有CD19陰性表現型之贅生性漿細胞。如本文中之實例17中所示，CD19 CAR亦可相當有效針對CD19陰性多發性骨髓瘤。雖然不希望受理論束縛，但CD19 CAR可藉由靶向CD19表現量低於本文所述之分析之偵測閾值的細胞或藉由靶向支持贅生性細胞之非贅生性細胞，作用於贅生性細胞之小但重要之CD19陽性群體。在實施例中，CD19 CAR可移除B細胞，例如B調控B細胞。

舉例而言，在一個實施例中，本文所述之第一表現CAR之細胞，例如表現BCMA CAR之細胞，及本文所述之第二表現CAR之細胞，例如表現CD19 CAR之細胞，製備於相同組合物中且同時投與。在另一個實施例中，本文所述之第一表現CAR之細胞，例如表現BCMA CAR之細胞，及本文所述之第二表現CAR之細胞，例如表現CD19 CAR之細胞，製備於分開組合物中，且分開組合物同時或依序投與。當表現BCMA CAR之細胞及第二表現CAR之細胞製備於分開組合物中時，可首先投與表現BCMA CAR之細胞，且其次可投與第二表現CAR之細胞，或投與次序可顛倒。

在一個實施例中，CD19 CAR為2014年3月15日申請之WO2014/153270 (其以全文引用的方式併入本文中)中所述之CD19 CAR，例如人類化CD19 CAR，或與其至少95%、例如95%-99%一致之序列。在一些實施例中，CD19 CAR構築體為PCT公開案WO2012/079000 (其以全文引用的方式併入本文中)中所提供之CAR19構築體或與其至少95%、例如95%-99%一致之序列。在一個實施例中，抗-CD19結合結構域為WO2012/079000中所述之scFv或與其至少95%、例如95%-99%一致之序列。

在實施例中，第一表現CAR之細胞投與個體，且第二表現CAR之細胞投與個體。在實施例中，第一表現CAR之細胞包含含有CD27共同刺激結構域及CD3ζ (突變或野生型)主要信號傳導結構域之CAR (例

如BCMA或CD19 CAR)。在實施例中，第二表現CAR之細胞包含含有4-1BB共同刺激結構域及CD3ζ (突變或野生型)主要信號傳導結構域之CAR (例如BCMA CAR)。不希望受理論束縛，在實施例中，第一表現CAR之細胞毒性可小於第二表現CAR之細胞，且用於減小腫瘤體積。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞可與化學治療劑組合使用。例示性化學治療劑包括蒽環黴素(例如小紅莓(例如脂質體小紅莓))、長春花生物鹼(例如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine))、烷基化劑(例如環磷醯胺、達卡巴嗪(decarbazine)、美法侖、異環磷醯胺、替莫唑胺)、免疫細胞抗體(例如阿來木單抗(alemtuzamab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、利妥昔單抗、托西莫單抗)、抗代謝產物(包括例如葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑(例如氟達拉濱))、mTOR抑制劑、TNFR糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白質(GITR)促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如阿克拉黴素A、膠毒素或硼替佐米)、免疫調節劑(諸如沙立度胺或沙立度胺衍生物(例如來那度胺))。

一般考慮用於組合療法之化學治療劑包括阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex®)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)(Blenoxane®)、白消安(busulfan)(Myleran®)、白消安注射劑(Busulfex®)、卡培他濱(capecitabine)(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧基-5-氟胞嘧啶核苷、卡鉑(carboplatin)(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome®)、放線菌素d (dactinomycin)(放線菌素D、Cosmegan)、鹽酸道

諾黴素(daunorubicin hydrochloride)(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射劑(DaunoXome®)、地塞米松、多西他賽(docetaxel)(Taxotere®)、鹽酸小紅黴(doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷(etoposide)(Vepesid®)、磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(flutamide)(Eulexin®)、特紮替濱(tezacitibine)、吉西他濱(二氟去氧胞苷)、羥脲(hydroxyurea)(Hydrea®)、伊達比星(Idarubicin)(Idamycin®)、異環磷醯胺(ifosfamide)(IFEX®)、伊立替康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、甲胺喋呤(Folex®)、米托蒽醌(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix)(釔90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、具有卡莫司汀植入物之聚苯丙生20(Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)(Nolvadex®)、替尼泊甙(teniposide)(Vumon®)、6-硫代鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用鹽酸拓朴替康(Hycamptin®)、長春鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春瑞賓(Navelbine®)。

尤其受關注之與本發明之化合物組合的抗癌劑包括：蒽環黴素；烷基化劑；抗代謝物；抑制鈣依賴性磷酸酶鈣調神經磷酸酶或p70S6激酶FK506或抑制p70S6激酶之藥物；mTOR抑制劑；免疫調節劑；蒽環黴素；長春花生物鹼；蛋白酶體抑制劑；GITR促效劑；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；CDK4激酶抑制劑；BTK抑制劑；MKN激酶抑制劑；DGK激酶抑制劑；或溶瘤病毒。

例示性烷基化劑包括(但不限於)氮芥、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard®、

Chlorethaminacil® 、 Demethyldopan® 、 Desmethyldopan® 、 Haemanthamine® 、 Nordopan® 、 Uracil nitrogen mustard® 、 Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、Uramustine®)、雙氯乙基甲胺(Mustargen®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、異環磷醯胺(Mitoxana®)、美法侖(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、哌泊溴烷(Amedel®、Vercyte®)、曲他胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三伸乙基硫代磷胺、替莫唑胺(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、洛莫司汀(lomustine)(CeeNU®)、鏈脲菌素(streptozocin)(Zanosar®)及達卡巴嗪(DTIC-Dome®)。額外例示性烷基化劑包括(但不限於)奧沙利鉑(Oxaliplatin)(Eloxatin®)；替莫唑胺(Temodar®及Temodal®)；放線菌素d (亦稱為放線菌素-D，Cosmegen®)；美法侖(亦稱為L-PAM、L-溶肉瘤素及苯丙胺酸氮芥、Alkeran®)；六甲蜜胺(亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；卡莫司汀(BiCNU®)；苯達莫司汀(Bendamustine)(Treanda®)；白消安(Busulfex®及Myleran®)；卡鉑(Paraplatin®)；洛莫司汀(Lomustine)(亦稱為CCNU、CeeNU®)；順鉑(亦稱為CDDP、Platinol®及Platinol®-AQ)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環磷醯胺(Cytoxan®及Neosar®)；達卡巴嗪(亦稱為DTIC、DIC及咪唑羧醯胺、DTIC-Dome®)；六甲蜜胺(Altretamine)(亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；異環磷醯胺(Ifex®)；普萊德莫司汀(Prednumustine)；丙卡巴肼(Procarbazine) (Matulane®)；氮芥(Mechlorethamine)(亦稱為氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)及甲氯乙胺鹽酸鹽，Mustargen®)；鏈脲菌素(Streptozocin)(Zanosar®)；噻替派(亦稱為硫代磷醯胺、TESPA及TSPA、Thioplex®)；環磷醯胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；及苯

達莫司汀HCl (Treanda®)。

例示性mTOR抑制劑包括例如坦羅莫司；地磷莫司(ridaforolimus)(前稱為地非洛莫司(deferolimus)、二甲基亞膦酸(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23, 29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]六(三十烷)-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基酯，亦稱為AP23573及MK8669，且描述於PCT公開案第WO 03/064383號中)；依維莫司(Afinitor®或RAD001)；雷帕黴素(AY22989、Sirolimus®)；司馬匹莫德(simapimod) (CAS 164301-51-3)；埃西莫司(emsirolimus)、(5-{2,4-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基))甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502，CAS 1013101-36-4)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1-苯并哌喃-2-基)嗎啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯基甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-(SEQ ID NO: 383)，內鹽(SF1126，CAS 936487-67-1)及XL765。

例示性免疫調節劑包括例如阿夫妥珠單抗(afutuzumab)(獲自Roche®)；派非格司亭(pegfilgrastim)(Neulasta®)；來那度胺(CC-5013，Revlimid®)；沙立度胺(Thalomid®)；艾可米得(actimid)(CC4047)；及IRX-2(包括介白素1、介白素2及干擾素γ之人類細胞因子混合物，CAS 951209-71-5，獲自IRX療法)。

例示性蒽環黴素包括例如小紅莓(Adriamycin®及Rubex®)；博萊黴素(lenoxane®)；道諾黴素(鹽酸道諾黴素、柔紅黴素及鹽酸紅比黴素，Cerubidine®)；道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體，DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD，Novantrone®)；表柔比星

(Ellence™)；伊達比星(Idamycin®、IdamycinPFS®)；絲裂黴素C(Mutamycin®)；格爾德黴素(geldanamycin)；除莠黴素(herbimycin)；拉維黴素(ravidomycin)；及去乙醯基拉維黴素(desacetylravidomycin)。

例示性長春花生物鹼包括例如酒石酸長春瑞濱(Navelbine®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春地辛(Eldisine®)；長春鹼(亦稱為硫酸長春鹼、長春花鹼(vincaleukoblastine)及VLB，Alkaban-AQ®及Velban®)；及長春瑞濱(Navelbine®)。

例示性蛋白酶體抑制劑包括硼替佐米(Velcade®)；卡非唑米(PX-171-007，(*S*)-4-甲基-*N*-((*S*)-1-(((S)-4-甲基-1-((*R*)-2-甲基環氧乙烷-2-基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-2-((*S*)-2-(2-嗎啉基乙醯胺基)-4-苯基丁醯胺基)-戊醯胺)；馬瑞唑米(marizomib)(NPI-0052)；檸檬酸依薩唑米(ixazomib)(MLN-9708)；迪蘭唑米(delanzomib)(CEP-18770)；及*O*-甲基-*N*-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-絲胺醯基-*O*-甲基-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-甲基-2-環氧乙烷基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-L-絲胺醯胺(ONX-0912)。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與氟達拉賓、環磷醯胺及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗(FCR)組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL。舉例而言，個體在染色體17之短臂中具有缺失(del(17p)，例如白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具有del(17p)。在實施例中，個體包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在其他實施例中，個體不包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在實施例中，氟達拉賓以約10-50 mg/m^2 (例如約10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。在實

施例中，環磷醯胺以約200-300 mg/m^2 (例如約200-225、225-250、250-275或275-300 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。在實施例中，利妥昔單抗以約400-600 mg/m^2 (例如400-450、450-500、500-550或550-600 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與苯達莫司汀及利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL。舉例而言，個體在染色體17之短臂中具有缺失(del(17p)，例如白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具有del(17p)。在實施例中，個體包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在其他實施例中，個體不包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在實施例中，苯達莫司汀以約70-110 mg/m^2 (例如70-80、80-90、90-100或100-110 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。在實施例中，利妥昔單抗以約400-600 mg/m^2 (例如400-450、450-500、500-550或550-600 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及/或皮質類固醇(例如潑尼松)組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松(R-CHOP)組合投與個體。在實施例中，個體患有瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在實施例中，個體患有體積不大之侷限期DLBCL (例如包含尺寸/直徑小於7 cm之腫瘤)。在實施例中，個體用放射線與R-CHOP組合治療。舉例而言，向個體投與R-CHOP (例如1-6個週期，例如1、2、3、4、5或6個R-CHOP週期)，接著為放射線。在一些情況下，在放射線後向個體投與R-CHOP (例如1-6個週期，例如1、2、3、4、5或6個R-CHOP週期)。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與依託泊苷、潑尼松、長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實

施例中，本文所述之表現CAR之細胞與依託泊苷、潑尼松、長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓及利妥昔單抗(EPOCH-R)組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與劑量調整之EPOCH-R (DA-EPOCH-R)組合投與個體。在實施例中，個體患有B細胞淋巴瘤，例如Myc重排之侵襲性B細胞淋巴瘤。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與利妥昔單抗及/或來那度胺組合投與個體。來那度胺((*RS*)-3-(4-胺基-1-側氧基1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮)為一種免疫調節劑。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與利妥昔單抗及來那度胺組合投與個體。在實施例中，個體患有濾泡性淋巴瘤(FL)或套細胞淋巴瘤(MCL)。在實施例中，個體患有FL且先前未用癌症療法治療。在實施例中，來那度胺以約10-20 mg (例如10-15或15-20 mg)之劑量，例如每日投與。在實施例中，利妥昔單抗以約350-550 mg/m^2 (例如350-375、375-400、400-425、425-450、450-475或475-500 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與貝倫妥單抗(brentuximab)組合投與個體。貝倫妥單抗為抗-CD30抗體與單甲基奧瑞他汀E之抗體-藥物結合物。在實施例中，個體患有霍奇金氏淋巴瘤(HL)，例如復發性或難治性HL。在實施例中，個體包含CD30+ HL。在實施例中，個體已進行自體幹細胞移植(ASCT)。在實施例中，個體尚未進行ASCT。在實施例中，貝倫妥單抗以約1-3 mg/kg (例如約1-1.5、1.5-2、2-2.5或2.5-3 mg/kg)之劑量，例如經靜脈內，例如每3週投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與貝倫妥單抗及達卡巴嗪組合或與貝倫妥單抗及苯達莫司汀組合投與個體。達卡巴嗪為一種烷基化劑，化學名稱為5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)咪唑-4-甲醯胺。苯

達莫司汀為一種烷基化劑，化學名稱為4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-1-甲基苯并咪唑-2-基]丁酸。在實施例中，個體患有霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在實施例中，個體先前未用癌症療法治療。在實施例中，個體至少60歲，例如60、65、70、75、80、85或更老。在實施例中，達卡巴嗪以約300-450 mg/m^2 (例如約300-325、325-350、350-375、375-400、400-425或425-450 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。在實施例中，苯達莫司汀以約75-125 mg/m^2 (例如75-100或100-125 mg/m^2，例如約90 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。在實施例中，貝倫妥單抗以約1-3 mg/kg (例如約1-1.5、1.5-2、2-2.5或2.5-3 mg/kg)之劑量，例如經靜脈內，例如每3週投與。

在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與CD20抑制劑，例如抗-CD20抗體(例如抗-CD20單特異性抗體或雙特異性抗體)或其片段組合投與個體。例示性抗-CD20抗體包括(但不限於)利妥昔單抗、奧伐木單抗、奧克珠單抗、維托珠單抗、歐比托珠單抗、TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)及Pro131921 (Genentech)。參見例如Lim等人 Haematologica. 95.1(2010):135-43。

在一些實施例中，抗-CD20抗體包含利妥昔單抗。利妥昔單抗為結合於CD20且造成表現CD20之細胞進行細胞溶解的嵌合小鼠/人類單株抗體IgG1κ，例如如www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf中所述。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL或SLL。

在一些實施例中，利妥昔單抗經靜脈內，例如呈靜脈內輸液形式投與。舉例而言，各輸液提供約500-2000 mg (例如約500-550、550-600、600-650、650-700、700-750、750-800、800-850、850-900、900-950、950-1000、1000-1100、1100-1200、1200-1300、1300-1400、1400-1500、1500-1600、1600-1700、1700-1800、1800-1900或

1900-2000 mg)利妥昔單抗。在一些實施例中，利妥昔單抗以150 mg/m^{2}至750 mg/m^2，例如約150-175 mg/m^2、175-200 mg/m^2、200-225 mg/m^2、225-250 mg/m^2、250-300 mg/m^2、300-325 mg/m^2、325-350 mg/m^2、350-375 mg/m^2、375-400 mg/m^2、400-425 mg/m^2、425-450 mg/m^2、450-475 mg/m^2、475-500 mg/m^2、500-525 mg/m^2、525-550 mg/m^2、550-575 mg/m^2、575-600 mg/m^2、600-625 mg/m^2、625-650 mg/m^2、650-675 mg/m^{2}或675-700 mg/m^{2}之劑量投與，其中m^{2}指示個體之體表面積。在一些實施例中，利妥昔單抗以至少4天，例如4、7、14、21、28、35天或更多天之給藥時間間隔投與。舉例而言，利妥昔單抗以至少0.5週，例如0.5、1、2、3、4、5、6、7、8週或更多週之給藥時間間隔投與。在一些實施例中，利妥昔單抗以本文所述之劑量及給藥時間間隔投與一段時間，例如至少2週，例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週或更多週。舉例而言，利妥昔單抗以本文所述之劑量及給藥時間間隔投與，每一治療循環總共至少4劑(例如每一治療週期至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或更多劑)。

在一些實施例中，抗-CD20抗體包含奧伐木單抗。奧伐木單抗為分子量為約149 kDa之抗-CD20 IgG1κ人類單株抗體。舉例而言，使用轉殖基因小鼠及融合瘤技術產生奧伐木單抗，且自重組鼠類細胞株(NS0)表現及純化。參見例如www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125326lbl.pdf；臨床試驗標識號NCT01363128、NCT01515176、NCT01626352及NCT01397591。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與奧伐木單抗組合投與個體。在實施例中，個體患有CLL或SLL。

在一些實施例中，奧伐木單抗呈靜脈內輸液形式投與。舉例而言，各輸液提供約150-3000 mg (例如約150-200、200-250、250-300、

300-350、350-400、400-450、450-500、500-550、550-600、600-650、650-700、700-750、750-800、800-850、850-900、900-950、950-1000、1000-1200、1200-1400、1400-1600、1600-1800、1800-2000、2000-2200、2200-2400、2400-2600、2600-2800或2800-3000 mg)奧伐木單抗。在實施例中，奧伐木單抗以約300 mg之起始劑量，接著2000 mg投與，例如約11劑，例如24週。在一些實施例中，奧伐木單抗以至少4天，例如4、7、14、21、28、35天或更多天之給藥時間間隔投與。舉例而言，奧伐木單抗以至少1週，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、26、28、20、22、24、26、28、30週或更多週之給藥時間間隔投與。在一些實施例中，奧伐木單抗以本文所述之劑量及給藥時間間隔投與一段時間，例如至少1週，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、40、50、60週或更多週，或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或更多個月，或1、2、3、4、5年或更多年。舉例而言，奧伐木單抗以本文所述之劑量及給藥時間間隔投與，每一治療週期總共至少2劑(例如每一治療週期至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20或更多劑)。

在一些情況下，抗-CD20抗體包含奧克珠單抗。奧克珠單抗為一種人類化抗-CD20單株抗體，例如如臨床試驗標識號NCT00077870、NCT01412333、NCT00779220、NCT00673920、NCT01194570及Kappos等人Lancet. 19.378(2011):1779-87中所述。

在一些情況下，抗-CD20抗體包含維托珠單抗。維托珠單抗為一種針對CD20之人類化單株抗體。參見例如臨床試驗標識號NCT00547066、NCT00546793、NCT01101581及Goldenberg等人Leuk Lymphoma. 51(5)(2010):747-55。

在一些情況下，抗-CD20抗體包含GA101。GA101 (亦稱為歐比托珠單抗或RO5072759)為一種人類化及經糖基工程改造之抗-CD20單株抗體。參見例如Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs. 10.6(2009):588-96；臨床試驗標識號：NCT01995669、NCT01889797、NCT02229422及NCT01414205；以及www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf。

在一些情況下，抗-CD20抗體包含AME-133v。AME-133v (亦稱為LY2469298或奧卡拉珠單抗)為一種針對CD20之人類化IgG1單株抗體，與利妥昔單抗相比，其對FcγRIIIa受體之親和力增加且抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性增強。參見例如Robak等人 BioDrugs 25.1(2011):13-25；及Forero-Torres等人 Clin Cancer Res. 18.5(2012):1395-403。

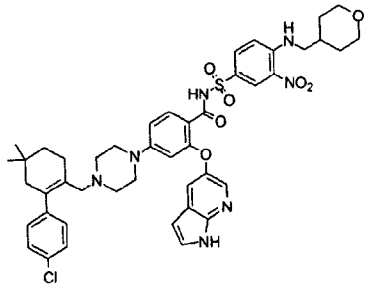
在一些情況下，抗-CD20抗體包含PRO131921。PRO131921為一種人類化抗-CD20單株抗體，其經工程改造以與利妥昔單抗相比，更好地結合於FcγRIIIa且ADCC增強。參見例如Robak等人 BioDrugs 25.1(2011):13-25；及Casulo等人 Clin Immunol. 154.1(2014):37-46；以及臨床試驗標識號NCT00452127。

在一些情況下，抗-CD20抗體包含TRU-015。TRU-015為一種來源於針對CD20之抗體的結構域之抗-CD20融合蛋白。雖然TRU-015小於單株抗體，但保留Fc介導之效應功能。參見例如Robak等人 BioDrugs 25.1(2011):13-25。TRU-015含有連接於人類IgG1鉸鏈、CH2及CH3結構域，但缺乏CH1及CL結構域之抗-CD20單鏈可變片段(scFv)。

在一些實施例中，本文所述之抗-CD20抗體結合或以其他方式結合於治療劑，例如化學治療劑(例如賽特杉、氟達拉賓、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、去甲基化劑、肽疫苗、抗腫瘤抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、烷基化劑、抗微管或抗有絲分裂劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或

抗嘔吐劑)、疼痛舒解劑或本文所述之細胞保護劑。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與B細胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制劑(例如維托拉斯(venetoclax)，亦稱為ABT-199或GDC-0199)及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與維托拉斯及利妥昔單抗組合投與個體。維托拉斯為抑制抗細胞凋亡蛋白質BCL-2之小分子。以下展示維托拉斯之結構(4-(4-{[2-(4-氯苯基))-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-({3-硝基-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺)。



在實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有復發性CLL，例如個體先前已投與癌症療法。在實施例中，維托拉斯以約15-600 mg (例如15-20、20-50、50-75、75-100、100-200、200-300、300-400、400-500或500-600 mg)之劑量，例如每日投與。在實施例中，利妥昔單抗以約350-550 mg/m^2 (例如350-375、375-400、400-425、425-450、450-475或475-500 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內，例如每月投與。

不受理論束縛，咸信在一些癌症中，B細胞(例如B調控細胞)可抑制T細胞。此外，咸信奧沙利鉑與B細胞耗盡劑之組合可在個體中減小腫瘤尺寸及/或消除腫瘤。在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞(例如BCMA CAR)與B細胞耗盡劑(例如表現CD19 CAR之細胞、表現CD20 CAR之細胞、利妥昔單抗、奧克珠單抗、依帕珠單抗或貝利單抗)及奧沙利鉑組合投與。在實施例中，癌細胞可為CD19

陰性或CD19陽性；或BCMA陰性或BMCA陽性。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞(例如BCMA CAR)與B細胞耗盡劑及奧沙利鉑組合投與以治療癌症，例如本文所述之癌症，例如實體癌症，例如前列腺癌、胰臟癌或肺癌。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞(例如BCMA CAR)可耗盡個體中之B細胞(例如具有漿細胞樣表現型，例如表現BCMA、CD19及/或CD20之B細胞)。在實施例中，B細胞可為CD19陰性或CD19陽性；或BCMA陰性或BMCA陽性。在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞(例如BCMA CAR)與奧沙利鉑組合投與。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與奧沙利鉑組合投與，用於治療癌症，例如實體癌症，例如前列腺癌、胰臟癌或肺癌。在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與溶瘤病毒組合投與。在實施例中，溶瘤病毒能夠在癌細胞中選擇性地複製且觸發癌細胞之死亡或減緩癌細胞之生長。在一些情況下，溶瘤病毒對非癌細胞無作用或作用最小。溶瘤病毒包括(但不限於)溶瘤腺病毒、溶瘤單純疱疹病毒、溶瘤反轉錄病毒、溶瘤小病毒、溶瘤牛痘病毒、溶瘤新必斯病毒(oncolytic Sinbis virus)、溶瘤流感病毒或溶瘤RNA病毒(例如溶瘤呼腸孤病毒、溶瘤新城疫病毒(NDV)、溶瘤麻疹病毒或溶瘤水泡性口炎病毒(VSV))。

在一些實施例中，溶瘤病毒為以全文引用之方式併入本文中之US2010/0178684 A1中所述之病毒，例如重組溶瘤病毒。在一些實施例中，重組溶瘤病毒包含編碼免疫或發炎反應之抑制劑的核酸序列(例如異源核酸序列)，例如如以全文引用之方式併入本文中之US2010/0178684 A1中所述。在實施例中，重組溶瘤病毒，例如溶瘤NDV，包含促細胞凋亡蛋白質(例如凋亡蛋白)、細胞因子(例如GM-CSF、干擾素-γ、介白素-2 (IL-2)、腫瘤壞死因子-α)、免疫球蛋白(例

如針對ED-B纖維連接蛋白之抗體)、腫瘤相關抗原、雙特異性銜接蛋白質(例如針對NDV HN蛋白質及T細胞共同刺激受體(諸如CD3或CD28)之雙特異性抗體或抗體片段；或人類IL-2與針對NDV HN蛋白質之單鏈抗體之間的融合蛋白)。參見例如Zamarin等人 Future Microbiol. 7.3(2012):347-67，以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，溶瘤病毒為各以全文引用的方式併入本文中之US 8591881 B2、US 2012/0122185 A1或US 2014/0271677 A1中所述之嵌合溶瘤NDV。

在一些實施例中，溶瘤病毒包含條件性複製腺病毒(CRAd)，其經設計以僅僅在癌細胞中複製。參見例如Alemany等人 Nature Biotechnol. 18(2000):723-27。在一些實施例中，溶瘤腺病毒包含以全文引用之方式併入本文中的Alemany等人第725頁上表1中所述者。

例示性溶瘤病毒包括(但不限於)以下：

B組溶瘤腺病毒(ColoAd1) (PsiOxus Therapeutics Ltd.) (參見例如臨床試驗標識號：NCT02053220)；

ONCOS-102 (先前稱為CGTG-102)，其為包含粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)之腺病毒(Oncos Therapeutics) (參見例如臨床試驗標識號：NCT01598129)；

VCN-01，其為編碼人類PH20玻尿酸酶之經遺傳修飾之溶瘤人類腺病毒(VCN Biosciences, S.L.) (參見例如臨床試驗標識號：NCT02045602及NCT02045589)；

條件性複製腺病毒ICOVIR-5，其為來源於野生型人類腺病毒血清型5 (Had5)之病毒，其經修飾以選擇性地在具有失調視網膜母細胞瘤/E2F路徑之癌細胞中複製(Institut Català d'Oncologia) (參見例如臨床試驗標識號：NCT01864759)；

塞利維爾(Celyvir)，其包含感染ICOVIR5 (一種溶瘤腺病毒)之骨

髓衍生之自體間質幹細胞(MSC)(Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain/Ramon Alemany) (參見例如臨床試驗標識號：NCT01844661)；

CG0070，其為條件性複製溶瘤血清型5腺病毒(Ad5)，其中人類E2F-1啟動子驅動基本E1a病毒基因之表現，由此將病毒複製及細胞毒性限制於Rb路徑缺乏之腫瘤細胞(Cold Genesys, Inc.) (參見例如臨床試驗標識號：NCT02143804)；或

DNX-2401 (前稱為δ-24-RGD)，其為已經工程改造以選擇性地在視網膜母細胞瘤(Rb)路徑缺乏之細胞中複製且更有效地感染表現某些RGD結合整合素之細胞的腺病毒(Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.) (參見例如臨床試驗標識號：NCT01956734)。

在一些實施例中，本文所述之溶瘤病毒藉由注射，例如皮下、動脈內、靜脈內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射投與。在實施例中，本文所述之溶瘤病毒經瘤內、經皮、經黏膜、經口、鼻內或經由肺部投與來投與。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與減少Treg細胞群體之分子組合投與個體。減少(例如耗盡) Treg細胞數目之方法為此項技術中已知且包括例如CD25耗盡、環磷醯胺投與、調節GITR功能。不希望受理論束縛，咸信在清除術前或在投與本文所述之表現CAR之細胞前減少個體中Treg細胞之數目減少腫瘤微環境中不必要免疫細胞(例如Treg)之數目且降低個體復發風險。在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與靶向GITR及/或調節GITR功能之分子(諸如GITR促效劑及/或耗盡調控T細胞(Treg)之GITR抗體)組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與環磷醯胺組合投與個體。在一個實施例中，在投與表現CAR之細胞之前投與GITR結合分子及/或調

節GITR功能之分子(例如GITR促效劑及/或耗盡Treg之GITR抗體)。舉例而言，在一個實施例中，GITR促效劑可在細胞清除術之前投與。在實施例中，環磷醯胺在投與(例如輸液或再輸液)表現CAR之細胞前或在細胞清除術前投與個體。在實施例中，環磷醯胺及抗-GITR抗體在投與(例如輸液或再輸液)表現CAR之細胞前或在細胞清除術前投與個體。在一個實施例中，個體患有癌症(例如實體癌症或血液癌，諸如多發性骨髓瘤、ALL或CLL)。在一個實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有多發性骨髓瘤。在實施例中，個體患有實體癌症，例如本文所述之實體癌症。例示性GITR促效劑包括例如GITR融合蛋白及抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體)，諸如美國專利第6,111,090號、歐洲專利第090505B1號、美國專利第8,586,023號、PCT公開案第WO 2010/003118號及第WO 2011/090754號中所描述之GITR融合蛋白，或例如美國專利第7,025,962號、歐洲專利第1947183B1號、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886號、歐洲專利第EP 1866339號、PCT公開案第WO 2011/028683號、PCT公開案第WO 2013/039954號、PCT公開案第WO2005/007190號、PCT公開案第WO 2007/133822號、PCT公開案第WO2005/055808號、PCT公開案第WO 99/40196號、PCT公開案第WO 2001/03720號、PCT公開案第WO99/20758號、PCT公開案第WO2006/083289號、PCT公開案第WO 2005/115451號、美國專利第7,618,632號及PCT公開案第WO 2011/051726號中所述之抗GITR抗體。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與mTOR抑制劑(例如本文所述之mTOR抑制劑，例如雷帕羅吉，諸如依維莫司)組合投與個體。在一個實施例中，mTOR抑制劑在表現CAR之細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，mTOR抑制劑可在細胞清除術之前

投與。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與GITR促效劑(例如本文所述之GITR促效劑)組合投與個體。在一個實施例中，GITR促效劑在表現CAR之細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，GITR促效劑可在細胞清除術之前投與。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如本文所述之蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑)組合投與個體。在一個實施例中，蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑為SHP-1抑制劑，例如本文所述之SHP-1抑制劑，諸如葡萄糖酸銻鈉。在一個實施例中，蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑為SHP-2抑制劑。

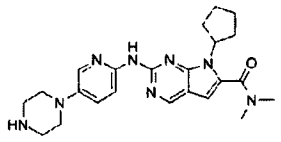
在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞可與激酶抑制劑組合使用。在一個實施例中，激酶抑制劑為CDK4抑制劑，例如本文所述之CDK4抑制劑，例如CDK4/6抑制劑，諸如6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪基-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(亦稱作帕博西里(palbociclib)或PD0332991)。在一個實施例中，激酶抑制劑為BTK抑制劑，例如本文所述之BTK抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib)。在一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如本文所述之mTOR抑制劑，諸如雷帕黴素、雷帕黴素類似物、OSI-027。mTOR抑制劑可為例如mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑，例如本文所述之mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑為MNK抑制劑，例如本文所述之MNK抑制劑，諸如4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。MNK抑制劑可為例如MNK1a、MNK1b、MNK2a及/或MNK2b抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑為本文所述之雙重PI3K/mTOR抑制劑，諸如PF-04695102。在一個實施例中，激酶抑制劑為DGK抑制劑，例如本文所述之DGK抑制劑，諸如DGKinh1 (D5919)或DGKinh2 (D5794)。

在一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之CDK4抑制劑：阿洛新A (aloisine A)；夫拉平度(flavopiridol)或HMR-1275、2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3S,4R)-3-羥基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色酮；克卓替尼(crizotinib) (PF-02341066；2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(2R,3S)-2-(羥基甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4*H*-1-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽(P276-00)；1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-胺(RAF265)；依地蘇蘭(indisulam)(E7070)；羅斯維汀(roscovitine) (CYC202)；帕博西里(palbociclib) (PD0332991)；戴那西里(dinaciclib) (SCH727965)；N-[5-[[(5-第三丁基噁唑-2-基)甲基]硫基]噻唑-2-基]哌啶-4-甲醯胺(BMS 387032)；4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呼-2-基]胺基]-苯甲酸(MLN8054)；5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322)；4-(2,6-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-甲酸N-(哌啶-4-基)醯胺(AT7519)；4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-2-嘧啶胺(AZD5438)；及XL281 (BMS908662)。

在一個實施例中，激酶抑制劑為CDK4抑制劑，例如帕博西里(PD0332991)，且帕博西里係以每日約50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg (例如75 mg、100 mg或125 mg)之劑量投與一段時間，例如每日以上述劑量持續28天週期中之14天至21天或每日以上述劑量持續21天週期中之7天至12天。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或更多個週期的帕博西里。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與週期素依賴性激酶(CDK) 4或6抑制劑，例如本文所述之CDK4抑制劑或CDK6抑制劑組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與CDK4/6抑制

劑(例如靶向CDK4與CDK6之抑制劑)，例如本文所述之CDK4/6抑制劑組合投與個體。在一個實施例中，個體患有MCL。MCL為對當前可用之療法反應差的侵襲性癌症，亦即基本上不可治癒。在MCL之多數情況下，週期素D1 (CDK4/6之調控因子)在MCL細胞中表現(例如歸因於涉及免疫球蛋白及週期素D1基因之染色體易位)。因此，不受理論束縛，認為MCL細胞以高度特異性對CDK4/6抑制高度敏感(亦即對正常免疫細胞之作用最小)。單獨CDK4/6抑制劑對治療MCL具有一些功效，但僅僅實現部分緩解且具有高復發率。一種例示性CDK4/6抑制劑為LEE011(亦稱為瑞博斯利(ribociclib))，其結構展示於下文。

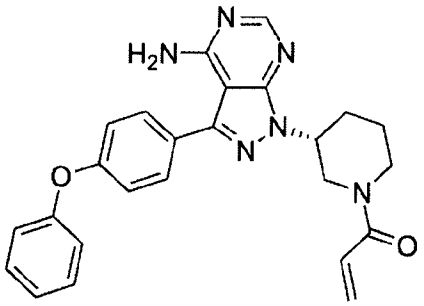


不受理論束縛，咸信本文所述之表現CAR之細胞與CDK4/6抑制劑(例如LEE011或本文所述之其他CDK4/6抑制劑)一起投與可實現更高反應，例如與單獨CDK4/6抑制劑相比，例如緩解率更高及/或復發率更低。

在一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之BTK抑制劑：依魯替尼(PCI-32765)；GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。在一較佳實施例中，BTK抑制劑不降低或抑制介白素-2-誘導型激酶(ITK)之激酶活性，且係選自GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。

在一個實施例中，激酶抑制劑為BTK抑制劑，例如依魯替尼(PCI-32765)。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與BTK抑制劑(例如依魯替尼)組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與依魯替尼(亦稱為PCI-32765)組合投與個體。依魯替尼之結構

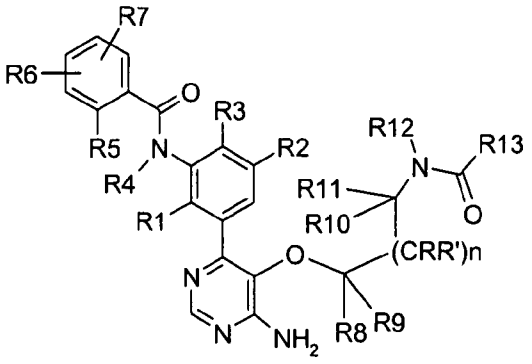
(1-[(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)展示於下文中。



在實施例中，個體患有CLL、套細胞淋巴瘤(MCL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。舉例而言，個體在染色體17之短臂中具有缺失(del(17p)，例如白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具有del(17p)。在實施例中，個體患有復發性CLL或SLL。例如個體先前已投與癌症療法(例如先前投與一種、兩種、三種或四種先前癌症療法)。在實施例中，個體患有難治性CLL或SLL。在其他實施例中，個體患有濾泡性淋巴瘤，例如復發性或難治性濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，依魯替尼以約300-600毫克/天(例如約300-350、350-400、400-450、450-500、500-550或550-600毫克/天，例如約420毫克/天或約560毫克/天)之劑量，例如經口投與。在實施例中，依魯替尼以每日約250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、420 mg、440 mg、460 mg、480 mg、500 mg、520 mg、540 mg、560 mg、580 mg、600 mg(例如250 mg、420 mg或560 mg)之劑量投與一段時間，例如每日以上述劑量持續21天的週期或每日以上述劑量持續28天的週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或更多個週期的依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼與利妥昔單抗組合投與。參見例如Burger等人(2013) Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia

(CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675 presented at 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA 7-10 Dec。不受理論束縛，認為添加依魯替尼增強T細胞增生性反應且可將T細胞自T輔助-2 (Th2)變成T輔助-1 (Th1)表現型。Th1及Th2為輔助T細胞之表現型，其中Th1對比Th2，引導不同免疫反應路徑。Th1表現型與促炎性反應相關，例如以殺死細胞，諸如細胞內病原體/病毒或癌細胞，或使自身免疫反應永存。Th2表現型與嗜伊紅血球累積及消炎反應相關。

在本文中之方法、用途及組合物之一些實施例中，BTK抑制劑為國際申請案WO/2015/079417中所述之BTK抑制劑，其以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，BTK抑制劑為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；



(I)

其中，

R1為氫、視情況經羥基取代之C1-C6烷基；

R2為氫或鹵素；

R3為氫或鹵素；

R4為氫；

R5為氫或鹵素；

或R4及R5彼此附接且表示一鍵、-CH2-、-CH2-CH2-、-CH=CH-、-CH=CH-CH2-；-CH2-CH=CH-；或-CH2-CH2-CH2-；

R6及R7彼此獨立地表示H、視情況經羥基取代之C1-C6烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C3-C6環烷基或鹵素；

R8、R9、R、R'、R10及R11彼此獨立地表示H或視情況經C1-C6烷氧基取代之C1-C6烷基；或R8、R9、R、R'、R10及R11中之任兩者連同其結合之碳原子一起可形成3-6員飽和碳環；

R12為氫或視情況經鹵素或C1-C6烷氧基取代之C1-C6烷基；

或R12與R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者連同其結合之原子一起可形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代；

n為0或1；且

R13為視情況經C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或N,N-二-C1-C6烷基胺基取代之C2-C6烯基；視情況經C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代之C2-C6炔基；或視情況經C1-C6烷基取代之C2-C6伸烷基氧化物。

在一些實施例中，式I之BTK抑制劑係選自：N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-烯醯基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲

醯胺；(E)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基環氧乙烷-2-甲醯胺；N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺；N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基乙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-乙基丙烯醯胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯醯胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-((1-丙烯醯胺環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-(2-丙烯醯胺丙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(3-(N-甲基丙烯醯胺)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)

嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-氟吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮；(R)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(R)-N-(3-(5-((1-丙烯醯基哌啶-3-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯醯基-4-氰基

吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。

除非以其他方式提供，否則以上用於描述式I之BTK抑制劑的化學術語根據如國際申請案WO/2015/079417 (其以全文引用的方式併入本文中)中陳述之其含義使用。

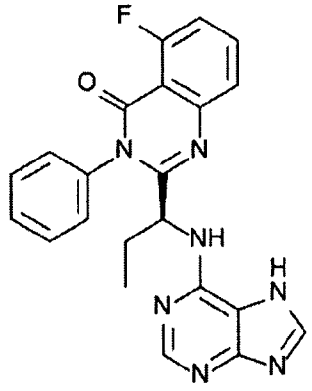
在一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之mTOR抑制劑：坦羅莫司；地磷莫司，二甲基亞膦酸(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]六(三十烷)-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基酯，亦稱為AP23573及MK8669；依維莫司(RAD001)；雷帕黴素(AY22989)；司馬匹莫德；(5-{2,4-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF04691502)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1-苯并哌喃-2-基)嗎啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯基甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-(SEQ ID NO: 383)，內鹽(SF1126)；及XL765。

在一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如雷帕黴素，且雷帕黴素以每日約3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg (例如6 mg)之劑量投與一段時間，例如每日以上述劑量持續21天的週期或每日以上述劑量持續28天的週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或更多個週期的雷帕黴素。在一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如依維莫司，且依維莫司以每日約2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg

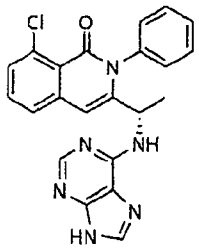
(例如10 mg)之劑量投與一段時間，例如每日以上述劑量持續28天的週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或更多個週期的依維莫司。

在一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之MNK抑制劑：CGP052088；4-胺基-3-(對氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(CGP57380)；尾孢醯胺(cercosporamide)；ETC-1780445-2；及4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑(例如本文所述之PI3K抑制劑，例如艾德斯布(idelalisib)或杜維力絲(duvelisib))及/或利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與艾德斯布及利妥昔單抗組合投與個體。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與杜維力絲及利妥昔單抗組合投與個體。艾德斯布(亦稱為GS-1101或CAL-101；Gilead)為阻斷PI3K之δ同功異型物之小分子。艾德斯布之結構(5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7*H*-嘌呤-6-基胺基)丙基]-4(3*H*)-喹唑啉酮)展示於下文中。



杜維力絲(亦稱為IPI-145；Infinity Pharmaceuticals and Abbvie)為阻斷PI3K-δ,γ之小分子。杜維力絲之結構(8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-1(2H)-異喹啉酮)展示於下文中。



在實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有復發性CLL，例如個體先前已投與癌症療法(例如先前投與抗-CD20抗體或先前投與依魯替尼)。舉例而言，個體在染色體17之短臂中具有缺失(del(17p)，例如白血病細胞中)。在其他實例中，個體不具有del(17p)。在實施例中，個體包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在其他實施例中，個體不包含在免疫球蛋白重鏈可變區(IgV_H)基因中包含突變之白血病細胞。在實施例中，個體在染色體11之長臂中具有缺失(del(11q))。在其他實例中，個體不具有del(11q)。在實施例中，艾德斯布以約100-400 mg (例如100-125、125-150、150-175、175-200、200-225、225-250、250-275、275-300、325-350、350-375或375-400)之劑量，例如BID投與。在實施例中，杜維力絲以約15-100 mg (例如約15-25、25-50、50-75或75-100 mg)之劑量，例如一日兩次投與。在實施例中，利妥昔單抗以約350-550 mg/m^2 (例如350-375、375-400、400-425、425-450、450-475或475-500 mg/m^2)之劑量，例如經靜脈內投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與多形性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑組合投與個體。例示性ALK激酶包括(但不限於)克卓替尼(Pfizer)、色瑞替尼(Novartis)、艾樂替尼(alectinib)(Chugai)、布加替尼(brigatinib)(亦稱為AP26113；Ariad)、恩曲替尼(entrectinib)(Ignyta)、PF-06463922 (Pfizer)、TSR-011(Tesaro)(參見例如臨床試驗標識號NCT02048488)、CEP-37440 (Teva)及X-396 (Xcovery)。在一些實施例中，個體患有實體癌症，例如本文所述之

實體癌症，例如肺癌。

克卓替尼之化學名稱為3-[(1*R*)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-(1-哌啶-4-基吡唑-4-基)吡啶-2-胺。色瑞替尼之化學名稱為5-氯-N^2-[2-異丙氧基-5-甲基-4-(4-哌啶基)苯基]-N^4-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-2,4-嘧啶二胺。艾樂替尼之化學名稱為9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉基哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈。布加替尼之化學名稱為5-氯-N^2-{4-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-2-甲氧基苯基}-N^4-[2-(二甲基磷醯基)苯基]-2,4-嘧啶二胺。恩曲替尼之化學名稱為N-(5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)苯甲醯胺。PF-06463922之化學名稱為(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲橋)吡唑并[4,3-h][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四烷-3-甲腈。CEP-37440之化學名稱為(S)-2-((5-氯-2-((6-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)-1-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-N-甲基苯甲醯胺。X-396之化學名稱為(R)-6-胺基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)噻嗪-3-甲醯胺。

在一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之雙重磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)及mTOR抑制劑：2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF-04691502)；*N*-[4-[[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-*N'*-[4-(4,6-二-4-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384，PKI-587)；2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235)；阿匹托里斯(apitolisib) (GDC-0980、RG7422)；2,4-二氟-N-{2-(甲基氧基)-5-[4-(4-噻嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺(GSK2126458)；8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮順丁烯

二酸(NVP-BGT226)；3-[4-(4-嗎啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚(PI-103)；5-(9-異丙基-8-甲基-2-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584、SB2343)；及N-[2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]喹喏啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧基苯基)羰基]胺基苯基磺醯胺(XL765)。

亦可使用抑制鈣依賴性磷酸酶鈣調神經磷酸酶(環孢靈及FK506)或抑制對生長因子誘導之信號傳導重要之p70S6激酶(雷帕黴素)之藥物(Liu等人, Cell 66:807-815, 1991；Henderson等人, Immun. 73:316-321, 1991；Bierer等人, Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993)。在另一態樣中，本發明之細胞組合物可與以下結合投與患者(例如之前、同時或之後)：骨髓移植、使用諸如氟達拉濱之化學治療劑的T細胞消融療法、外光束放射療法(XRT)、環磷醯胺及/或諸如OKT3或CAMPATH之抗體。在一個態樣中，本發明之細胞組合物在B細胞消融療法(諸如與CD20反應之藥劑，例如美羅華(Rituxan))之後投與。舉例而言，在一個實施例中，個體可進行使用高劑量化學療法，隨後外周血液幹細胞移植的標準治療。在某些實施例中，在移植後，個體接受本發明之擴增免疫細胞輸液。在另一實施例中，在手術之前或之後投與擴增之細胞。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與以下組合投與個體：雙膦酸鹽，例如帕米膦酸鹽(Pamidronate)(Aredia®)；唑來膦酸(Zoledronic acid)或唑來膦酸鹽(Zoledronate)(Zometa®、Zomera®、Aclasta®或Reclast®)；阿侖膦酸鹽(Alendronate)(Fosamax®)；利塞膦酸鹽(Risedronate)(Actonel®)；伊班膦酸鹽(Ibandronate)(Boniva®)；氯膦酸鹽(Clondronate)(Bonefos®)；依替膦酸鹽(Etidronate)(Didronel®)；替魯膦酸鹽(Tiludronate)(Skelid®)；帕米膦酸鹽(Aredia®)；奈立膦酸鹽(Neridronate)(Nerixia®)；雷尼酸鍶

(Protelos®或Protos®)；以及特立帕肽(Teriparatide)(Forteo®)。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與如下皮質類固醇組合投與個體：例如地塞米松(例如Decadron®)、倍氯米松(beclomethasone)(例如Beclovent®)、羥皮質酮(亦稱為可的松、羥皮質酮丁二酸鈉、羥皮質酮磷酸鈉且以商品名稱Ala-Cort®、羥皮質酮磷酸鹽、Solu-Cortef®、Hydrocort Acetate®及Lanacort®出售)、潑尼龍(以商品名稱δ-Cortel®、Orapred®、Pediapred®及Prelone®出售)、潑尼松(以商品名稱Deltasone®、LiquidRed®、Meticorten®及Orasone®出售)、甲基潑尼龍(亦稱為6-甲基潑尼龍、甲基潑尼龍乙酸鹽、甲基潑尼龍丁二酸鈉，以商品名稱Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®及Solu-Medrol®出售)；抗組織胺，諸如苯海拉明(diphenhydramine)(例如Benadryl®)、安泰樂(hydroxyzine)及塞庚啶(cyproheptadine)；以及支氣管擴張劑，諸如β-腎上腺素激導性受體促效劑、沙丁胺醇(albuterol)(例如Proventil®)及特布他林(terbutaline)(Brethine®)。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與如下免疫調節劑組合投與個體：例如阿夫妥珠單抗(可購自Roche®)；派非格司亭(Neulasta®)；來那度胺(CC-5013、Revlimid®)；沙立度胺(Thalomid®)；艾可米得(Actimid) (CC4047)；以及IRX-2 (包括介白素1、介白素2及干擾素γ之人類細胞因子的混合物，CAS 951209-71-5，可購自IRX Therapeutics)。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與如下蛋白酶體抑制劑組合投與個體：例如硼替佐米(Velcade®)；依薩佐米檸檬酸鹽(Ixazomib citrate)(MLN9708，CAS 1201902-80-8)；丹諾普韋(Danoprevir)(RG7227，CAS 850876-88 -9)；依薩佐米(MLN2238，CAS 1072833-77 -2)；以及(S)-N-[(苯基甲氧基)羰基]-L-白胺醯基-N-

(1-甲醯基-3-甲基丁基)- L-白胺醯胺(MG-132，CAS 133407-82-6)。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與如下血管內皮生長因子(VEGF)受體組合投與個體：例如貝伐單抗(Avastin®)、阿西替尼(axitinib) (Inlyta®)；布立尼布丙胺酸鹽(Brivanib alaninate) (BMS-582664，2-胺基胺基丙酸(*S*)-((*R*)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)酯)；索拉非尼(Sorafenib) (Nexavar®)；帕佐泮尼(Pazopanib) (Votrient®)；蘋果酸舒尼替尼(Sunitinib malate) (Sutent®)；西地尼布(Cediranib) (AZD2171，CAS 288383-20-1)；瓦格特氟(Vargatef) (BIBF1120，CAS 928326-83-4)；弗雷替尼(Foretinib) (GSK1363089)；特拉替尼(Telatinib) (BAY57-9352，CAS 332012-40-5)；阿帕替尼(Apatinib) (YN968D1，CAS 811803-05-1)；伊馬替尼(Imatinib) (Gleevec®)；普納替尼(Ponatinib) (AP24534，CAS 943319-70-8)；替沃紮尼(Tivozanib) (AV951，CAS 475108-18-0)；瑞戈非尼(Regorafenib) (BAY73-4506，CAS 755037-03-7)；凡塔藍尼二鹽酸鹽(PTK787，CAS 212141-51-0)；布立尼布(Brivanib) (BMS-540215，CAS 649735-46-6)；凡德他尼(Vandetanib) (Caprelsa®或AZD6474)；莫替沙尼二磷酸鹽(Motesanib diphosphate) (AMG706，CAS 857876-30-3，N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺，描述於PCT公開案第WO 02/066470號中)；多韋替尼二乳酸(Dovitinib dilactic acid) (TKI258，CAS 852433-84-2)；立尼法尼(Linfanib) (ABT869，CAS 796967-16-3)；卡博替尼(Cabozantinib) (XL184，CAS 849217-68-1)；來他替尼(Lestaurtinib) (CAS 111358-88-4)；N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-4-哌啶甲醯胺(BMS38703，CAS 345627-80-7)；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧基苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514)；

N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氫-2-甲基環戊并[*c*]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺(XL647，CAS 781613-23-8)；4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-吡啶基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]胺基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲醯胺(BHG712，CAS 940310-85-0)；及阿柏西普(Aflibercept) (Eylea®)。

在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與如下CD20抗體或其結合物組合投與個體：例如利妥昔單抗(Riuxan®及MabThera®)；及托西莫單抗(Bexxar®)；及奧伐木單抗(Ofatumumab)(Arzerra®)、布突默單抗泰澤坦(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)；及托西莫單抗。

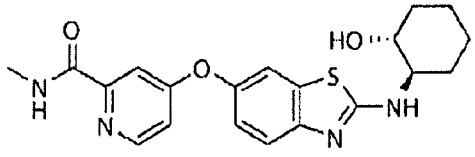
在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與抗驚厥劑，例如如下抗驚厥劑(抗癲癇藥或抗癲癇藥物)組合投與個體：醛，例如三聚乙醛；芳族烯丙醇，例如司替戊醇(stiripentol)(Diacomit®)；巴比妥酸鹽，例如苯巴比妥(phenobarbital)(Luminal®)、甲基苯巴比妥(Mebaral®)、巴比沙隆(barbexaclone) (Maliasin®)；苯并二氮呯，例如氯巴占(clobazam) (Onfi®)、氯硝西泮(clonazepam) (Klonopin®)、氯氮平酸鹽(clorazepate) (Tranxene®及Novo-Clopate®)、安定(diazepam) (Valium®、Lembrol®、Diastat®)、咪達唑侖(midazolam) (Versed®)、勞拉西泮(lorazepam) (Ativan®及Orfidal®)、硝西泮(nitrazepam) (Alodorm®、Arem®、Insoma®)、替馬西泮(temazepam) (restoril®、Normison®)、尼美西泮(nimetzepam) (Erimin®)；溴化物，例如溴化鉀；胺基甲酸酯，例如非吧嗎特(felbamate) (Felbatol®)；甲醯胺，例如卡馬西平(carbamazepine) (Tegretol®、Equetro®)、奧卡西平(oxcarbazepine) (Trileptal®、Oxcarb®)、乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate) (Aptiom®)；脂肪酸，例如丙戊酸鹽(丙戊酸、丙戊酸鈉、雙丙戊酸鈉)、喜保寧(vigabatrin) (Sabril®)、

普羅加胺(progabide) (Gabren®)、硫加賓(tiagabine) (Gabitril®)；果糖衍生物，例如托吡酯(topiramate) (Topamax®)；GABA類似物，例如加巴噴丁(gabapentin) (Neurontin®)、普瑞巴林(pregabalin) (Lyrica®)；乙內醯脲，例如乙妥英(ethotoin) (Peganone®)、苯妥英(phenytoin) (Dilantin®)、美芬妥英(mephenytoin) (Mesantoin®)、磷苯妥英(fosphenytoin) (Cerebyx®、Prodilantin®)；噁唑啶二酮，例如甲乙雙酮(paramethadione) (Paradione®)、三甲雙酮(trimethadione) (Tridione®)；丙酸酯，例如苄氯丙醯胺(beclamide) (Choracon®、Hibicon®、Posedrine®)；嘧啶二酮，例如普里米酮(primidone) (Mysoline®)；吡咯啶，例如布瓦西坦(brivaracetam)、左乙拉西坦(levetiracetam)、賽拉西坦(seletracetam) (Keppra®)；丁二醯亞胺，例如乙琥胺(ethosuximide) (Zarontin®)、米浪丁(phensuximide) (Milontin®)、甲虎胺(mesuximide) (Celontin®、Petinutin®)；磺醯胺，例如乙醯唑胺(acetazolamide) (Diamox®)、舒噻嗪(sultiame) (Ospolot®)、醋甲唑胺(methazolamide) (Neptazane®)、唑尼沙胺(zonisamide) (Zonegran®)；三嗪，例如拉莫三嗪(lamotrigine) (Lamictal®)；脲，例如苯丁醯脲(pheneturide)、苯乙醯脲(phenacemide) (Phenurone®)；戊丙醯胺(丙戊酸鹽之醯胺衍生物)，例如丙戊醯胺(valpromide) (Depamide®)、戊諾醯胺(valnoctamide)；AMPA受體拮抗劑，例如派拉帕尼(perampanel) (Fycompa®)。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)抑制劑組合投與個體。IDO為一種催化胺基酸L-色胺酸降解為犬尿胺酸之酶。許多癌症過度表現IDO，例如前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、頭部癌及肺癌。pDC、巨噬細胞及樹突狀細胞(DC)可表現IDO。不受理論束縛，認為L-色胺酸減少(例如由IDO催化)藉由誘發T細胞失能及細胞凋亡而引起免疫抑制環

境。因此，不受理論束縛，認為IDO抑制劑可例如藉由減少表現CAR之免疫細胞的遏制或死亡，來增強本文所述之表現CAR之細胞之功效。在實施例中，個體患有實體腫瘤，例如本文所述之實體腫瘤，例如前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、頭部癌或肺癌。例示性IDO抑制劑包括(但不限於) 1-甲基-色胺酸、吲哚莫德 (indoximod) (NewLink Genetics) (參見例如臨床試驗標識號NCT01191216；NCT01792050)及INCB024360 (Incyte Corp.) (參見例如臨床試驗標識號NCT01604889；NCT01685255)。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與骨髓衍生抑制細胞(MDSC)之調節劑組合投與個體。MDSC積聚在外周及許多實體腫瘤之腫瘤部位。此等細胞抑制T細胞反應，由此阻礙表現CAR之細胞療法之功效。不受理論束縛，認為投與MDSC調節劑增強本文所述之表現CAR之細胞之功效。在一個實施例中，個體患有實體腫瘤，例如本文所述之實體腫瘤，例如神經膠母細胞瘤。例示性MDSC調節劑包括(但不限於) MCS110及BLZ945。MCS110為針對巨噬細胞群落刺激因子 (M-CSF) 之單株抗體 (mAb)。參見例如臨床試驗標識號NCT00757757。BLZ945為群落刺激因子1受體(CSF1R)之小分子抑制劑。參見例如Pyonteck等人 Nat. Med. 19(2013):1264-72。BLZ945之結構展示在下文中。



在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與CD19 CART細胞(例如CTL019，例如如以引用的方式併入本文中之WO2012/079000中所述)組合投與個體。在實施例中，個體患有急性骨髓性白血病(AML)，例如CD19陽性AML或CD19陰性AML。在實施例中，個體患

有CD19+淋巴瘤，例如CD19+非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、CD19+ FL或CD19+ DLBCL。在實施例中，個體患有復發性或難治性CD19+淋巴瘤。在實施例中，淋巴細胞耗盡化學療法在CD19 CART細胞投與(例如輸注)之前、與其並行或之後投與個體。在一個實例中，淋巴細胞耗盡化學療法在投與CD19 CART細胞之前投與個體。舉例而言，淋巴細胞耗盡化學療法在CD19 CART細胞輸注前1-4天(例如1、2、3或4天)結束。在實施例中，例如如本文所述，投與多劑CD19 CART細胞。舉例而言，單劑包含約5×10^8個CD19 CART細胞。在實施例中，淋巴細胞耗盡化學療法在投與(例如輸注)本文所述之表現CAR之細胞，例如表現非CD19 CAR之細胞之前、與其並行或之後投與個體。在實施例中，CD19 CART在投與(例如輸注)表現非CD19 CAR之細胞，例如本文所述之表現非CD19 CAR之細胞之前、與其並行或之後投與個體。

在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與表現CD19 CAR之細胞(例如CTL019，例如如以引用的方式併入本文中之WO2012/079000中所述)組合投與個體，以治療與BCMA表現相關之疾病，例如本文所述之癌症。不受理論束縛，咸信投與表現CD19 CAR之細胞與表現CAR之細胞組合藉由靶向早期譜系癌細胞，例如癌症幹細胞，調節免疫反應，耗盡調控B細胞及/或改善腫瘤微環境，來提高本文所述之表現CAR之細胞之功效。舉例而言，表現CD19 CAR之細胞靶向表現早期譜系標記物之癌細胞，例如癌症幹細胞及表現CD19之細胞，而本文所述之表現CAR之細胞靶向表現晚期譜系標記物，例如BCMA之癌細胞。此預調整方法可提高本文所述之表現CAR之細胞之功效。在此類實施例中，表現CD19 CAR之細胞在投與(例如輸注)本文所述之表現CAR之細胞之前、與其並行或之後投與。

在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞亦表現靶向CD19之

CAR，例如CD19 CAR。在一個實施例中，本文所述之表現CAR之細胞及CD19 CAR投與個體以治療本文所述之癌症，例如AML。在一個實施例中，CAR分子中之一或兩者之組態包含主要胞內信號傳導結構域及共同刺激信號傳導結構域。在另一個實施例中，CAR分子中之一或兩者之組態包含主要胞內信號傳導結構域及兩個或兩個以上，例如2、3、4或5個或更多個共同刺激信號傳導結構域。在此類實施例中，本文所述之CAR分子及CD19 CAR可具有相同或不同主要胞內信號傳導結構域、相同或不同共同刺激信號傳導結構域或相同數目或不同數目之共同刺激信號傳導結構域。或者，本文所述之CAR及CD19 CAR經組態為分裂CAR，其中CAR分子之一包含抗原結合結構域及共同刺激結構域(例如4-1BB)，而另一CAR分子包含抗原結合結構域及主要胞內信號傳導結構域(例如CD3ξ)。

在一些實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與介白素-15 (IL-15)多肽、介白素-15受體α (IL-15Ra)多肽或IL-15多肽與IL-15Ra多肽兩者之組合(例如hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC))組合投與個體。hetIL-15為IL-15與IL-15Ra之雜二聚體非共價複合物。hetIL-15描述於例如以引用的方式併入本文中之U.S. 8,124,084、U.S. 2012/0177598、U.S. 2009/0082299、U.S. 2012/0141413及U.S. 2011/0081311中。在實施例中，het-IL-15經皮下投與。在實施例中，個體患有癌症，例如實體癌症，例如黑色素瘤或結腸癌。在實施例中，個體患有轉移性癌症。

在一個實施例中，可向個體投與減輕或改善與投與表現CAR之細胞有關之副作用的藥劑。與投與表現CAR之細胞有關之副作用包括(但不限於) CRS及噬血細胞性淋巴組織細胞增生症(HLH)，亦稱為巨噬細胞活化症候群(MAS)。CRS之症狀包括高熱、噁心、短暫低血壓、低氧及其類似症狀。CRS可包括臨床體征及症狀，諸如發熱、疲

乏、食慾不振、肌痛、關節疼痛、噁心、嘔吐及頭痛。CRS可包括臨床皮膚徵象及症狀，諸如皮疹。CRS可包括臨床腸胃徵象及症狀，諸如噁心、嘔吐及腹瀉。CRS可包括臨床呼吸道徵象及症狀，諸如呼吸急促及血氧過低。CRS可包括臨床心血管徵象及症狀，諸如心動過速、加寬之脈衝壓力、低血壓、增加之心輸出量(早期)及潛在減少之心輸出量(晚期)。CRS可包括臨床凝血徵象及症狀，諸如升高之d-二聚體、具有或不具有出血之纖維蛋白原血症。CRS可包括臨床腎臟徵象及症狀，諸如氮血症。CRS可包括臨床肝臟徵象及症狀，諸如轉胺酶升高及高膽紅素血症。CRS可包括臨床神經徵象及症狀，諸如頭痛、精神狀態變化、意識模糊、譫妄、喚詞困難或弗蘭克失語症(frank aphasia)、幻覺、顫抖、癡呆(dymetria)、步態改變及癲癇。

因此，本文所述之方法可包含向個體投與本文所述之表現CAR之細胞及進一步投與一或多種控制可溶性因子含量升高之藥劑，該含量升高由使用表現CAR之細胞治療引起。在一個實施例中，個體中升高之可溶性因子為IFN-γ、TNFα、IL-2及IL-6中之一或多者。在一實施例中，個體中升高之因子為IL-1、GM-CSF、IL-10、IL-8、IL-5及fraktalkine中之一或多者。因此，投與以治療此副作用之藥劑可為抵消此等可溶性因子中之一或多者之藥劑。在一個實施例中，抵消此等可溶性形式中之一或多者的藥劑為抗體或抗體片段。此類藥劑之實例包括(但不限於)類固醇(例如皮質類固醇)、TNFα抑制劑及IL-6抑制劑。TNFα抑制劑之一實例為抗TNFα抗體分子，諸如英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、聚乙二醇賽妥珠單抗(certolizumab pegol)及戈利木單抗(golimumab)。TNFα抑制劑之另一實例為融合蛋白，諸如依那西普(entanercept)。TNFα之小分子抑制劑包括(但不限於)黃嘌呤衍生物(例如己酮可可鹼)及安非他酮。IL-6抑制劑之一實例為抗IL-6抗體分子，諸如托西利單抗

(tocilizumab)(toc)、薩瑞魯單抗(sarilumab)、艾思莫單抗(elsilimomab)、CNTO 328、ALD518/BMS-945429、CNTO 136、CPSI-2364、CDP6038、VX30、ARGX-109、FE301及FM101。在一個實施例中，抗IL-6抗體分子為托西利單抗。基於IL-1R之抑制劑的一實例為阿那白滯素(anakinra)。

在一些實施例中，向個體投與皮質類固醇，尤其諸如甲潑尼龍、氫皮質酮。

在一些實施例中，向個體投與血管加壓劑，諸如去甲腎上腺素、多巴胺、苯腎上腺素、腎上腺素、血管加壓素或其組合。

在一實施例中，可向個體投與退熱劑。在一實施例中，可向個體投與鎮痛劑。

在一個實施例中，個體可投與防止表現BCMA CAR之細胞運輸至大腦之藥劑，例如那他珠單抗(TYSABRI®)。已在大腦之一部分，例如小腦或延髓中偵測到BCMA表現，例如其剪接變異體。不受任何特定理論束縛，防止表現BCMA CAR之細胞運輸至大腦較佳防止任何表現BCMA CAR之細胞與表現BCMA之大腦組織相互作用或作用於其。

在一個實施例中，可向個體投與提高表現CAR之細胞之活性的藥劑。舉例而言，在一個實施例中，藥劑可為抑制抑制分子之藥劑，例如藥劑為檢查點抑制劑。在一些實施例中，抑制分子(例如程式化死亡1 (PD1))可降低表現CAR之細胞建立免疫效應子反應之能力。抑制分子之實例包括PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGFR β。例如藉由在

DNA、RNA或蛋白質水準下抑制來抑制抑制分子可使表現CAR之細胞效能最佳。在實施例中，例如如本文所述，抑制核酸，例如抑制核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA，叢集規律間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)可用於抑制表現CAR之細胞中抑制分子的表現。在一實施例中，抑制劑為shRNA。在一實施例中，抑制表現CAR之細胞內之抑制分子。在此等實施例中，抑制抑制分子之表現的dsRNA分子連接至編碼CAR之組分(例如全部組分)的核酸。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與抑制分子之抑制劑，例如檢查點抑制劑組合，例如與PD1及/或PD-L1之抑制劑組合投與。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與PD1抑制劑組合投與。在實施例中，本文所述之表現CAR之細胞與PD-L1抑制劑組合投與。

在一實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子可操作地連接於啟動子，例如源自H1或U6之啟動子，使得抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子表現，例如表現於表現CAR之細胞內。參見例如Tiscornia G., 「Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA」, 第3章, ***Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA*** (Friedmann及Rossi編). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007；Brummelkamp TR等人, (2002) *Science* 296: 550-553；Miyagishi M等人, (2002) *Nat. Biotechnol.* 19: 497-500。在一實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子存在於包含編碼CAR之組分(例如全部組分)之核酸分子之相同載體(例如慢病毒載體)上。在此類實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子位於載體(例如慢病毒載體)上，編碼CAR之組

分(例如全部組分)之核酸的5'或3'。編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子可在與編碼CAR之組分(例如全部組分)之核酸相同或不同之方向上轉錄。在一實施例中，編碼(抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子存在於除包含編碼CAR之組分(例如全部組分)之核酸的載體以外之載體上。在一實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子短暫表現於表現CAR之細胞內。在一實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之核酸分子穩定整合至表現CAR之細胞之基因組中。圖41A-41E描繪用於表現CAR之組分(例如全部組分)之載體的實例，其具有抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子。

下文提供適用於抑制調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子之表現的dsRNA分子之實例，其中調節或調控(例如抑制) T細胞功能之分子為PD-1。

下表18中提供PDCD1 (PD1) RNAi試劑之名稱(來源於其在小鼠PDCD1基因序列NM_008798.2中之位置)，以及表示DNA序列的SEQ ID NO: 286-333。有義(S)及反義(AS)序列在此表中皆以19聚體及21聚體序列形式呈現。亦應注意，位置(PoS，例如176)來源於小鼠PDCD1基因序列NM_008798.2中之位置編號。SEQ ID NO在對應於「有義19」 SEQ ID NO: 286-297；「有義21」 SEQ ID NO: 298-309；「反義21」 SEQ ID NO: 310-321；「反義19」 SEQ ID NO: 322-333的12個組中指示。

表18. 小鼠PDCD1 (PD1) shRNA序列

NM_008798.2 上之位置	標靶區域	有義19	有義21	反義21	反義19
176	CDS	GGAGGTCCCTCACCTTCTA (SEQ ID NO: 286)	CTGGAGGTCCCTCACCTTCTA (SEQ ID NO: 298)	TAGAAGGTGAGGGACCTCCAG (SEQ ID NO: 310)	TAGAAGGTGAGGGACCTCC (SEQ ID NO: 322)
260	CDS	CGGAGGATCTTATGCTGAA (SEQ ID NO: 287)	GTCGGAGGATCTTATGCTGAA (SEQ ID NO: 299)	TTCAGCATAAGATCCTCCGAC (SEQ ID NO: 311)	TTCAGCATAAGATCCTCCG (SEQ ID NO: 323)
359	CDS	CCCGCTTCCAGATCATACA (SEQ ID NO: 288)	TGCCCGCTTCCAGATCATACA (SEQ ID NO: 300)	TGTATGATCTGGAAGCGGGCA (SEQ ID NO: 312)	TGTATGATCTGGAAGCGGG (SEQ ID NO: 324)
528	CDS	GGAGACCTCAACAAGATAT (SEQ ID NO: 289)	CTGGAGACCTCAACAAGATAT (SEQ ID NO: 301)	ATATCTTGTTGAGGTCTCCAG (SEQ ID NO: 313)	ATATCTTGTTGAGGTCTCC (SEQ ID NO: 325)
581	CDS	AAGGCATGGTCATTGGTAT (SEQ ID NO: 290)	TCAAGGCATGGTCATTGGTAT (SEQ ID NO: 302)	ATACCAATGACCATGCCTTGA (SEQ ID NO: 314)	ATACCAATGACCATGCCTT (SEQ ID NO: 326)
584	CDS	GCATGGTCATTGGTATCAT (SEQ ID NO: 291)	AGGCATGGTCATTGGTATCAT (SEQ ID NO: 303)	ATGATACCAATGACCATGCCT (SEQ ID NO: 315)	ATGATACCAATGACCATGC (SEQ ID NO: 327)
588	CDS	GGTCATTGGTATCATGAGT (SEQ ID NO: 292)	ATGGTCATTGGTATCATGAGT (SEQ ID NO: 304)	ATGGTCATTGGTATCATGAGT (SEQ ID NO: 316)	ATGGTCATTGGTATCATGA (SEQ ID NO: 328)
609	CDS	CCTAGTGGGTATCCCTGTA (SEQ ID NO: 293)	GCCCTAGTGGGTATCCCTGTA (SEQ ID NO: 305)	GCCCTAGTGGGTATCCCTGTA (SEQ ID NO: 317)	GCCCTAGTGGGTATCCCTG (SEQ ID NO: 329)
919	CDS	GAGGATGGACATTGTTCTT (SEQ ID NO: 294)	ATGAGGATGGACATTGTTCTT (SEQ ID NO: 306)	ATGAGGATGGACATTGTTCTT (SEQ ID NO: 318)	ATGAGGATGGACATTGTTC (SEQ ID NO: 330)
1021	3'UTR	GCATGCAGGCTACAGTTCA (SEQ ID NO: 295)	GAGCATGCAGGCTACAGTTCA (SEQ ID NO: 307)	GAGCATGCAGGCTACAGTTCA (SEQ ID NO: 319)	GAGCATGCAGGCTACAGTT (SEQ ID NO: 331)

1097	3'UTR	CCAGCACATG CACTGTTGA (SEQ ID NO: 296)	TTCCAGCACA TGCACTGTTG A (SEQ ID NO: 308)	TTCCAGCACA TGCACTGTTG A (SEQ ID NO: 320)	TTCCAGCACA TGCACTGTT (SEQ ID NO: 332)
1101	3'UTR	CACATGCACT GTTGAGTGA (SEQ ID NO: 297)	AGCACATGCA CTGTTGAGTG A (SEQ ID NO: 309)	AGCACATGCA CTGTTGAGTG A (SEQ ID NO: 321)	AGCACATGCA CTGTTGAGT (SEQ ID NO: 333)

下表19中提供PDCD1 (PD1) RNAi試劑之名稱(來源於其在人類PDCD1基因序列中之位置)，以及表示DNA序列之SEQ ID NO. 334-381。有義(S)及反義(AS)序列以19聚體及21聚體序列形式呈現。SEQ ID NO在對應於「有義19」 SEQ ID NO: 334-345；「有義21」 SEQ ID NO: 346-357；「反義21」 SEQ ID NO: 358-369；「反義19」 SEQ ID NO: 370-381之12個組中指示。

表19. 人類PDCD1- (PD1) shRNA序列

NM_005018.2 上之位置	標靶位置	有義19	反義19	有義21	反義21
145	CDS	GGCCAGGATG GTTCTTAGA (SEQ ID NO: 334)	TCTAAGAACC ATCCTGGCC (SEQ ID NO: 346)	GCGGCCAGGA TGGTTCTTAG A (SEQ ID NO: 358)	TCTAAGAACC ATCCTGGCCG C (SEQ ID NO: 370)
271	CDS	GCTTCGTGCT AAACTGGTA (SEQ ID NO: 335)	TACCAGTTTA GCACGAAGC (SEQ ID NO: 347)	GAGCTTCGTG CTAAACTGGT A (SEQ ID NO: 359)	TACCAGTTTA GCACGAAGCT C (SEQ ID NO: 371)
393	CDS	GGGCGTGACT TCCACATGA (SEQ ID NO: 336)	TCATGTGGAA GTCACGCCC (SEQ ID NO: 348)	ACGGGCGTGA CTTCCACATG A (SEQ ID NO: 360)	TCATGTGGAA GTCACGCCCG T (SEQ ID NO: 372)
1497	3'UTR	CAGGCCTAGA GAAGTTTCA (SEQ ID NO: 337)	TGAAACTTCT CTAGGCCTG (SEQ ID NO: 349)	TGCAGGCCTA GAGAAGTTTC A (SEQ ID NO: 361)	TGAAACTTCT CTAGGCCTGC A (SEQ ID NO: 373)
1863	3'UTR	CTTGGAACCC ATTCCTGAA (SEQ ID NO: 338)	TTCAGGAATG GGTTCCAAG (SEQ ID NO: 350)	TCCTTGGAAC CCATTCCTGA A (SEQ ID NO: 362)	TTCAGGAATG GGTTCCAAGG A (SEQ ID NO: 374)

1866	3'UTR	GGAACCCATT CCTGAAATT (SEQ ID NO: 339)	AATTTCAGGA ATGGGTTCC (SEQ ID NO: 351)	TTGGAACCCA TTCCTGAAATT (SEQ ID NO: 363)	AATTTCAGGA ATGGGTTCCA A (SEQ ID NO: 375)
1867	3'UTR	GAACCCATTC CTGAAATTA (SEQ ID NO: 340)	TAATTTCAGG AATGGGTTC (SEQ ID NO: 352)	TGGAACCCAT TCCTGAAATTA (SEQ ID NO: 364)	TAATTTCAGG AATGGGTTCC A (SEQ ID NO: 376)
1868	3'UTR	AACCCATTCC TGAAATTAT (SEQ ID NO: 341)	ATAATTTCAGG AATGGGTT (SEQ ID NO: 353)	GGAACCCATT CCTGAAATTAT (SEQ ID NO: 365)	ATAATTTCAGG AATGGGTTCC (SEQ ID NO: 377)
1869	3'UTR	ACCCATTCCT GAAATTATT (SEQ ID NO: 342)	AATAATTTCAG GAATGGGT (SEQ ID NO: 354)	GAACCCATTC CTGAAATTATT (SEQ ID NO: 366)	AATAATTTCAG GAATGGGTTC (SEQ ID NO: 378)
1870	3'UTR	CCCATTCCTG AAATTATTT (SEQ ID NO: 343)	AAATAATTTCA GGAATGGG (SEQ ID NO: 355)	AACCCATTCC TGAAATTATTT (SEQ ID NO: 367)	AAATAATTTCA GGAATGGGTT (SEQ ID NO: 379)
2079	3'UTR	CTGTGGTTCTA TTATATTA (SEQ ID NO: 344)	TAATATAATAG AACCACAG (SEQ ID NO: 356)	CCCTGTGGTT CTATTATATTA (SEQ ID NO: 368)	TAATATAATAG AACCACAGGG (SEQ ID NO: 380)
2109	3'UTR	AAATATGAGA GCATGCTAA (SEQ ID NO: 345)	TTAGCATGCTC TCATATTT (SEQ ID NO: 357)	TTAAATATGAG AGCATGCTAA (SEQ ID NO: 369)	TTAGCATGCTC TCATATTTAA (SEQ ID NO: 381)

在一個實施例中，抑制信號之抑制劑可為例如結合於抑制分子之抗體或抗體片段。舉例而言，藥劑可為結合於PD1、PD-L1、PD-L2或CTLA4之抗體或抗體片段(例如伊派利單抗(ipilimumab)(亦稱作MDX-010及MDX-101，且以Yervoy®出售；Bristol-Myers Squibb)；曲美單抗(Tremelimumab)(IgG2單株抗體，獲自Pfizer，先前稱為替西單抗(ticilimumab)，CP-675,206))。在一實施例中，藥劑為結合於TIM3之抗體或抗體片段。在一實施例中，藥劑為結合於LAG3之抗體或抗體片段。在實施例中，增強表現CAR之細胞之活性的藥劑，例如抑制分子之抑制劑，與同種異體CAR，例如本文所述之同種異體CAR (例如本文中之同種異體CAR章節中所述)組合投與。

PD-1為CD28受體家族之抑制成員，該受體家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1在經活化之B細胞、T細胞及骨髓細胞上表現(Agata等人1996 Int. Immunol 8:765-75)。PD-1之兩個配位體PD-L1

及PD-L2已展示在與PD-1結合時下調T細胞活化(Freeman等人，2000 J Exp Med 192:1027-34；Latchman等人2001 Nat Immunol 2:261-8；Carter等人2002 Eur J Immunol 32:634-43)。PD-L1在人類癌症中大量存在(Dong等人 2003 J Mol Med 81:281-7；Blank等人 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314；Konishi等人 2004 Clin Cancer Res 10:5094)。免疫抑制可藉由抑制PD-1與PD-L1之局部相互作用來逆轉。PD-1、PD-L1及PD-L2之抗體、抗體片段及其他抑制劑在此項技術中可獲得且可與本文所述之本發明之CAR組合使用。舉例而言，尼沃單抗(nivolumab)(亦稱作BMS-936558或MDX1106；Bristol-Myers Squibb)為完全人類IgG4單株抗體，其特異性阻斷PD-1。與PD-1特異性結合之尼沃單抗(純系5C4)及其他人類單株抗體揭示於US 8,008,449及WO2006/121168中。皮立珠單抗(Pidilizumab)(CT-011；Cure Tech)為結合於PD-1之人類化IgG1k單株抗體。皮立珠單抗及其他人類化抗-PD-1單株抗體揭示於WO2009/101611中。派立珠單抗(Pembrolizumab)(先前稱為拉立珠單抗(lambrolizumab)，且亦稱為MK03475；Merck)為結合於PD-1之人類化IgG4單株抗體。派立珠單抗及其他人類化抗-PD-1抗體揭示於US 8,354,509及WO2009/114335中。MEDI4736 (Medimmune)為結合於PDL1且抑制配位體與PD1相互作用之人類單株抗體。MDPL3280A (Genentech/Roche)為結合於PD-L1之人類Fc最佳化IgG1單株抗體。MDPL3280A及其他針對PD-L1之人類單株抗體揭示於美國專利第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中。其他抗PD-L1結合劑包括YW243.55.S70 (重鏈及輕鏈可變區展示於WO2010/077634中之SEQ ID NO 20及21中)及MDX-1 105 (亦稱作BMS-936559，及例如WO2007/005874中所揭示之抗PD-L1結合劑)。AMP-224 (B7-DCIg；Amplimmune；例如WO2010/027827及WO2011/066342中所揭示)為阻斷PD-1與B7-H1之間的相互作用之PD-L2 Fc融合可溶性受體。其他抗-PD-1抗體包括AMP 514 (Amplimmune)，尤其例如US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中所揭示之抗-PD-1抗體。

TIM3 (T細胞免疫球蛋白-3)尤其在分泌IFN-g之CD4+ T輔助1及CD8+ T細胞毒性1細胞中亦負調控T細胞功能，且在T細胞耗盡中起關鍵作用。抑制TIM3與其配位體(例如半乳糖凝集素-9 (Gal9)、磷脂醯絲胺酸(PS)及HMGB1)之間的相互作用可提高免疫反應。TIM3及其配位體之抗體、抗體片段及其他抑制劑在此項技術中可獲得且可與本文所述之CD19或BCMA CAR組合使用。舉例而言，靶向TIM3之抗體、抗體片段、小分子或肽抑制劑結合於TIM3之IgV結構域以抑制與其配位體的相互作用。抑制TIM3之抗體及肽揭示於WO2013/006490及US20100247521中。其他抗TIM3抗體包括RMT3-23之人類化型式(揭示於Ngiow等人, 2011, Cancer Res, 71:3540-3551中)及純系8B.2C12(揭示於Monney等人, 2002, Nature, 415:536-541中)。抑制TIM3及PD-1之雙特異性抗體揭示於US20130156774中。

在其他實施例中，提高表現CAR之細胞活性之藥劑為CEACAM抑制劑(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5抑制劑)。在一個實施例中，CEACAM之抑制劑為抗-CEACAM抗體分子。例示性抗-CEACAM-1抗體描述於WO 2010/125571、WO 2013/082366、WO 2014/059251及WO 2014/022332中，例如單株抗體34B1、26H7及5F4；或其重組形式，如例如US 2004/0047858、US 7,132,255及WO 99/052552中所述。在其他實施例中，抗-CEACAM抗體結合於CEACAM-5，如例如Zheng等人, *PLoS One*. 2010年9月2日;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)中所述，或與CEACAM-1及CEACAM-5交叉反應，如例如WO 2013/054331及US 2014/0271618中所述。

不希望受理論束縛，咸信諸如CEACAM-1及CEACAM-5之癌胚抗原細胞黏附分子(CEACAM)至少部分介導抗腫瘤免疫反應之抑制(參見例如Markel等人, *J Immunol*. 2002年3月15日;168(6):2803-10；

Markel等人, *J Immunol.* 2006年11月1日;177(9):6062-71；Markel等人, *Immunology.* 2009年2月;126(2):186-200；Markel等人, *Cancer Immunol Immunother.* 2010年2月;59(2):215-30；Ortenberg等人, *Mol Cancer Ther.* 2012年6月;11(6):1300-10；Stern等人, *J Immunol.* 2005年6月1日;174(11):6692-701；Zheng等人, *PLoS One.* 2010年9月2日;5(9). pii: e12529)。舉例而言，CEACAM-1已描述為TIM-3之異嗜性配位體且在TIM-3介導之T細胞耐受性及耗盡中起作用(參見例如WO 2014/022332；Huang等人, (2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848)。在實施例中，CEACAM-1及TIM-3之共同阻斷已顯示提高異種移植結腸直腸癌模型中之抗腫瘤免疫反應(參見例如WO 2014/022332；Huang等人(2014), 上文)。在其他實施例中，共同阻斷CEACAM-1及PD-1降低T細胞耐受性，如例如WO 2014/059251中所述。因此，CEACAM抑制劑可與本文所述之其他免疫調節劑(例如抗PD-1及/或抗TIM-3抑制劑)一起用於提高針對癌症，例如黑素瘤、肺癌(例如NSCLC)、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌及如本文所述之其他癌症之免疫反應。

LAG3 (淋巴細胞活化基因-3或CD223)為在活化之T細胞及B細胞上表現之細胞表面分子，其已顯示在CD8+ T細胞耗盡中起作用。LAG3及其配位體之抗體、抗體片段及其他抑制劑在此項技術中可獲得且可與本文所述之CD19或BCMA CAR組合使用。舉例而言，BMS-986016 (Bristol-Myers Squib)為靶向LAG3之單株抗體。IMP701 (Immutep)為拮抗劑LAG3抗體且IMP731 (Immutep及GlaxoSmithKline)為耗盡LAG3抗體。其他LAG3抑制劑包括IMP321 (Immutep)，其為LAG3及Ig之可溶性部分的重組融合蛋白，其結合於MHC II類分子且活化抗原呈現細胞(APC)。其他抗體揭示於例如WO2010/019570中。

在一些實施例中，提高表現CAR之細胞活性之藥劑可為例如包含

第一結構域及第二結構域之融合蛋白，其中第一結構域為抑制分子或其片段，且第二結構域為與正信號有關之多肽，例如包含如本文所述之胞內信號傳導結構域的多肽。在一些實施例中，與正信號有關之多肽可包括CD28、CD27、ICOS之共同刺激結構域，例如CD28、CD27及/或ICOS之胞內信號傳導結構域，及/或例如本文所述之CD3ζ的主要信號傳導結構域。在一個實施例中，融合蛋白由表現CAR之相同細胞表現。在另一實施例中，融合蛋白由例如不表現抗-BCMA CAR之T細胞或NK細胞的細胞表現。

在一個實施例中，提高本文所述之表現CAR之細胞活性之藥劑為miR-17-92。

在一個實施例中，增強本文所述之CAR之活性的藥劑為細胞因子。細胞因子具有與T細胞擴增、分化、存活及穩態相關之重要功能。可投與接受本文所述之表現CAR之細胞的個體之細胞因子包括：IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18及IL-21或其組合。在較佳實施例中，投與之細胞因子為IL-7、IL-15或IL-21或其組合。細胞因子可一天投與一次或一天投與多次，例如一天兩次、一天三次或一天四次。細胞因子可投與一天以上，例如細胞因子投與2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週或4週。舉例而言，細胞因子一天投與一次，歷時7天。

在實施例中，細胞因子與表現CAR之T細胞組合投與。細胞因子可與表現CAR之T細胞同時或並行投與，例如在同一天投與。細胞因子可製備在與表現CAR之T細胞相同的醫藥組合物中，或可製備在分開醫藥組合物中。或者，細胞因子可在投與表現CAR之T細胞之後不久投與，例如在表現CAR之T細胞投與之後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天投與。在其中細胞因子在超過一天以上進行之給藥方案中投與的實施例中，細胞因子給藥方案之第一天可在與表現CAR之T

細胞投與相同之日，或細胞因子給藥方案之第一天可在表現CAR之T細胞投與之後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。在一個實施例中，在第一天，表現CAR之T細胞投與個體，且在第二天，細胞因子一天投與一次，歷時隨後7天。在一較佳實施例中，待與表現CAR之T細胞組合投與之細胞因子為IL-7、IL-15或IL-21。

在其他實施例中，在投與表現CAR之細胞之後一段時間，例如在投與表現CAR之細胞之後至少2週、3週、4週、6週、8週、10週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或1年或更多年投與細胞因子。在一個實施例中，在評估個體對表現CAR之細胞之反應之後投與細胞因子。舉例而言，根據本文所述之劑量及方案向個體投與表現CAR之細胞。使用本文所述之任一方法，包括腫瘤生長之抑制、循環腫瘤細胞之減少或腫瘤消退，在投與表現CAR之細胞之後2週、3週、4週、6週、8週、10週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或1年或更多年評估個體對表現CAR之細胞療法之反應。對表現CAR之細胞療法未顯示足夠反應之個體可投與細胞因子。細胞因子投與對表現CAR之細胞療法具有次佳反應之個體提高表現CAR之細胞功效或抗癌活性。在一較佳實施例中，在投與表現CAR之細胞之後投與之細胞因子為IL-7。

與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑組合

本文所述之方法使用低免疫增強劑量之mTOR抑制劑，例如別位mTOR抑制劑，包括雷帕黴素類似物，諸如RAD001。投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑(例如不足以完全抑制免疫系統但足夠提高免疫功能之劑量)可最佳化免疫效應細胞，例如T細胞或表現CAR之細胞在個體中之效能。用於量測mTOR抑制之方法、劑量、治療方案及適合醫藥組合物描述於以引用的方式併入本文中之美國專利申請案第

2015/01240036號中。

在一個實施例中，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起以下中之一或多者：

i) PD-1陽性免疫效應細胞之數目減少；

ii) PD-1陰性免疫效應細胞之數目增加；

iii) PD-1陰性免疫效應細胞/PD-1陽性免疫效應細胞之比率增加；

iv)原始T細胞之數目增加；

v)例如在例如記憶T細胞前驅細胞之記憶T細胞上以下標記物中之一或多者之表現增加：$CD62L^{高}$、$CD127^{高}$、$CD27^{+}$及BCL2；

vi)例如在例如記憶T細胞前驅細胞之記憶T細胞上KLRG1表現減少；或

vii)記憶T細胞前驅細胞之數目增加，該等細胞例如為具有以下特徵中之任一者或組合之細胞：$CD62L^{高}$增加、$CD127^{高}$增加、$CD27^{+}$增加、KLRG1降低及BCL2增加；

且其中例如與未經處理之個體相比，以上中之任一者，例如i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)或vii)，例如至少短暫發生。

在另一個實施例中，例如與未經處理之表現CAR之細胞或未經處理之個體相比，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起表現CAR之細胞例如培養或在個體中之增殖或持久性增加或延長。在實施例中，增殖或持久性增加與表現CAR之細胞之數目增加相關。用於量測增殖增加或延長之方法描述於實例15及16中。在另一個實施例中，例如與未經處理之表現CAR之細胞或未經處理之個體相比，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑引起例如培養或個體中之表現CAR之細胞對癌細胞之殺死增加。在實施例中，癌細胞殺死增加與腫瘤體積減少相關。本文中，例如實例2、5-6、8及13中描述用於量測癌細胞殺死增加之

方法。在一個實施例中，表現CAR分子，例如本文所述之CAR分子之細胞與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑，例如別位mTOR抑制劑，例如RAD001或催化mTOR抑制劑組合投與。舉例而言，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可在投與本文中描述之表現CAR之細胞前開始；在投與本文中所述之表現CAR之細胞前結束；與投與本文所述之表現CAR之細胞同時開始；與投與本文所述之表現CAR之細胞重疊；或在投與本文所述之表現CAR之細胞之後繼續。

或者或另外，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑可最佳化待工程改造以表現本文所述之CAR分子的免疫效應細胞。在此類實施例中，投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑，例如別位抑制劑，例如RAD001或催化抑制劑，在自個體收穫待工程改造以表現本文所述之CAR分子的免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞前開始或結束。

在另一個實施例中，例如在自個體收穫之後待工程改造以表現本文所述之CAR分子的免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞，或例如在投與個體之前表現CAR之免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞可在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑存在下培養。

在一個實施例中，向個體投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑包含例如每週一次，例如呈立即釋放劑型，投與0.1至20、0.5至10、2.5至7.5、3至6或約5 mg RAD001或其生物等效劑量。在一個實施例中，向個體投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑包含例如每週一次，例如呈持續釋放劑型，投與0.3至60、1.5至30、7.5至22.5、9至18或約15 mg RAD001或其生物等效劑量。

在一實施例中，mTOR抑制劑之劑量引起或提供至少5%但不超過90%，至少10%但不超過90%，至少15%但不超過90%，至少20%但不超過90%，至少30%但不超過90%，至少40%但不超過90%，至少50%但不超過90%，至少60%但不超過90%，至少70%但不超過90%，至少

5%但不超過80%，至少10%但不超過80%，至少15%但不超過80%，至少20%但不超過80%，至少30%但不超過80%，至少40%但不超過80%，至少50%但不超過80%，至少60%但不超過80%，至少5%但不超過70%，至少10%但不超過70%，至少15%但不超過70%，至少20%但不超過70%，至少30%但不超過70%，至少40%但不超過70%，至少50%但不超過70%，至少5%但不超過60%，至少10%但不超過60%，至少15%但不超過60%，至少20%但不超過60%，至少30%但不超過60%，至少40%但不超過60%，至少5%但不超過50%，至少10%但不超過50%，至少15%但不超過50%，至少20%但不超過50%，至少30%但不超過50%，至少40%但不超過50%，至少5%但不超過40%，至少10%但不超過40%，至少15%但不超過40%，至少20%但不超過40%，至少30%但不超過40%，或至少35%但不超過40%，至少5%但不超過30%，至少10%但不超過30%，至少15%但不超過30%，至少20%但不超過30%，或至少25%但不超過30%之mTOR抑制。

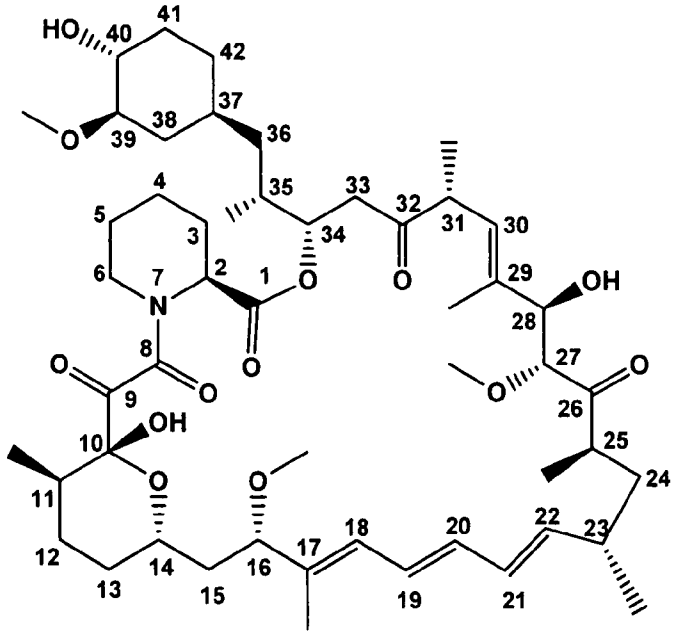
在一個實施例中，向個體投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑包含例如每週一次，例如呈立即釋放劑型，投與0.1至20、0.5至10、2.5至7.5、3至6或約5 mg RAD001或其生物等效劑量。在一個實施例中，向個體投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑包含例如每週一次，例如呈持續釋放劑型，投與0.3至60、1.5至30、7.5至22.5、9至18或約15 mg RAD001或其生物等效劑量。

mTOR抑制程度可傳達為或對應於P70 S6激酶抑制程度，例如mTOR抑制程度可藉由P70 S6激酶活性減少程度，例如藉由P70 S6激酶受質磷酸化之減少來確定。mTOR抑制程度可藉由各種方法評估，諸如如以引用的方式併入本文中之美國專利申請案第2015/01240036號中所述或如以引用的方式併入本文中之美國專利第7,727,950號中所述，藉由Boulay分析量測P70 S6激酶活性；藉由西方墨點法量測磷酸

化S6程度；或評估PD1陰性免疫效應細胞與PD1陽性免疫效應細胞之比率的改變。

如本文所用，術語「mTOR抑制劑」係指抑制細胞中之mTOR激酶的化合物或配位體或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，mTOR抑制劑為異位抑制劑。異位mTOR抑制劑包括中性三環化合物雷帕黴素(西羅莫司)、與雷帕黴素相關之化合物，亦即具有與雷帕黴素類似的結構及功能之化合物，其包括例如雷帕黴素衍生物、雷帕黴素類似物(亦稱作雷帕羅吉)及抑制mTOR活性之其他巨環內酯化合物。在一實施例中，mTOR抑制劑為催化抑制劑。

雷帕黴素為藉由具有式A中所示之結構的吸水鏈黴菌(Streptomyces hygroscopicus)產生的已知巨環內酯抗生素。



(A)

參見例如McAlpine, J.B.等人, J. Antibiotics (1991) 44: 688；Schreiber, S.L.等人, J. Am. Chem. Soc. (1991) 113: 7433；美國專利第3,929,992號。存在針對雷帕黴素提出之各種編號方案。為避免混淆，當在本文中命名特定雷帕黴素類似物時，該等名稱參考使用式A之編號方案的雷帕黴素給出。

適用於本發明中之雷帕黴素類似物為例如O取代之類似物，其中雷帕黴素之環己基環上之羥基經OR_1置換，其中R_1為羥基烷基、羥基烷氧基烷基、醯基胺基烷基或胺基烷基；例如RAD001，亦稱為依維莫司，如US 5,665,772及WO94/09010中所描述，各內容以引用的方式併入。

其他適合雷帕黴素類似物包括在位置26或28經取代之類似物。雷帕黴素類似物可為上述類似物之差向異構體，尤其在位置40、28或26經取代之類似物的差向異構體，且可視情況進一步經氫化，例如如US 6,015,815、WO95/14023及WO99/15530中所述，其內容以引用的方式併入；例如US 7,091,213、WO98/02441及WO01/14387中所描述之ABT578，亦稱為佐他莫司或雷帕黴素類似物，其內容以引用的方式併入；例如AP23573，亦稱為地磷莫司。

適用於本發明之來自US 5,665,772之雷帕黴素類似物的實例包括(但不限於) 40-O-苯甲基-雷帕黴素、40-O-(4'-羥基甲基)苯甲基-雷帕黴素、40-O-[4'-(1,2-二羥基乙基)]苯甲基-雷帕黴素、40-O-烯丙基-雷帕黴素、40-O-[3'-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4(S)-基)-丙-2'-烯-1'-基]-雷帕黴素、(2'E,4'S)-40-O-(4',5'-二羥基戊-2'-烯-1'-基)-雷帕黴素、40-O-(2-羥基)乙氧羰基甲基-雷帕黴素、40-O-(2-羥基)乙基-雷帕黴素、40-O-(3-羥基)丙基-雷帕黴素、40-O-(6-羥基)己基-雷帕黴素、40-O-[2-(2-羥基)乙氧基]乙基-雷帕黴素、40-O-[(3S)-2,2-二甲基二氧戊環-3-基]甲基-雷帕黴素、40-O-[(2S)-2,3-二羥基丙-1-基]-雷帕黴素、40-O-(2-乙醯氧基)乙基-雷帕黴素、40-O-(2-菸鹼醯基氧基)乙基-雷帕黴素、40-O-[2-(N-嗎啉基)乙醯氧基]乙基-雷帕黴素、40-O-(2-N-咪唑基乙醯氧基)乙基-雷帕黴素、40-O-[2-(N-甲基-N'-哌嗪基)乙醯氧基]乙基-雷帕黴素、39-O-去甲基-39,40-O,O-伸乙基-雷帕黴素、(26R)-26-二氫-40-O-(2-羥基)乙基-雷帕黴素、40-O-(2-胺基乙基)-雷帕黴素、40-

O-(2-乙醯胺基乙基)-雷帕黴素、40-O-(2-菸鹼醯胺基乙基)-雷帕黴素、40-O-(2-(N-甲基-咪唑-2'-基乙氧羰胺基)乙基)-雷帕黴素、40-O-(2-乙氧羰基胺基乙基)-雷帕黴素、40-O-(2-甲苯基磺醯胺基乙基)-雷帕黴素及40-O-[2-(4',5'-二乙氧羰基-1',2',3'-三唑-1'-基)-乙基]-雷帕黴素。

已知適用於本發明之其他雷帕黴素類似物為雷帕黴素之環己基環上之羥基及/或在位置28之羥基經羥基酯基置換的類似物，例如見於US RE44,768中之雷帕黴素類似物，例如坦羅莫司。

適用於本發明之其他雷帕黴素類似物包括彼等類似物，其中在位置16之甲氧基經較佳為(視情況經羥基取代之)炔基氧基、苯甲基、鄰甲氧基苯甲基或氯苯甲基之另一取代基置換，及/或其中位置39之甲氧基連同39碳一起缺失使得雷帕黴素之環己基環變為缺少位置39甲基氧基之環戊基環；該等類似物如例如WO95/16691及WO96/41807中所描述，其內容以引用的方式併入。類似物可進一步經修飾以使得雷帕黴素之位置40之羥基經烷基化及/或減少32-羰基。

來自WO95/16691之雷帕黴素類似物包括(但不限於) 16-去甲氧基-16-(戊-2-炔基)氧基-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-(丁-2-炔基)氧基-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-(炔丙基)氧基-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-(4-羥基-丁-2-炔基)氧基-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-苯甲氧基-40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-苯甲氧基-雷帕黴素、16-去甲氧基-16-鄰甲氧基苯甲基-雷帕黴素、16-去甲氧基-40-O-(2-甲氧基乙基)-16-戊-2-炔基)氧基-雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧基-39-甲醯基-42-降雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧基-39-羥基甲基-42-降雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧基-39-羧基-42-降雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧基-39-(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基-42-降雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧基-39-(嗎啉-4-基)羰基-42-降雷帕黴素、39-去甲氧基-40-去氧

基-39-[N-甲基,N-(2-吡啶-2-基-乙基)]胺甲醯基-42-降雷帕黴素及39-去甲氧基-40-去氧基-39-(對甲苯磺醯基亞肼基甲基)-42-降雷帕黴素。

來自WO96/41807之雷帕黴素類似物包括(但不限於) 32-去氧-雷帕黴素、16-O-戊-2-炔基-32-去氧-雷帕黴素、16-O-戊-2-炔基-32-去氧-40-O-(2-羥基-乙基)-雷帕黴素、16-O-戊-2-炔基-32-(S)-二氫-40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、32(S)-二氫-40-O-(2-甲氧基)乙基-雷帕黴素及32(S)-二氫-40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素。

另一適合雷帕黴素類似物為如US2005/0101624中所述之烏米莫司(umirolimus)，其內容以引用的方式併入。

RAD001另外稱為依維莫司(Afinitor®)，其具有化學名稱(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-二羥基-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基環己基]-1-甲基乙基}-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-11,36-二氧雜-4-氮雜-三環[30.3.1.04,9]六(三十烷)-16,24,26,28-四烯-2,3,10,14,20-戊酮，如US 5,665,772及WO94/09010 (各內容以引用的方式併入)中所述。

異位mTOR抑制劑之其他實例包括西羅莫司(雷帕黴素，AY-22989)、40-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕黴素(亦稱為坦羅莫司或CCI-779)及地磷莫司(AP-23573/MK-8669)。異位mTor抑制劑之其他實例包括佐他莫司(ABT578)及烏米莫司。

或者或另外，已發現催化ATP競爭性mTOR抑制劑直接靶向mTOR激酶結構域且靶向mTORC1及mTORC2兩者。此等亦為比諸如雷帕黴素之異位mTOR抑制劑更有效之mTORC1抑制劑，因為其調節抗雷帕黴素性mTORC1輸出，諸如4EBP1-T37/46磷酸化及封端依賴性轉譯。

催化抑制劑包括：BEZ235或2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-側氧基-8-喹

啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈，或單甲苯磺酸鹽形式(BEZ235之合成描述於WO2006/122806中)；CCG168 (另稱為AZD-8055，Chresta, C.M.等人, Cancer Res, 2010, 70(1), 288-298)，其具有化學名稱{5-[2,4-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-吡啶并[2,3d]嘧啶-7-基]-2-甲氧基-苯基}-甲醇；3-[2,4-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N-甲基苯甲醯胺(WO09104019)；3-(2-胺基苯并[d]噁唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(WO10051043及WO2013023184)；N-(3-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)胺基)喹啉-2-基)胺磺醯基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺(WO07044729及WO12006552)；PKI-587 (Venkatesan, A.M., J. Med.Chem., 2010, 53, 2636-2645)，其具有化學名稱1-[4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基]苯基]-3-[4-(4,6-二嗎啉)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲；GSK-2126458 (ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1, 39-43)，其具有化學名稱2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(4-噠嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺；5-(9-異丙基-8-甲基-2-嗎啉基-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(WO10114484)；及(E)-N-(8-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(6-(2-氰基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-亞基)氰胺(WO12007926)。

催化mTOR抑制劑之其他實例包括8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(WO2006/122806)及Ku-0063794 (Garcia-Martinez JM等人, Biochem J., 2009, 421(1), 29-42)。Ku-0063794為雷帕黴素之哺乳動物標靶特異性抑制劑(mTOR)。WYE-354為催化mTOR抑制劑之另一實例(Yu K等人, (2009). Biochemical, Cellular, and In vivo Activity of Novel ATP-Competitive and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin. Cancer Res. 69(15): 6232-6240)。

根據本發明適用之mTOR抑制劑亦包括其前藥、衍生物、醫藥學

上可接受之鹽或前述中之任一者之類似物。

諸如RAD001之mTOR抑制劑可經調配以便於基於此項技術中公認的方法基於本文所述之特定劑量傳遞。詳言之，美國專利第6,004,973號(以引用的方式併入本文中)提供可與本文所述之mTOR抑制劑一起使用的調配物之實例。

用於評估CAR有效性或樣品適合性之方法及生物標記物

在另一個態樣中，本發明提供一種評估或監測個體(例如患有癌症，例如血液癌之個體)中表現CAR之細胞療法(例如BCMACAR療法)之有效性或樣品(例如清除術樣品)對於CAR療法(例如BCMACAR療法)之適合性的方法。該方法包括獲取CAR療法有效性或樣品適合性之值，其中該值指示表現CAR之細胞療法之有效性或適合性。

在實施例中，CAR療法之有效性或樣品適合性之值包含以下一者、兩者、三者、四者、五者、六者或更多者(全部)的量測：

(i)樣品(例如清除術樣品或製造之表現CAR之細胞產物樣品)中靜止T_{EFF}細胞、靜止T_{REG}細胞、較年輕T細胞(例如較年輕CD4或CD8細胞或γ/δ T細胞)或早期記憶T細胞中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)或其組合的含量或活性；

(ii)樣品(例如清除術樣品或製造之表現CAR之細胞產物樣品)中活化T_{EFF}細胞、活化T_{REG}細胞、較老T細胞(例如較老CD4或CD8細胞)或晚期記憶T細胞中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)或其組合的含量或活性；

(iii)樣品(例如清除術樣品或製造之表現CAR之細胞產物樣品)中免疫細胞耗盡標記物，例如一種、兩種或兩種以上檢查點抑制劑(例如PD-1、PD-L1、TIM-3及/或LAG-3)之含量或活性。在一個實施例中，免疫細胞具有耗盡表現型，例如共表現至少兩種耗盡標記物，例如共表現PD-1及TIM-3。在其他實施例中，免疫細胞具有耗盡表現

型，例如共表現至少兩種耗盡標記物，例如共表現PD-1及LAG-3；

(iv)樣品(例如清除術樣品或製造之表現CAR之細胞產物樣品)中例如CD4+或CD8+ T細胞群體中CD27及/或CD45RO- (例如CD27+CD45RO-)免疫效應細胞之含量或活性；

(v)選自CCL20、IL-17a及/或IL-6、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CD57、CD27、CD122、CD62L、KLRG1之生物標記物中一者、兩者、三者、四者、五者、十者、二十者或更多者之含量或活性；

(vi)表現CAR之細胞產物樣品，例如表現BCMA CAR之細胞產物樣品中細胞因子含量或活性(例如細胞因子庫之品質)；或

(vii)製造之表現CAR之細胞產物樣品中表現CAR之細胞之轉導效率。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，表現CAR之細胞療法包含複數個(例如一群)表現CAR之免疫效應細胞，例如複數個(例如一群) T細胞或NK細胞或其組合。在一個實施例中，表現CAR之細胞療法為BCMACAR療法。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，自獲自個體之清除術樣品獲得(i)-(vii)中之一或多者的量測。可在輸注或再次輸注前評估清除術樣品。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，自製造之表現CAR之細胞產物樣品，例如表現BCMACAR之細胞產物樣品獲得(i)-(vii)中之一或多者的量測。可在輸注或再次輸注前評估製造之表現CAR之細胞產物。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，在接受表現CAR之細胞療法之前，在此期間或在接受之後評估個體。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，(i)-(vii)中之一或多者的量測評估基因表現、流動式細胞量測術或蛋白質表現中之一或多

者的型態。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，該方法進一步包含基於(i)-(vii)中之一或多者的量測，鑑別個體為反應者、無反應者、復發者或非復發者。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，反應者(例如完全反應者)具有或經鑑別具有與無反應者相比，GZMK、PPF1BP2或原始T細胞中一者、兩者或更多者(全部)更大之含量或活性。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有與反應者相比，IL22、IL-2RA、IL-21、IRF8、IL8、CCL17、CCL22、效應T細胞或調控T細胞中一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或更多者(全部)更大之含量或活性。

在一個實施例中，復發者為具有或經鑑別具有與非復發者相比，增加的以下基因中之一或多者(例如2、3、4者或全部)之表現量：MIR199A1、MIR1203、uc021ovp、ITM2C及HLA-DQB1，及/或與非復發者相比，減少的以下基因中之一或多者(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11者或全部)之表現量的患者：PPIAL4D、TTTY10、TXLNG2P、MIR4650-1、KDM5D、USP9Y、PRKY、RPS4Y2、RPS4Y1、NCRNA00185、SULT1E1及EIF1AY。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，完全反應者具有或經鑑別具有與參考值，例如CD8+ T細胞之無反應者百分比相比，更大，例如統計學上顯著更大百分比之CD8+ T細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，完全反應者具有或經鑑別具有與參考值，例如CD27+ CD45RO-免疫效應細胞之無反應者數目相比，例如CD8+群體中更大百分比之CD27+ CD45RO-免疫效應細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，完全反應者或部分

反應者具有或經鑑別具有與參考值，例如CD4+ T細胞之無反應者百分比相比，更大，例如統計學上顯著更大百分比之CD4+ T細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，完全反應者具有或經鑑別具有與參考值，例如靜止T_{EFF}細胞、靜止T_{REG}細胞、較年輕T細胞(例如較年輕CD4或CD8細胞)或早期記憶T細胞之無反應者數目相比，更大百分比之靜止T_{EFF}細胞、靜止T_{REG}細胞、較年輕T細胞(例如較年輕CD4或CD8細胞或γ/δ T細胞)或早期記憶T細胞中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)或其組合。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有與參考值，例如活化T_{EFF}細胞、活化T_{REG}細胞、較老T細胞(例如較老CD4或CD8細胞)或晚期記憶T細胞之反應者數目相比，更大百分比之活化T_{EFF}細胞、活化T_{REG}細胞、較老T細胞(例如較老CD4或CD8細胞)或晚期記憶T細胞中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)或其組合。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有更大百分比之免疫細胞耗盡標記物，例如一種、兩種或兩種以上免疫檢查點抑制劑(例如PD-1、PD-L1、TIM-3及/或LAG-3)。在一個實施例中，無反應者具有或經鑑別具有與來自反應者之表現PD-1或LAG-3之免疫效應細胞之百分比相比，更大百分比之表現PD-1、PD-L1或LAG-3之免疫效應細胞(例如CD4+ T細胞及/或CD8+ T細胞)(例如表現CAR之CD4+細胞及/或CD8+ T細胞)。

在一個實施例中，無反應者具有或經鑑別具有更大百分比之具有耗盡表現型之免疫細胞，例如共表現至少兩種耗盡標記物，例如共表現PD-1、PD-L1及/或TIM-3之免疫細胞。在其他實施例中，無反應者具有或經鑑別具有更大百分比之具有耗盡表現型之免疫細胞，例如共表現至少兩種耗盡標記物，例如共表現PD-1及LAG-3之免疫細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有與表現CAR之細胞療法之反應者(例如完全反應者)相比，表現CAR之細胞群體(例如BCMACAR+細胞群體)中更大百分比之PD-1/PD-L1+/LAG-3+細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，部分反應者具有或經鑑別具有與反應者相比，表現CAR之細胞群體(例如BCMACAR+細胞群體)中更高百分比之PD-1/PD-L1+/LAG-3+細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有在表現CAR之細胞群體(例如BCMACAR+細胞群體)中PD1/PD-L1+CAR+之耗盡表現型及LAG3之共表現。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，無反應者具有或經鑑別具有與反應者(例如完全反應者)相比，表現CAR之細胞群體(例如BCMA CAR+細胞群體)中更大百分比之PD-1/PD-L1+/TIM-3+細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，部分反應者具有或經鑑別具有與反應者相比，表現CAR之細胞群體(例如BCMACAR+細胞群體)中更高百分比之PD-1/PD-L1+/TIM-3+細胞。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，清除術樣品中CD8+CD27+CD45RO- T細胞之存在為個體對表現CAR之細胞療法(例如BCMACAR療法)反應陽性之預測因子。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，清除術樣品中高百分比之PD1+CAR+及LAG3+或TIM3+ T細胞為個體對表現CAR之細胞療法(例如BCMACAR療法)反應不良之預測因子。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，反應者(例如完全或部分反應者)具有以下型態中之一者、兩者、三者或三者以上(或全部)：

(i)與參考值，例如CD27+免疫效應細胞之無反應者數目相比，具

有更大數目之CD27+免疫效應細胞；

(ii)與參考值，例如CD8+ T細胞之無反應者數目相比，具有更大數目之CD8+ T細胞；

(iii)與參考值，例如表現一或多種檢查點抑制劑之細胞之無反應者數目相比，具有較低數目之表現一或多種檢查點抑制劑，例如選自PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或KLRG-1或組合之檢查點抑制劑之免疫細胞；或

(iv)與參考值，例如靜止T_{EFF}細胞、靜止T_{REG}細胞、原始CD4細胞、未經刺激之記憶T細胞或早期記憶T細胞之無反應者數目相比，具有更大數目之靜止T_{EFF}細胞、靜止T_{REG}細胞、原始CD4細胞、未經刺激之記憶T細胞或早期記憶T細胞中之一者、兩者、三者、四者或四者以上(全部)或其組合。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，(vi)之細胞因子含量或活性係選自細胞因子CCL20/MIP3a、IL17A、IL6、GM-CSF、IFNγ、IL10、IL13、IL2、IL21、IL4、IL5、IL9或TNFα中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或更多者(或全部)或其組合。細胞因子可選自IL-17a、CCL20、IL2、IL6或TNFa中之一者、兩者、三者、四者或更多者(全部)。在一個實施例中，選自IL-17a及CCL20中之一或兩者的細胞因子之含量或活性增加指示反應增加或復發減少。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，(vii)中15%或更高之轉導效率指示反應增加或復發減少。

在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，(vii)中少於15%之轉導效率指示反應減少或復發增加。

在實施例中，藉由本文中之方法鑑別之反應者、無反應者、復發者或非復發者可根據臨床標準進一步評估。舉例而言，完全反應者

患有或鑑別為患有疾病，例如癌症，對治療顯示完全反應，例如完全緩解之個體。可例如使用NCCN Guidelines®或Cheson等人，J Clin Oncol 17:1244 (1999)及Cheson等人，「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」，J Clin Oncol 25:579-586 (2007) (均以全文引用的方式併入本文中)鑑別完全反應。部分反應者患有或鑑別為患有疾病，例如癌症，對治療顯示部分反應，例如部分緩解之個體。可例如使用如本文所述之NCCN Guidelines®或Cheson標準鑑別部分反應。無反應者患有或鑑別為患有疾病，例如癌症，對治療不顯示反應之個體，例如患者具有穩定疾病或進展性疾病。可例如使用如本文所述之NCCN Guidelines®或Cheson標準鑑別無反應者。

或者，或與本文所揭示之方法組合，回應於該值，進行以下中之一者、兩者、三者、四者或更多者：

例如向反應者或非復發者投與表現CAR之細胞療法；

投與改變劑量之表現CAR之細胞療法；

改變表現CAR之細胞療法之進度或時程；

例如向無反應者或部分反應者投與另一藥劑與表現CAR之細胞療法，例如檢查點抑制劑，例如本文所述之檢查點抑制劑之組合；

在用表現CAR之細胞療法處理之前向無反應者或部分反應者投與增加個體中較年輕T細胞之數目的療法；

修改表現CAR之細胞療法之製造方法，例如在引入編碼CAR之核酸之前富集較年輕T細胞，或例如針對鑑別為無反應者或部分反應者之個體，增加轉導效率；

例如針對無反應者或部分反應者或復發者，投與替代性療法；或

若個體為或鑑別為無反應者或復發者，則例如藉由CD25耗盡、投與環磷醯胺、抗-GITR抗體或其組合中之一或多者，減少T_{REG}細胞

群體及/或T_{REG}基因特徵。

在某些實施例中，個體用抗-GITR抗體預治療。在某一實施例中，在輸注或再輸注之前個體用抗-GITR抗體治療。

生物聚合物傳遞方法

在一些實施例中，一或多個如本文所揭示之表現CAR之細胞可經由生物聚合物支架，例如生物聚合物植入物投與或傳遞至個體。生物聚合物支架可支撐或增強本文所述之表現CAR之細胞之傳遞、擴增及/或分散。生物聚合物支架包含可天然存在或合成之生物相容性(例如不實質上誘發發炎性或免疫反應)及/或生物可降解之聚合物。

適合生物聚合物之實例包括(但不限於)單獨或與任何其他聚合物組合物以任何濃度及任何比率組合的瓊脂、瓊脂糖、海藻酸鹽、海藻酸鹽/磷酸鈣水泥(CPC)、β-半乳糖苷酶(β-GAL)、(1,2,3,4,6-五乙醯基a-D-半乳糖)、纖維素、幾丁質、聚葡萄胺糖、膠原蛋白、彈性蛋白、明膠、玻尿酸、膠原蛋白、羥磷灰石、聚(3-羥丁酸酯-共-3-羥基-己酸酯) (PHBHHx)、聚(丙交酯)、聚(己內酯) (PCL)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLG)、聚氧化乙烯(PEO)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氧化丙烯(PPO)、聚乙烯醇(PVA)、絲綢、大豆蛋白及分離大豆蛋白。生物聚合物可經促進黏附或遷移之分子，例如結合於淋巴細胞之膠原蛋白受體的膠原蛋白模擬肽及/或增強待傳遞之細胞之傳遞、擴增或功能，例如抗癌活性的刺激分子強化或改質。生物聚合物支架可為可注射劑，例如凝膠或半固體，或固體組合物。

在一些實施例中，在傳遞至個體之前本文所述之表現CAR之細胞接種至生物聚合物支架上。在實施例中，生物聚合物支架進一步包含一或多種例如併入或結合於支架之生物聚合物的本文所述之其他治療劑(例如另一表現CAR之細胞、抗體或小分子)或增強表現CAR之細胞之活性的藥劑。在實施例中，生物聚合物支架例如瘤內注射或以外科

手術方式植入腫瘤或植入足以介導抗腫瘤作用之腫瘤附近位置內。生物聚合物組合物之其他實例及其傳遞方法描述於Stephan等人, *Nature Biotechnology*, 2015, 33:97-101；及WO2014/110591中。

醫藥組合物及治療

本發明之醫藥組合物可包含表現CAR之細胞(例如複數個如本文所述之表現CAR之細胞)與一或多種醫藥學上或生理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的組合。此類組合物可包含緩衝劑，諸如中性緩衝生理食鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水及其類似物；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露糖醇；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(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。在一個態樣中，本發明之組合物調配用於靜脈內投與。

本發明之醫藥組合物可以適於待治療(或預防)疾病之方式投與。儘管可藉由臨床試驗確定適當劑量，但投與量及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之條件，及患者疾病之類型及嚴重程度。

在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含，例如不存在可偵測含量的例如選自由以下各者組成之群的污染物：內毒素、黴漿菌、複製勝任型慢病毒(RCL)、p24、VSV-G核酸、HIV gag、殘餘抗-CD3/抗-CD28塗佈之珠粒、小鼠抗體、彙聚人類血清、牛血清白蛋白、牛血清、培養基組分、載體封裝細胞或質體組分、細菌及真菌。在一個實施例中，細菌為選自由以下各者組成之群的至少一者：糞產鹼桿菌(Alcaligenes faecalis)、白色念珠菌(Candida albicans)、大腸桿菌、流行性嗜血桿菌(Haemophilus influenza)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitides)、綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumonia)及A群化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes group A)。

當指示「免疫有效量」、「抗腫瘤有效量」、「腫瘤抑制有效量」或「治療量」時，待投與之本發明之組合物的精確量可由醫師考慮個體之年齡、體重、腫瘤尺寸、感染或癌轉移程度及患者(個體)條件的差異來決定。通常可規定包含本文所述之T細胞之醫藥組合物可以每公斤體重10^4至10^9個細胞，在一些情況下每公斤體重10^5至10^6個細胞(包括彼等範圍內之全部整數值)之劑量投與。T細胞組合物亦可以此等劑量多次投與。細胞可藉由使用免疫療法中通常已知之輸注技術投與(參見例如Rosenberg等人, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988)。

在某些態樣中，可能需要向個體投與活化T細胞，隨後重新抽血(或進行清除術)，根據本發明自其活化T細胞，且用此等經活化及擴增之T細胞重新輸注患者。此過程可每幾週進行多次。在某些態樣中，T細胞可自抽出之10cc至400cc血液活化。在某些態樣中，T細胞自抽取之20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc或100cc血液活化。

可以任何適宜方式投與標的組合物，包括藉由氣霧劑吸入、注射、攝入、輸注、植入或移植。可經動脈內、皮下、皮內、瘤內、結節內、髓內、肌肉內、靜脈內(i.v.)注射或腹膜內向患者投與本文所述之組合物。在一個態樣中，藉由皮內或皮下注射向患者投與本發明之T細胞組合物。在一個態樣中，藉由靜脈內注射投與本發明之表現CAR之細胞(例如T細胞或NK細胞)組合物。表現CAR之細胞(例如T細胞或NK細胞)之組合物可直接注射至腫瘤、淋巴結或感染部位。

在一特定例示性態樣中，個體可經歷白細胞去除術，其中將白細胞收集、增濃或離體耗盡以選擇及/或分離相關細胞，例如免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)。此等免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)分離物可藉由此項技術中已知之方法擴增及處理，使得可引入一或多種本發明之CAR構築體，藉此產生本發明之表現CAR之細胞(例

如CAR T細胞或表現CAR之NK細胞)。有需要之個體可隨後經歷使用高劑量化學療法繼之以外周血液幹細胞移植的標準治療。在某些態樣中，在移植之後或同時，個體接受經擴增之本發明之表現CAR之細胞(例如CAR T細胞或NK細胞)輸注。在另一態樣中，在手術之前或之後投與經擴增之表現CAR之細胞(例如CAR T細胞或NK細胞)。

在實施例中，例如在投與一或多個表現本文所述之CAR，例如本文所述之結合BCMA之CAR的細胞之前在個體上進行淋巴細胞耗盡。在實施例中，淋巴細胞耗盡包含投與美法侖、賽特杉、環磷醯胺及氟達拉賓中之一或多者。

上述待投與患者的治療之劑量將隨所治療病狀之準確性質及治療接受者而變化。可根據此項技術中接受之實踐對用於人類投與之劑量按比例調整。CAMPATH之劑量例如對成年患者而言將在1至約100 mg範圍內，通常每日投與，持續1至30天之時間。較佳每日劑量為每日1至10 mg，然而在一些情況下，可使用高達每日40 mg之較大劑量(描述於美國專利第6,120,766號中)。

在一個實施例中，CAR例如使用活體外轉錄引入免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)中，且個體(例如人類)接受本發明之CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的初始投與，及一或多次本發明之CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的隨後投與，其中一或多次隨後投與在先前投與之後不足15天，例如14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2天投與。在一個實施例中，每週向個體(例如人類)投與本發明之CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的一次以上投與，例如每週投與2、3或4次本發明之CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的投與。在一個實施例中，個體(例如人類個體)每週接受一次以上CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)投與(例如每週2、3或4次投與)(在本文中亦稱為週期)，隨後一週不投與CAR免疫效

應細胞(例如T細胞或NK細胞)，接著向個體投與一或多次CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)的額外投與(例如每週一次以上CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)投與)。在另一實施例中，個體(例如人類個體)接受一個以上CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)週期，且各週期之間的時間小於10、9、8、7、6、5、4或3天。在一個實施例中，每隔一天投與CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)，每週投與3次。在一個實施例中，投與本發明之CAR免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)持續至少兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週或八週以上。

在一個態樣中，使用慢病毒載體(諸如慢病毒)產生表現BCMA CAR之細胞(例如BCMA CART或表現BCMA CAR之NK細胞)。彼方式產生之表現CAR之細胞(例如CART或表現CAR之NK細胞)將具有穩定CAR表現。

在一個態樣中，使用諸如γ反轉錄病毒載體，例如本文所述之γ反轉錄病毒載體的病毒載體產生表現CAR之細胞，例如CART。使用此等載體產生之CART可具有穩定CAR表現。

在一個態樣中，在轉導後，表現CAR之細胞(例如CART或表現CAR之NK細胞)短暫表現CAR載體持續4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15天。可藉由RNA CAR載體傳遞實現CAR短暫表現。在一個態樣中，藉由電穿孔將CAR RNA轉導至例如T細胞或NK細胞之細胞中。

使用短暫表現表現CAR之細胞(例如CART或表現CAR之NK細胞)(尤其使用攜帶鼠類scFv之表現CAR之細胞，例如CART或表現CAR之NK細胞)治療之患者中可能產生的潛在問題為多次治療後的全身性過敏反應。

不受此理論束縛，咸信此類過敏性反應可由產生體液抗-CAR反

應(亦即具有抗IgE同型之抗-CAR抗體)之患者引起。當存在十天至十四天抗原暴露中斷時，認為患者之抗體產生細胞經歷IgG同型(不引起全身性過敏反應)至IgE同型的類別轉換。

若患者在短暫CAR療法過程中處於產生抗-CAR抗體反應(諸如由RNA轉導產生之反應)之高風險中，則表現CAR之細胞(例如CART或表現CAR之NK細胞)輸注中斷不應持續超過十天至十四天。

實例

參考以下實驗性實例，進一步詳細描述本發明。除非另外規定，否則提供此等實例僅出於說明的目的，且不欲限制。因此，本發明決不應解釋為限於以下實例，而應解釋為涵蓋由於本文所提供之教示而變得顯而易見的任何及所有變體。

無需進一步描述，咸信一般技術者可使用前述描述及以下說明性實例製造及利用本發明之組合物且實踐所主張之方法。以下實施例特定指出本發明之各種態樣且不應理解為以任何方式限制本發明之剩餘部分。

實例1：BCMA在骨髓瘤細胞株及主要樣品中表現

藉由定量PCR分析骨髓瘤細胞株中之BCMA表現

藉由定量RT-PCR，針對BCMA RNA表現，篩選人類癌症之16個細胞株。用RNAqueos-4PCR套組(Ambion，AM-1914)提取RNA，且用RT-qPCR之iScript Reverse Transcription Supermix (BioRad，170-8841)合成cDNA。藉由相對qPCR (qPCR)，使用ABI TaqMan BCMA特異性引子及探針組(ABI，Hs03045080，批號：1139777)定量相對BCMA cDNA複本；TaqMan GUSB (ABI，Hs99999908_M1，批號：1093869)引子及探針組用於校正。

qPCR之分析展示所有測試之MM細胞株(U266、NCI H929及RPMI 8226)均表現BCMA。亦在BJAB及LCL細胞(B細胞類淋巴母細胞

細胞株)及CEM細胞(T類淋巴母細胞細胞株)中偵測到BCMA。其他非MM細胞株無一者顯示可偵測之BCMA表現。此RNA分析支持藉由流動式細胞量測術偵測蛋白質，以選擇陽性表現之BCMA細胞株用於評估。詳細結果提供於圖1A中。

藉由來自患者之漿細胞中及不同多發性骨髓瘤樣品中BCMA表現之RNA分析進行的比較提供於圖1B中。

藉由流動式細胞量測術分析多發性骨髓瘤細胞株及主要樣品中之BCMA表現

將來自MM患者(PB或BM)之多發性骨髓瘤(MM)細胞株U266、NCI H929或RPMI 8226或主要樣品用人類BCMA/TNFRSF17藻紅素親和力純化之PAb、山羊IgG (R&D，FAB193P)染色。來自多發性骨髓瘤患者之主要樣品亦用Live/dead染料(LifeTechnologies，L34960)、CD45-BV421 (Biolegend，304032)、CD38-APCeF780 (eBioscience 47-0389-42)、CD138-APC (eBioscience 17-1389-42)、CD19-PECY7 (eBioscience，E10328-1632)、λ鏈-PerCP-eF710 (eBioscience 46-9990-42)及κ輕鏈(eBioscience, 11-9970-42)染色。使用BD Fortessa細胞計數器收集來自染色樣品之資料。使用Flowjo v10 (Tree Star Inc)進行流動細胞學分析。

如圖2A、2B及2C中所示，在所有3個MM細胞株之表面上偵測到BCMA。此外，在大部分分析之MM患者(10個中之9個)中BCMA在大部分純系(κ或λ限制)漿細胞上均勻表現(圖2D及2E)。此等結果為BCMA作為MM中標靶之關聯性提供強力支撐。

正常外周血液細胞、CD3/CD28擴增T細胞及骨髓幹細胞中BCMA表現之流動細胞學分析

為排除正常組織中及T細胞上BCMA可能之脫靶表現，藉由流動式細胞量測術評估來自自願健康供體之兩個骨髓(BM)及外周血液(PB)

樣品中之BCMA表現。經由Ficoll-Paque (GE healthcare)梯度分離獲得單核細胞。接著將BM細胞用Live/dead染料(LifeTechnologies，L34960)標記，接著用針對CD34-APC (eBioscience，17-0349-42)、CD38-PECY7 (eBioscience，25-0389-42)、人類造血譜系標記物混合物-FITC (eBioscience，22-7778-72)、CD45RA-APC-eF780 (eBioscience，47-0458-42)、CD90-PerCPCy5.5 (eBioscience，45-0909-41)、CD10-BV421 (Biolegend，312218)及BCMA-PE (R&D，FAB193P)之單株抗體染色。在基線及用CD3/CD28珠粒刺激及擴增後將新鮮PB細胞染色。將PB用針對CD14-V500 (BD，561391)、CD45-BV421 (Biolegend，304032)、CD3-AF700 (56-0038-42)、CD19-PECY7 (eBioscience，E10328-1632)、BCMA-PE (R&D，FAB193P)之單株抗體染色。將細胞洗滌兩次且在BD Fortessa細胞計數器中獲得染色資料。藉由使用FlowJo v10 (Tree Star Inc)進行流動細胞學分析。

在PBMC上未觀測到BCMA表現之證據。重要地，T細胞在擴增期間保持BCMA陰性(圖3A)。BM中不同幹細胞子集之分析揭露BCMA在不成熟譜系陰性CD34陽性幹細胞上不表現。詳言之，共同淋巴細胞祖細胞及造血幹細胞為陰性(圖3B)。

藉由免疫組織化學分析正常組織中之BCMA表現

選擇用於免疫組織化學之三種市售抗體(Novus，Sigma)且滴定在石蠟固定之正常脾組織中。藉由免疫組織化學染色包括27個健康人類組織之組織微陣列(TMA)。

所有3個抗體均展示淋巴結、脾及扁桃體中正常漿細胞上陽性染色，而測試之正常肺、胰臟及甲狀腺為陰性。在以下器官觀測到染色，很可能因可獲得抗體之多株性而為非特異性的：胃、唾液腺、腎、腎上腺、小腦、心臟及闌尾。所選結果展示於圖4A-4E中且概述於表11中。

表11. 藉由正常組織中免疫組織化學染色之BCMA表現

部位	n=	染色
胎盤	2	陰性
脂肪	2	陰性
膀胱	2	陰性
大腦皮質	2	陰性
小腦	2	陽性
乳房	0	N/A
子宮頸	1	陰性
結腸	2	陽性
橫隔膜	2	陰性
十二指腸	2	陽性
食道	2	陽性
膽囊	2	陰性
心臟	2	陰性
迴腸	2	陽性
空腸	2	陽性
腎	2	陰性
肝	2	陰性
肺	2	陰性
卵巢	2	陰性
胰臟	2	陰性
甲狀腺	1	陰性
直腸	2	陽性
皮膚	2	陰性
骨胳肌肉	2	陰性
脾	2	陽性
胃	2	陽性
睪丸	2	陰性
胸腺	2	陰性
平滑肌	2	陰性
扁桃體	1	陽性
子宮	2	陰性

此等結果引起表現之進一步分析，尤其使用RNAscope原位雜交證實此等組織中BCMA表現之缺乏。所選結果展示於圖4F中。

實例2：含有人類化抗-BCMA scFv之CAR之活體外評估

自人類化小鼠抗-BCMA抗體產生之BCMA CAR構築體

使用PCT公開案WO 2012/163805 (其內容以全文引用的方式併入本文中)中所揭示之VL及VH序列設計四種不同抗-BCMA CAR構築

體。為產生抗-BCMA CAR，合成VH及VL序列且用[Gly-Gly-Gly-Gly-Ser] × 4連接子(SEQ ID NO: 27)接合，產生兩個單鏈可變片段(scFv)，其中VH在VL前(H2L，SEQ ID NO: 255)或VL在VH前(L2H，SEQ ID NO: 257)。亦合成CD8前導序列且用BamHI位點融合於各scFv之5'末端。在合成時分別在5'及3'末端包括XbaI及BspE1之限制位點以促進CD8前導序列-scFv選殖至含有鉸鏈及具有4-1BB及CD3z細胞質結構域之CD8TM區之pTRPE慢病毒載體中。兩個分開的CAR主鏈構築體用於選殖，一者含有人類CD8鉸鏈且另一者含有人類IgG4鉸鏈以產生圖5中示意性展示之4個抗-BCMA CAR構築體，命名為pBCMA 1、pBCMA 2、pBCMA 3及pBCMA 4。為產生感染性慢病毒載體上清液，將293-T細胞用以下質體：pTRP-VSV-G (編碼水泡性口炎病毒(VSV-G)包膜)、pTRP gag/pol (編碼gag及pol)及pTRP-Rev，使用四種BCMA CAR構築體中之任一者，利用脂染胺2000 (Invitrogen)轉染。

VH在VL前之人類化抗-BCMA scFv (H2L，例如pBCMA 2及pBCMA 4)之核酸序列如下：

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAG
GCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAG
TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACC
ATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCACA
CTAGTGACCGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTAGCGGAGGAGGCGGGAGCGGTGGAGGTGGCTCTGGAGGT
GGCGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACC
ATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC
CCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGAAGCGGC
AGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG
CAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

(SEQ ID NO: 272)

其中Vh在VL前(H2L，例如pBCMA 2及pBCMA 4)之人類化抗-BCMA scFv的對應胺基酸序列如下：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVR
QAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYNGYDVLDNWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL
SASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
CQQYRKLPWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO: 271)

VL在VH前之人類化抗-BCMA scFv (L2H，例如pBCMA1及pBCMA3)之核酸序列如下：

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATTACCTGC
TCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG
CTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACC
GATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGG
AAGCTCCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTGGTGGAGGAGGTAGCGGAGGA
GGCGGGAGCGGTGGAGGTGGCTCTGGAGGTGGCGGAAGCCAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAA
GTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGC
GACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCC
TACATGGAACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTAC
AACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

(SEQ ID NO: 274)

其中VL在VH前(L2H，例如pBCMA1及pBCMA3)之人類化抗-BCMA scFv的對應胺基酸序列如下：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSNLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YRKLPWTFGQ
GTKLEIKRGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQV QLVQSGAEVK KPGSSVKVSC
KASGGTFSNY WMHWVRQAPG QGLEWMGATYRGHSDTYYNQ KFKGRVTITA
DKSTSTAYME LSSLRSEDTA VYYCARGAIYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO: 273)

在下文及實例3中詳述之實驗中利用含有人類化抗-BCMA scFv之此等pBCMA-CAR。

BCMA-CAR在T細胞上之有效表現

將來自健康供體之新鮮分離之人類T細胞用編碼pBCMA 1至4 CAR之慢病毒載體上清液轉導，且藉由流動式細胞量測術評估抗-BCMA CAR表現。簡言之，將T細胞在具有10% FBS之RPMI 1640培養基中培養且經抗-CD3/抗-CD28 Dynabead (Invitrogen)刺激。在刺激之後24小時，將T細胞用四種不同pBCMA CAR慢病毒載體上清液轉

導。經抗-間皮素CAR (SS1)載體轉導之T細胞用作陽性對照。模擬轉導之T細胞(NTD)用作陰性對照。在慢病毒轉導之後4-6天，將T細胞用生物素標記之蛋白質L抗體染色，接著鏈黴親和素FITC (BD Biosciences)或生物素山羊-抗小鼠，且藉由流動式細胞量測術(FACS Calibur，BD)評估CAR表現。藉由使用Flowjo (Tree Star Inc)進行流動細胞學分析。

在轉導之後，觀測到pBCMA CAR在轉導T細胞之細胞表面上有效表現，如圖6中所示。

細胞因子自表現抗-BCMA CAR之T細胞(BCMA CART)之產生

藉由使用由GeneCopoeia提供之載體進行慢病毒轉導，接著嘌呤黴素選擇，來產生異位表現人類BCMA (K562-BCMA)之K562細胞。活體外利用K562-BCMA特異性標靶細胞評估細胞毒性及細胞因子自pBCMA 1-4 CAR轉導之T細胞的產生。使抗-pBCMA CAR T細胞或對照T細胞擴增，直至對數期生長結束，且隨後與K562-BCMA特異性標靶細胞、作為陽性對照之K562-間皮素標靶細胞或作為陰性對照之非標靶細胞以3:1比率之效應細胞與標靶細胞共同培養16小時。收穫培養物上清液且根據製造商說明書(R&D)藉由特異性ELISA量測IFN-γ及IL-2濃度。

如圖7A及7B中所示，當與表現BCMA之標靶細胞而非與BCMA陰性標靶細胞一起共同培養時，表現所有四種抗-pBCMA CAR之T細胞產生相似含量之IFN-γ及IL-2。

骨髓瘤細胞株上BCMA CART之細胞毒性活性

使用^{51}Cr釋放分析評估pBCMA CAR T細胞殺死表現BCMA之標靶細胞的能力。簡言之，標靶MM細胞用^{51}Cr (重鉻酸鈉鹽)標記，洗滌且與效應pBCMA CAR T細胞以不同效應/標靶比率共同培養。在第4小時收集上清液且置於96孔Lumaplate (Perkin Elmer)中。在液體閃爍

計數器(MicroBeta trilux，Perkin Elmer)上量測自標記之標靶細胞釋放的^{51}Cr之量。在單獨或具有1% SDS之培養基中培育的標靶細胞用於確定自發(S)或最大(M) ^{51}Cr釋放。特異性溶解百分比如下計算：100×(cpm實驗釋放- cpm S釋放)/ (cpm M釋放- cpm S釋放)。

如圖8A、8B、8C及8D中所示，所有四種pBCMA-CAR轉導之T細胞能夠誘發K562-BCMA細胞及表現BCMA之多發性骨髓瘤細胞株的溶解，其中對BCMA陰性細胞株幾乎無活性。具有CD8鉸鏈之pBCMA-CAR (pBCMA 3及4)顯示比含有IgG4鉸鏈之pBCMA CAR大的細胞毒性，表明鉸鏈為針對最佳功能之CAR設計中之重要因子。

實例3：用於多發性骨髓瘤之pBCMA-CART之活體內評估

基於支持pBCMA 3及pBCMA 4 CAR修飾之T細胞之功能增強的活體外資料，在多發性骨髓瘤之臨床前動物模型中使用RPMI 8226細胞株評估此等CART之抗腫瘤活性。RPMI 8226細胞經工程改造以表現扣甲綠色螢光素酶(CB-G Luc$^+$)以藉由生物發光活體內成像(IVIS)及Living Image軟體(Perkin Elmer)追蹤腫瘤進展。在注射CB-G Luc$^+$ 4週後，在NSG接受者中IV注射RPMI 8226細胞，IV注射表現pBCMA 3 CAR、pBCMA 4 CAR、CD19 CAR (具有人類CD8鉸鏈、4-1BB及CD3z細胞質域之FMC63抗-CD19 scFv)或SS1 CAR (具有人類CD8鉸鏈、4-1BB及CD3z細胞質域之SS1抗-間皮素scFv)之T細胞，且藉由光學成像以及藉由疾病臨床症狀之出現評估腫瘤負荷(以下表12)。評分如下進行：1-無臨床症狀；2-微小步態改變/較小腫瘤塊；3-降低之活動性/腫瘤塊/仍然能走動；4-後肢麻痹/大腫瘤塊/終點；以及5-完全肢體麻痹。

表12.處理組及臨床評分.

組	第50天評分
BCMA3	2
BCMA4	2
SS1	3
CD19	4
CTL	4

如圖9A及9B中所示，與靶向間皮素(命名為SS1)或CD19之對照T細胞相比，表現pBCMA-3及pBCMA 4 CAR之T細胞誘發負載RPMI 8226之小鼠的腫瘤負荷顯著減少，以及臨床疾病活性提高。

實例2及3中所描述之實驗提供鑑別用於實例4-7中描述及評估之額外CAR構築體之人類scFv結合結構域的基本原理。

實例4：產生人類抗-BCMA CAR構築體

藉由3輪基於珠粒之Bio-BCMA淘選，鑑別用於CAR構築體之人類BCMA特異性scFv。臂1中，使用SBAL-1Sk噬菌體文庫(8.4E13)。臂2中，使用SBAL-3Sk(G1+G2+G4+G5)噬菌體文庫(1E13)。藉由ELISA針對BCMA反應性篩選噬菌體溶解物。鑑別319個陽性碰撞，代表135個獨特序列。噬菌體序列轉化成可在大腸桿菌中表現之可溶性scFv。然後藉由ELISA篩選大腸桿菌溶解物，且藉由FACs篩選胞外質。藉由該等FACs分析鑑別15個碰撞。隨後，自大腸桿菌純化scFv且藉由FACs測試純化之scFv。證實15個scFv，且命名為BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14及BCMA-15。人類抗-BCMA scFv片段之序列(SEQ ID NO: 39-52)提供於表1 (且名稱提供於表2)。使用人類scFv片段(SEQ ID NO: 39-52)與實施方式中所示之額外序列(例如前導序列、CD8鉸鏈、CD8跨膜、4-1BB胞內結構域、CD27胞內結構域、CD28胞內結構域、ICOS結構域、CD3ζ結構域(突變)、人類CD3ζ結構域、IgG4鉸鏈、Gly Ser序列及/或聚(A)序列)組合，產生完整BCMA CAR構築體(SEQ ID NO: 99-113)。

接著CAR scFv片段選殖至慢病毒載體中，在單個編碼框架中，且使用EF1 α啟動子用於表現(SEQ ID NO: 11)，形成全長CAR構築體。

BCMA scFv結構域及BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列提供於實施方式中之表1中。實施方式中之表2指明相對於亦列於表1中之DNA ID號，BCMA CAR構築體之暱稱。

亦使用來自PCT公開案WO2012/0163805 (其內容以全文引用的方式併入本文中)之VH及VL序列產生額外工具BCMA CAR構築體，且基於來自實例2及3中所描述之pBCMA3及pBCMA4 CAR之結果。工具BCMA構築體(BCMA-3NP及BCMA-4NP)之示意圖展示於圖10A中。兩個構築體之VH及VL鏈之取向不同(圖10B)。工具BCMA CAR構築體及其對應DNA ID展示於下文中。

表3.工具CAR構築體ID

暱稱	Novartis ID	DNA2.0 ID
BCMA-3NP		126022
BCMA-4NP		126021

使用實施方式中之表16中發現之VH及VL序列產生其他BCMA CAR構築體。在表16中亦找到包含VH及VL結構域及連接子序列之例示性scFv結構域及全長CAR之胺基酸序列。

BCMA CAR構築體之產生及病毒力價之計算

自獲自scFv噬菌體篩選之15個BCMA特異性CAR構築體(表2)產生慢病毒上清液。亦產生2個BCMA工具CAR構築體BCMA-3NP及BCMA-4NP之慢病毒上清液。此實例中所描述之工具構築體係基於前面在實例2及3中所述之pBCMA3及pBCMA4構築體。

為產生慢病毒上清液，在第0天將LentiX-293T細胞接種且在第1天用Lipofectamine 2000轉染試劑(Life Technologies)轉染。對於各構築體，所用質體DNA為：pRSV.REV (Rev表現質體)、pMDLg/p.RRE

(Gag/Pol表現質體)、pVSV-G (VSV醣蛋白表現質體)及CAR轉移載體。在第2天將轉染混合物置換為新鮮培養基且在第3天及第4天收集病毒上清液。

使用Lenti-X Concentrator試劑(Clontech)濃縮病毒上清液，且以1/10至1/100初始體積，使所得球粒再懸浮於生長培養基中。將濃縮之病毒上清液等分且儲存在-80℃下。藉由轉導SupT1細胞及評估CAR表現，確定病毒力價之計算。在第1天用3倍連續稀釋之病毒上清液轉導SupT1細胞，起始濃度為1:300。在第5天用BCMA-Fc抗原(R&D Systems)及Biotin-Protein L試劑(GenScript)評估CAR表現。根據下式計算病毒力價：

(% CAR+) × (# SupT1細胞) / (病毒量(ml)) × (稀釋)

自1%與20% CAR陽性之間的線性範圍內之稀釋點計算平均病毒力價。BCMA CAR純系之力價計算展示於表4中。

表4：如藉由BCMA-Fc或蛋白質L所量測，來自經靶向BCMA之CAR轉導的LentiX-293T細胞之慢病毒上清液的力價

純系	BCMA-Fc 力價(TU/ml)	蛋白質L力價(TU/ml)
BCMA-1	1.27E+08	7.54E+06
BCMA-2	1.02E+08	1.43E+08
BCMA-4	1.46E+08	1.58E+08
BCMA-5	9.98E+07	9.64E+07
BCMA-6	1.41E+08	4.82E+06
BCMA-7	6.41E+07	5.53E+07
BCMA-8	6.15E+07	6.98E+07
BCMA-9	8.57E+07	7.75E+07
BCMA-10	6.73E+07	8.77E+07
BCMA-11	4.60E+07	5.43E+06
BCMA-12	4.88E+07	5.97E+07
BCMA-13	9.96E+07	5.52E+07
BCMA-14	9.88E+07	1.20E+08
BCMA-15	7.39E+07	7.41E+07
BCMA-3NP	5.38E+07	6.11E+07
BCMA-4NP	5.35E+07	5.37E+07

雖然所有BCMA CAR純系均用BCMA-Fc抗原偵測，但對於許多

純系(BCMA-1、BCMA -6、BCMA-11)而言，用Biotin-蛋白質L偵測較弱。基於BCMA-Fc偵測之力價用於計算初級T細胞中轉導之MOI。在整個實例4及5之實驗中使用此實例中所描述之含有人類抗-BCMA scFv之BCMA CAR構築體。此實例中所描述之工具BCMA CAR構築體亦用於實例5、6及7中所描述之實驗中。

實例5：工具BCMA CAR構築體之活體外表徵

工具BCMA CAR構築體之JNL報導基因分析

評估經工具BCMA CAR構築體轉導之Jurkat-NFAT-螢光素酶(JNL)細胞回應於表現BCMA之標靶細胞株的活化情況。第0天，將JNL細胞用BCMA-3NP及BCMA-4NP轉導。病毒濃度調整至MOI 3且培育隔夜。轉導後第6天，經BCMA CAR轉導之JNL細胞與標靶細胞以0至27範圍內之效應:標靶(E:T)比率一起培育。標靶細胞株為：K562(BCMA陰性對照)，及BCMA陽性多發性骨髓瘤細胞株NCI-H929、KMS26及RPMI 8226。第7天，使用Bright-Glo受質(Promega)量測JNL活化。第6天，用BCMA-Fc抗原評估轉導JNL上之CAR表現(表5)。此報導基因分析證實靶向工具BCMA之CAR純系以標靶特異性方式活化(圖11)。

表5：JNL細胞上CAR表現%

	BCMA-Fc偵測
純系	% CAR+
BCMA-3NP	31.2
BCMA-4NP	41.9

初級T細胞分離、經靶向BCMA之工具CAR轉導及活化之進度展示於表6中。第0天，藉由Ficoll提取自全血分離健康人類供體PBMC (Novartis Employee Blood Donor程式)，且藉由使用Pan T細胞分離套組II (Miltenyi Biotec)進行陰性選擇，自PBMC分離T細胞。將分離之T細胞用Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28 珠粒 (Life

Technologies)以珠粒與細胞3:1之比率刺激隔夜。亦將T細胞染色以評估CD4+及CD8+細胞之相對量(圖12)。

表6：BCMA CAR轉導之純系之T細胞擴增的進度

天數	*活性*
0	分離及活化T細胞
1	轉導T細胞(MOI=5)
2	添加培養基-每孔0.5 ml
3	
4	1:2分裂
5	
6	1:2分裂(UTD對照1:2.5分裂)
7	
8	
9	1:2分裂
10	
11	去除珠粒且冷凍等分試樣

第1天，將T細胞用BCMA-3NP及BCMA-4NP轉導。病毒濃度調整至MOI 5且培育隔夜。在第11天，將轉導之CART細胞去除珠粒且以等分試樣冷凍在90% FBS、10% DMSO中。轉導及擴增後，T細胞再次染色以評估CD4+及CD8+細胞之相對量。另外，用BCMA-Fc抗原評估CAR表現(圖13)。

BCMA增殖分析

評估回應於表現BCMA之標靶細胞的BCMA CART細胞增殖。在第0天將CART細胞解凍且培育隔夜以回收。第1天，將CART細胞用CellTrace CFSE (Life Technologies)標記且與照射標靶細胞以1:1之E:T比率一起培育。包括以3:1之珠粒與細胞比率的Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28珠粒作為陽性對照。第5天，量測CART細胞中之CFSE含量(圖14)。另外，將CART細胞用CD3、CD4、CD8及BCMA-Fc抗原染色且藉由流動式細胞量測術，相對於CountBright絕對計數珠粒(Life Technologies)量測，以確定相對細胞數(圖15)。對於BCMA-3NP與BCMA-4NP，觀測到回應於BCMA之特異性增殖。

BCMA CART螢光素酶細胞殺死分析

評估回應於表現BCMA之標靶細胞的BCMA CART細胞殺死。在第0天將CART細胞解凍且培育隔夜以回收。第1天，將CART細胞與表現BCMA之KMS11-螢光素酶或MM1-S-螢光素酶標靶細胞以0至20範圍內之E:T比率一起培育。第2天，使用Bright-Glo受質量測由細胞殺死引起之螢光素酶信號損失且根據下式計算特異性溶解：

特異性溶解(%) = 100 - (樣品發光/平均最大發光) × 100

細胞殺死之結果展示於圖16中，證實工具CART純系具有特異性殺死反應。

BCMA CART CFSE細胞殺死分析

評估回應於表現BCMA之標靶細胞的BCMA CART細胞殺死。在第0天將CART細胞解凍且培育隔夜以回收。第1天，將標靶細胞用CellTrace CFSE (Life Technologies)標記且與BCMA CART細胞以0至10範圍內之E:T比率一起培育。標靶細胞株為：K562-BCMA (經工程改造以穩定表現BCMA)、K562(親本細胞株)及BCMA陽性多發性骨髓瘤細胞株NCI-H929、KMS26及RPMI 8226。第2天，藉由流動式細胞量測術，相對於CountBright絕對計數珠粒(Life Technologies)，量測由細胞殺死產生之CFSE陽性細胞損失，以確定相對細胞數(圖17)。對於BCMA-3NP與BCMA-4NP，均觀測到特異性細胞殺死。

基於BCMA工具CAR純系之活體外表徵，選擇BCMA-3NP及BCMA-4NP用於在KMS11-螢光素酶播散性腫瘤模型中進行活體內評估。選擇UTD (未轉導) T細胞作為陰性對照。來自活體內表徵之結果進一步描述於實例5中。

實例6：BCMA CART之活體外表徵

此實例中所述之實驗利用含有來自表1之人類抗-BCMA scFv之CAR構築體及工具BCMA CAR構築體。

BCMA AR構築體之JNL報導基因分析

評估經BCMA CAR構築體轉導之Jurkat-NFAT-螢光素酶(JNL)細胞回應於表現BCMA之標靶細胞株的活化情況。在HEK293T細胞中產生小規模病毒上清液樣品以轉導JNL細胞。轉導後第3天，將BCMA CAR轉導之JNL細胞與標靶細胞以6:1之效應與標靶(E:T)比率一起培育。標靶細胞株為：K562-BCMA (經工程改造以穩定表現BCMA)、K562 (親本細胞株)及BCMA陽性多發性骨髓瘤細胞株NCI-H929及RPMI 8226。第4天，使用Bright-Glo受質(Promega)量測JNL活化。第7天，用BCMA-Fc抗原及生物素-蛋白質L試劑評估轉導JNL上之CAR表現(表7)。此報導基因分析證實若干靶向BCMA之CAR純系以標靶特異性方式活化(圖18)。

表7：JNL細胞上CAR表現%

	BCMA-Fc偵測
純系	% CAR+
BCMA-1	72.1
BCMA-2	32.0
BCMA-3	0.0
BCMA-4	49.5
BCMA-5	28.9
BCMA-6	44.4
BCMA-7	30.4
BCMA-8	32.4
BCMA-9	54.7
BCMA-10	29.5
BCMA-11	42.7
BCMA-12	23.4
BCMA-13	32.7
BCMA-14	31.8
BCMA-15	36.9
BCMA-3NP	6.7
BCMA-4NP	28.3

JNL活性不與CAR表現%相關。基於BCMA特異性活化，選擇以下BCMA CAR純系以在初級T細胞中表徵：BCMA-1、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-10、BCMA-12、BCMA-13、

BCMA-14及BCMA-15。基於觀測到之非特異性活化，選擇BCMA-6作為陰性對照。基於觀測到之活性缺乏，亦選擇BCMA-9作為陰性對照。

初級人類T細胞之BCMA CAR轉導

初級T細胞分離、經靶向BCMA之工具CAR轉導及活化之進度展示於表8中。第0天，藉由Ficoll提取自全血分離健康人類供體PBMC (Novartis Employee Blood Donor程式)，且藉由使用Pan T細胞分離套組II (Miltenyi Biotec)進行陰性選擇，自PBMC分離T細胞。將分離之T細胞用Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28珠粒(Life Technologies)以珠粒與細胞3:1之比率刺激隔夜。亦將T細胞染色以評估CD4+及CD8+細胞之相對量(圖19)。

表8：BCMA CAR轉導之純系之T細胞擴增的進度

天數	*活性*
0	分離及活化T細胞
1	轉導T細胞 (MOI=5)
2	添加培養基-每孔0.5 ml
3	
4	1:3分裂
5	
6	1:2分裂
7	
8	1:2.25分裂
9	
10	
11	去除珠粒且以等分試樣冷凍

第1天，將T細胞用以下BCMA CAR純系轉導：BCMA-1、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-15、BCMA-3NP及BCMA-4NP。病毒濃度調整至MOI 5 (表9)且培育隔夜。

表9：計算各純系獲得MOI 5每孔所添加之T細胞

純系	TU/ml	每孔MOI:5
BCMA-1	1.27E+08	39.4
BCMA-4	1.46E+08	34.3
BCMA-5	9.98E+07	50.1
BCMA-6	1.41E+08	35.5
BCMA-7	6.41E+07	78.0
BCMA-8	6.15E+07	81.4
BCMA-9	8.57E+07	58.3
BCMA-10	6.73E+07	74.3
BCMA-12	4.88E+07	102.5
BCMA-13	9.96E+07	50.2
BCMA-14	9.88E+07	50.6
BCMA-15	7.39E+07	67.6
BCMA-3NP	5.38E+07	92.9
BCMA-4NP	5.35E+07	93.5

第11天，將轉導之CART細胞去除珠粒且以等分試樣冷凍在90% FBS、10% DMSO中。轉導及擴增後，再次將T細胞染色以評估CD4+及CD8+細胞之相對量。另外，用BCMA-Fc抗原評估CAR表現(圖20)。

BCMA CART增殖分析

評估回應於表現BCMA之標靶細胞的BCMA CART細胞增殖。在第0天將CART細胞解凍且培育隔夜以回收。第1天，將CART細胞用CellTrace CFSE (Life Technologies)標記且以1:1之E:T比率與照射標靶細胞一起培育。第6天，量測CART細胞中之CFSE含量(圖21)。

另外，將CART細胞用CD3、CD4及CD8染色且藉由流動式細胞量測術，相對於CountBright絕對計數珠粒(Life Technologies)量測，以確定相對細胞數(圖22A、22B及22C)。對於以下CART純系，觀測到回應於BCMA之特異性增殖：BCMA-4、BCMA-10、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14及BCMA-15。

BCMA CART殺死分析

評估回應於表現BCMA之標靶細胞的BCMA CART細胞殺死。在第0天將CART細胞解凍且培育隔夜以回收。第1天，將CART細胞與表

現BCMA之KMS11-螢光素酶標靶細胞以0至10範圍內之E:T比率一起培育。第2天，使用Bright-Glo受質量測由細胞殺死引起之螢光素酶信號損失且根據下式計算特異性溶解：

特異性溶解(%) = 100 - (樣品發光/平均最大發光) × 100

細胞殺死分析之結果展示於圖23A中，將各BCMA CAR構築體與BCMA-3NP及BCMA-4NP比較。此等結果證實若干CART純系(表現人類抗-BCMA scFv)具有比對照BCMA-3NP及BCMA-4NP構築體大的殺死反應。來自所選的候選BCMA CAR (BCMA-4、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15)之結果以圖表形式呈現在圖23B中以在候選CAR之間比較殺死能力。未轉導之T細胞及經BCMA-4NP構築體轉導之T細胞分別用作陰性及陽性對照。對於各CART，將所選的BCMA CART純系(BCMA-4、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15)之細胞殺死百分比相對於CAR表現%校正且呈現於圖23C中。結果展示BCMA-4、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15 CART純系均具有類似於BCMA-4NP之細胞殺死能力。

上述BCMA CART純系之活體外分析的概述展示於表10中。基於BCMA CART純系之活體外表徵，選擇BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15用於在KMS11-螢光素酶播散性腫瘤模型中進行活體內評估，如實例7中所述。選擇BCMA-4NP作為陽性對照。選擇BCMA-9及UTD (未轉導)作為陰性對照。

表10：BCMA CART純系之活體外表徵的概述

	JNL 結合分析			細胞殺死	增殖				
	與K562 之比率			EC50	CD3 與非標靶之比				
	K562-BCMA	NCI-H929	RPMI 8226	KMS11-luc	K562	K562-BCMA	NCI-H929	KMS11-luc	RPMI 8226	
BCMA-3NP	1.58	1.30	1.58	0.16	1.70	7.96	8.91	8.43	8.43	BCMA-3NP
BCMA-4NP	3.15	2.27	3.54	0.12	1.58	5.52	6.52	5.41	5.83	BCMA-4NP
BCMA-1	4.60	4.55	5.06	0.08	1.38	1.59	4.97	1.38	2.96	BCMA-1
BCMA-4	4.47	3.31	3.25	0.13	1.34	7.37	8.64	8.63	8.14	BCMA-4
BCMA-5	2.34	2.34	2.40	0.21	0.92	1.62	1.72	1.61	1.73	BCMA-5
BCMA-6	3.07	1.85	3.10	0.20	2.94	3.14	3.09	2.35	3.17	BCMA-6
BCMA-7	2.55	2.36	2.77	0.15	0.84	1.72	1.80	1.71	1.62	BCMA-7
BCMA-8	3.17	2.67	3.87	0.14	0.98	2.55	2.17	2.46	2.56	BCMA-8
BCMA-9	1.59	1.99	1.54	0.23	1.13	1.51	4.63	1.66	2.50	BCMA-9
BCMA-10	3.23	2.70	3.25	0.18	1.31	5.84	6.37	4.20	6.69	BCMA-10
BCMA-12	3.17	2.78	3.36	0.22	0.95	2.90	2.98	2.76	3.27	BCMA-12
BCMA-13	3.74	2.68	3.66	0.11	0.93	3.47	3.46	3.20	3.48	BCMA-13
BCMA-14	2.81	2.65	3.31	0.12	1.24	4.12	3.86	3.42	3.93	BCMA-14
BCMA-15	2.91	2.79	3.49	0.11	1.13	3.94	4.08	3.51	3.73	BCMA-15

	增殖									
	CD8 與非標靶之比					CD4 與非標靶之比				
K562	K562-BCMA	NCI-H929	KMS11-luc	RPMI 8226	K562	K562-BCMA	NCI-H929	KMS11-luc	RPMI 8226	
1.54	5.79	7.05	9.41	5.90	1.76	9.42	10.02	8.46	10.02	BCMA-3NP
1.34	3.06	4.31	5.20	3.49	1.85	8.50	8.98	5.54	8.50	BCMA-4NP
1.18	1.61	4.14	1.56	3.58	1.51	1.57	5.57	1.24	2.43	BCMA-1
1.18	5.66	7.42	8.74	6.19	1.50	9.21	9.86	8.60	10.02	BCMA-4
0.42	0.99	1.11	1.27	1.25	0.98	2.19	2.23	1.90	2.15	BCMA-5
2.01	2.13	2.26	2.23	2.39	4.39	4.70	4.34	2.50	4.35	BCMA-6
0.77	1.08	1.18	1.35	1.19	0.86	2.17	2.23	1.96	1.91	BCMA-7
0.81	1.59	1.41	1.83	1.81	1.15	3.59	2.98	3.11	3.33	BCMA-8
1.05	1.43	4.79	1.83	2.76	1.31	1.59	4.45	1.39	2.24	BCMA-9
1.03	3.01	3.86	3.84	4.33	1.37	6.70	7.05	4.25	7.31	BCMA-10
0.72	1.51	1.76	2.11	2.12	1.02	3.42	3.41	2.94	3.66	BCMA-12
0.72	2.34	2.53	2.79	2.86	1.26	5.40	5.05	3.84	4.44	BCMA-13
1.00	2.65	2.73	2.83	3.03	1.49	5.73	5.07	3.97	4.84	BCMA-14
0.84	1.89	2.42	2.73	2.51	1.26	4.87	4.82	3.82	4.24	BCMA-15

實例7：BCMA CART之活體外表徵

KMS-11為來源於IgGκ肋膜積液之人類多發性骨髓瘤細胞株，且可作為異種移植物在免疫受損小鼠中生長。此異種移植物將模擬如在人類中看到之骨髓中之疾病，建立一種其中測試療法對骨骼中之多發性骨髓瘤之功效的模型。此等小鼠可用於測試對在漿細胞及多發性骨髓瘤細胞上發現之細胞標記物，諸如B細胞成熟抗原(BCMA)具有特異性的嵌合抗原受體(CAR) T細胞之功效。將KMS-11細胞用螢火蟲螢光素酶報導基因標記且用於NOD.Cg-*Prkdc*^{scid}*Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ (NSG)小鼠中多發性骨髓瘤之原位模型中以測試對BCMA具有特異性之CAR T細胞之功效。

在KMS-11細胞上測試BCMA表現且此等細胞用於活體外分析中以查看BCMA特異性CAR T細胞識別及對標靶起反應之能力。當經由尾靜脈經靜脈內植入時活體內KMS-11細胞生長且生長主要限於骨髓。植入腫瘤細胞後一週，疾病完全移位至骨骼且開始以指數速率生長。在腫瘤植入之後5-6週未經處理之小鼠將開始顯示臨床症狀及後肢麻痹。首先在此模型中在功效研究中測試工具BCMA CAR T細胞以確定模型是否為測試BCMA CAR T細胞之功效及抗腫瘤活性的適當活體內模型。此後，在此活體內模型中測試來自活體外篩選之主要BCMA scFv且現在重複功效研究中證實。

材料與方法：

KMS-11細胞株：自患有多發性骨髓瘤之患者的肋膜積液產生KMS-11人類多發性骨髓瘤細胞株。接著將細胞用螢火蟲螢光素酶標記。此等懸浮細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清之RPMI中生長。

小鼠：6週齡NSG (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid}*Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ)小鼠自Jackson Laboratory (儲存編號005557)收到。在實驗之前使動物在Novartis NIBRI動物設施中適應新環境至少3天。根據Novartis ACUC規定及準則處置動物。

腫瘤移植：使KMS-11-luc細胞在活體外在補充有10%熱滅活胎牛血清之RPMI中生長及擴增。接著細胞轉移至15 ml錐形管且用冷的無菌PBS洗滌兩次。接著對KMS-11-luc細胞計數且以每毫升PBS 10×10^6個細胞之濃度再懸浮。將細胞置於冰上且立刻(一小時內)植入小鼠中。KMS-11細胞以100 µl體積經由尾靜脈經靜脈內注射，每一小鼠總共1×10^6個細胞。

CAR T細胞給與：在腫瘤植入之後7-8天投與小鼠5×10^6個T細胞。細胞在37℃水浴中部分解凍，接著藉由向含有細胞之試管中添加1 ml冷的無菌PBS完全解凍。經解凍之細胞轉移至15 ml falcon管且用

PBS調整至10 ml之最終體積。在1000 rpm下洗滌細胞兩次，每次10分鐘，接著在血球計上計數。將CAR T細胞針對CAR轉導校正，使得各組具有相同百分比之CAR^+ T細胞。接著總共5×10^6個細胞以每毫升冷PBS 50×10^6個細胞之濃度再懸浮且保存在冰上，直至給與小鼠。小鼠經由尾靜脈經靜脈內注射100 μl CAR T細胞，每一小鼠劑量為5×10^6個T細胞。

將每組五至七隻小鼠用100 μl單獨PBS (PBS)、未轉導之T細胞(模擬)、工具BCMA CAR T細胞(BCMA-3NP或BCMA-4NP)或新穎BCMA CAR T細胞(BCMA-4、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-13、BCMA-15)處理。T細胞全部同時自相同人類供體製備。

動物監測：每日監測小鼠之健康狀況，包括每週量測體重兩次。體重變化百分比計算為$(BW_{現在} - BW_{初始})/(BW_{初始}) \times 100\%$。藉由生物發光成像每週監測腫瘤負荷兩次。在麻醉之前10分鐘小鼠腹膜內注射D-螢光素且用Xenogen將小鼠成像。藉由計算腫瘤細胞之生物發光(光子/秒)計算疾病負荷。

生物發光分析：處理/對照百分比(T/C)值使用下式計算：

若$\Delta T \geq 0$，則$T/C\% = 100 \times \Delta T/\Delta C$；

若$\Delta T < 0$，則回歸$\% = 100 \times \Delta T/T_{初始}$；

其中T = 藥物處理組在研究最後一天的平均生物發光；$T_{初始}$ = 藥物處理組在開始給藥當天之平均生物發光；ΔT = 藥物處理組在研究最後一天的平均生物發光 - 藥物處理組在開始給藥當天之平均生物發光；C = 對照組在研究最後一天的平均生物發光；及ΔC = 對照組在研究最後一天的平均生物發光 - 對照組在開始給藥當天之平均生物發光。

100%至42%範圍內之T/C值解釋為不具有或具有最小抗腫瘤活性；≤42%且> 10%之T/C值解釋為具有抗腫瘤活性或腫瘤生長抑制。

T/C值≤10%或消退值≥-10%解釋為腫瘤停滯。<-10%之消退值報導為消退。

外周血液FACS分析：亦監測小鼠外周血液中之T細胞。經由尾靜脈每週對小鼠抽血至經EDTA塗佈之保存在冰上之管。10-20 μl血液自管塗鋪至冰上96孔盤中。將紅血球用ACK紅血球裂解緩衝液(Life Technologies，目錄號A10492-01)溶解且接著用冷PBS洗滌兩次。將細胞與人類及小鼠Fc嵌段之Fc阻斷混合物(Miltenyi Biotec，目錄號130-059-901及130-092-575)一起培育30分鐘，且接著與抗-小鼠CD11b抗體(BD Biosciences，目錄號557960)、抗-人類CD4抗體(BD Biosciences，目錄號563550)、抗-人類CD8抗體(BD Biosciences，目錄號560347)及BCMA-Fc抗體(R&D Systems，目錄號193-BC-050)，接著Ig二級(Jackson ImmunoResearch)一起培育。將細胞用2%三聚甲醛溶液固定20分鐘，洗滌且儲存在PBS+2% FBS中隔夜，接著在BD Fortessa上分析，接著使用FlowJo FACS分析軟體進一步分析。分析細胞以確定KMS-11-luc腫瘤負載NSG小鼠中每毫升血液之CAR^+ $CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之數目。血液中之T細胞數目報導為平均值±平均值之標準誤差(SEM)。

結果：

評估工具BCMA CAR T細胞(BCMA-3NP及BCMA4-NP)之抗腫瘤活性且在人類多發性骨髓瘤之KMS-11模型中直接比較。第0天植入腫瘤後，將小鼠隨機化至處理組且第7天用5×10^6個T細胞經靜脈內處理。監測多發性骨髓瘤疾病負荷及動物健康直至動物實現終點。在給與CART細胞後第14天(植入腫瘤後第21天)，當經由成像，對照組中之疾病負荷接近最大發光時，處死所有組中之小鼠。

可在對照組與用工具CAR T細胞中之任一者處理之組之間看到疾病負荷之清晰差異，其中在給與CAR T細胞後第14天$P<0.01$。工具

BCMA CAR T細胞兩者證實NSG小鼠中控制人類多發性骨髓瘤生長之能力相似。模擬轉導之T細胞組的T/C%值為212.13%，證實模擬轉導之T細胞無抗腫瘤活性。

BCMA-3NP及BCMA-4P組之ΔT/C%值分別為1.10%及2.17%，證實用工具BCMA CAR T細胞處理後腫瘤停滯。生物發光成像結果展示於圖24中。未接受任何T細胞之PBS處理組證實經靜脈內植入之NSG小鼠中的基線KMS-11腫瘤生長動力學。模擬處理組接受未轉導之T細胞，該等未轉導之T細胞經歷與CAR T細胞相同的活體外擴增過程。此等細胞用作T細胞對照以顯示此腫瘤模型中T細胞之非特異性反應。PBS與模擬轉導之T細胞處理組均證實在整個實驗中連續腫瘤進展。兩個工具BCMA CAR T細胞均在注射5×10^6個T細胞之後控制疾病進展。

在證實KMS-11-luc模型經由BCMA CAR T細胞回應於靶向後，開始評估新穎scFv前導序列之研究。植入腫瘤後，將小鼠再次隨機化至處理組且第7天用5×10^6個T細胞經靜脈內處理。監測多發性骨髓瘤疾病負荷及動物健康直至動物實現終點。當經由成像，組中之疾病負荷接近最大發光時，處死每一組中之小鼠。

在對照組與一些用BCMA CAR T細胞處理之組之間可見疾病負荷之清晰差異。工具BCMA CAR T細胞(BMCA-4NP)不控制KMS-11腫瘤生長，因為其先前已展示如此。然而，一些新穎BCMA CAR T細胞展示在此多發性骨髓瘤模型中變化之功效水準。各組在終點計算之T/C%值展示BCMA-10及BCMA-13組之腫瘤生長停滯。模擬轉導之T細胞組具有61.56%之T/C%值，證實模擬轉導之T細胞具有最小至無抗腫瘤活性。BCMA-4P組之ΔT/C%值為32.03%，證實在用工具BCMA CAR T細胞處理後一些最小抗腫瘤功效。BCMA-10與BCMA-13組展示腫瘤生長停滯，T/C值分別為0.07%及6.04%。BCMA-4展示初始控

制腫瘤生長，但在僅僅一劑T細胞給與各組下，此組中腫瘤開始生長。來自第一實驗之生物發光成像結果展示於圖25A中。不接受任何T細胞之PBS處理組證實經靜脈內植入之NSG小鼠中基線KMS-11腫瘤生長動力學。模擬處理組接受未轉導之T細胞，其經歷與CAR T細胞相同的活體外擴增過程。此等細胞用作T細胞對照以顯示此腫瘤模型中T細胞之非特異性反應。PBS與模擬轉導之T細胞處理組均證實在整個實驗中連續腫瘤進展。在BCMA CART細胞組中，BCMA-4、BCMA-10及BCMA-13展示抗腫瘤活性，而工具BCMA CAR T細胞(BCMA-4NP)及BCMA-9及BCMA-15未展示抗腫瘤功效。進行第二實驗且生物發光成像結果提供於圖25B中。接受未轉導之T細胞的小鼠展示基線KMS-11腫瘤生長動力學。BCMA-4NP*表示第一實驗中來自BCMA-4NP CART純系之結果。在第二實驗中，BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15展示穩固的抗腫瘤活性。

除經由生物發光監測疾病負荷外，亦經由外周血液FACS分析監測各組中之CAR^+ T細胞數目。此研究之FACS結果顯示於圖26中。對KMS-11腫瘤展示抗腫瘤作用之組亦展示外周血液中$CD4^+CAR^+$及$CD8^+CAR^+$ T細胞擴增。BCMA-4、BCMA-10及BCMA-13組展示在T細胞處理後第10天與第20天之間的$CD4^+CAR^+$增殖峰。此等相同組亦展示長期$CD8^+CAR^+$ T細胞擴增。

在負載人類多發性骨髓瘤之異種移植模型的NSG小鼠中在功效研究中評估新穎BCMA CAR轉導之T細胞的抗腫瘤活性。此等研究展示KMS-11-luc模型在NSG小鼠中再現人類多發性骨髓瘤且能夠藉由BCMA CAR T細胞靶向(圖24)。證實此模型適合於測試BCMA CAR T細胞後，在功效研究中測試新穎人類BCMA CAR。此研究證實若干新穎BCMA CAR (BCMA-4、BCMA-10及BCMA-13)在多發性骨髓瘤之異種移植模型中建立抗腫瘤反應(圖25A)。重複腫瘤實驗，測試BCMA-

4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15。藉由在植入之後至少4週(28天)抑制或減少腫瘤生長，BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15證實抗腫瘤功效(圖25B)。

另外，抗腫瘤反應與$CD4^+CAR^+$及$CD8^+CAR^+$ T細胞在此等小鼠之外周血液中之擴增相關(圖26A、B、C及D)。對於BCMA CAR任一者，當未觀測到此T細胞擴增時，未觀測到抗腫瘤功效。在此模型中展示最大抗腫瘤功效之BCMA-10亦展示最持續之$CD8^+CAR^+$ T細胞擴增。BCMA-4、BCMA-10及BCMA-13組均展示與對照組相比腫瘤生長顯著改變。在第一腫瘤實驗中工具BCMA CAR (BCMA-4NP)及BCMA-9及BCMA-15下看到之功效缺乏(圖25A)與此等組中之小鼠中外周血液中T細胞擴增缺乏相關。類似地，在第二腫瘤實驗中BCMA-4NP下看到之功效缺乏(圖25B)與小鼠中外周血液中T細胞擴增缺乏相關。

亦在活體內腫瘤實驗結束時分析終末骨髓及脾樣品以確定與未展示抗腫瘤功效之組相比，證實抗腫瘤功效之CART純系是否展示建立骨髓群體之能力的差異。在來自第一實驗之小鼠的骨髓(圖27A及27C)及脾(圖27B及27D)中測定表現CAR之CD4+及CD8+ T細胞之數目。結果展示投與BCMA-9 CART在骨髓及脾中產生最高數目之CAR+ T細胞(CD4+與CD8+ T細胞)，指示BCMA-9 CART細胞在活體內進行有效擴增，但不具有殺死能力或抗腫瘤活性。BCMA-10 CART細胞展示隨後在骨髓及脾中最恆定的T細胞建立。亦在脾中發現BCMA-4及BCMA-15 CART細胞。

實例8：鑑別用於療法之主要BCMA CAR構築體

為鑑別主要BCMA CAR構築體，分析若干活體外及活體內分析之結果。實驗分析、其中描述分析細節之實例及在分析該分析之後所得到的主要BCMA CAR數目概述在以下表(表13)中。分析結果以如表

13中所列之次序分析以選擇顯示特異性、在免疫效應細胞中表現及活體外及/或活體內活性之候選BCMA CAR。

表13. 用於選擇BCMA CAR之分析

分析	其中描述分析之實例	標準	BCMA CAR (15個中)
CAR表現(Jurkat及/或初級T細胞慢病毒轉導)	實例5及6	是	14
JNL NFAT報導基因活化	實例5	超過陰性對照>2倍數	10
T細胞擴增(細胞尺寸、總細胞數)	實例5及6	尺寸：10微米 細胞數：超過T =0細胞數>20倍	10
T細胞增殖(CFSE染色之細胞FACS)		相對於陰性對照≥1 log改變	10
標靶細胞殺死(CFSE或螢光素酶)	實例5及6	以E:T 3倍<陰性對照，>90%殺死	7
腫瘤消退(單劑投與；1.5×10^6個CAR+T細胞)	實例7	持續腫瘤消退>2週 CAR+ T細胞擴增之證據	4或2
慢病毒力價	實例8	可再現高病毒力價	4或2

基於活體外分析，例如慢病毒轉導之CAR表現、JNL NFAT活化、T細胞擴增、T細胞增殖及標靶細胞殺死(如實例5、6及7中所述)，7個BCMA CAR鑑別為待在活體內測試治療功效之主要CAR，且在實例8中測試5個BCMA CAR (BCMA-4、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15)。如實例8中所述，BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15均證實抗腫瘤功效，其中BCMA-10及BCMA-13在兩個分開的活體內實驗中可再現地證實抗腫瘤功效。

在自動化病毒產生及SupT1細胞之自動化轉導之後在候選BCMA CAR之間比較慢病毒力價。進行兩個獨立的慢病毒力價分析。第一力價測試操作分析BMCA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15 CAR之兩個獨立DNA製劑(A及B)。第二力價測試操作分析BMCA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15 CAR之三個獨立DNA製劑(A、B及C)。病毒產生以自動化96孔格式產生。SupT1細

胞轉導亦經由自動化96孔格式進行。CAR表現藉由FACs人工分析且結果展示於圖28A及28B中。所有測試之BCMA CAR展示病毒力價類似之水準及一致性。

因此，根據來自如表13中概述之活體外及活體內實驗的結果，BMCA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15鑑別為符合各分析之標準且非常期待進一步測試以用於治療用途。當更嚴格之標準用於腫瘤消退分析時，在僅僅在兩個實驗中可再現地證實抗腫瘤功效之CAR構築體進一步分析下，接著鑑別BCMA-10及BCMA-13以用於進一步治療測試。

實例9：主要BCMA CAR構築體之表徵

進行額外分析以表徵已在實例5-8中所述之各種分析中證實活體外及活體內功效的主要BCMA CAR構築體BMCA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15 CAR之特性。BCMA-10及BCMA-13之序列比對展示兩種CAR具有一致重鏈CDR且在輕鏈CDR中具有高度同源性。在四種主要候選BMCA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15 CAR與作為對照之BCMA-4NP (工具CAR)之間進行競爭分析。將BCMA-4NP與BCMA受質一起培育，且在培育之後50與300秒之間結合，如圖29中所示。添加四種BCMA CAR構築體且監測與受質之結合。如圖29中所示，所有四種BCMA CAR構築體均與BCMA-4NP對照競爭，指示所有四種候選BCMA CAR結合於與BCMA-4NP工具CAR相同之抗原決定基。在既定濃度下，若候選CAR結合於不同抗原決定基，則預期RU改變將為約70 RU。在候選BCMA CAR結合期間觀測到之小RU改變歸因於BCMA-4NP對照樣品自BCMA之略微解離。

亦評估以下候選BCMA CAR之抗體親和力：BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及 BCMA-15。結果展示於圖30中，且概述於下表中。

表14. BCMA CAR結合親和力

樣品	擬合	ka	kd	KD
BCMA-10	1:1結合	7.10E+04	2.39E-03	33.6
BCMA-13	1:1結合	6.56E+04	1.61E-03	24.5
BCMA-15	1:1結合	2.01E+05	1.87E-03	9.3
BCMA-4	1:1結合	6.17E+05	6.00E-04	1.0
BCMA-4NP	1:1結合	1.58E+06	1.72E-04	0.1

BCMA-10及BCMA-13具有相似親和力且為測試候選物之最低親和力。

亦測試候選BCMA CAR之選擇性結合。BCMA為TNF受體家族中之一種受體，包括緊密相關之家族成員BaffR及TACI。BCMA具有與BaffR約41%同源性及與TACI約22%同源性。表現候選BCMA CAR BCMA-4、BCMA-10、BCMA-13及BCMA-15之T細胞與融合於Fc區之重組BCMA、BaffR或TACI一起培育。藉由染色CAR+細胞評估結合(圖31)。結果表明僅僅在所有表現BCMA之T細胞與重組BCMA-Fc之間觀測到特異性結合，證實BCMA CAR構築體選擇性地結合於BCMA。

實例10：大腦中之BCMA表現

表11中展示之組織微陣列結果指示藉由免疫組織化學分析，在小腦中偵測到BCMA表現。將人類及非人類靈長類動物之福馬林固定之石蠟包埋(FFPE)的大腦組織用針對BCMA細胞內抗原決定基培養之抗-BCMA抗體，例如USBio兔多株抗體(0807-50G)，及識別BCMA細胞外抗原決定基之J6MO兔嵌合體抗體染色。在非人類靈長類動物(食蟹獼猴)大腦組織中用UsBio兔多株抗體染色引起小腦爬行纖維(圖32A)及小腦之下橄欖核中細胞體(圖32B)之陽性染色。用J6MO染色非人類靈長類動物大腦組織引起僅僅在下橄欖核中中之BCMA陽性染色(圖32C；圖32E中Ig對照染色)。類似地，用J6MO染色人類大腦組織亦引起僅僅在下橄欖核中BCMA陽性染色(圖32D；圖32F中Ig對照染色)。

藉由RNA分析證實免疫組織化學結果。進行非人類靈長類動物

及人類大腦組織之原位雜交。藉由原位雜交，藉由mRNA偵測，小腦與延髓均為BCMA陰性(圖33A及33B)。亦在來自非人類靈長類動物(食蟹獼猴)及人類之小腦、延髓、胃及腎組織上進行定量PCR。qPCR結果指示在人類(圖33C)或非人類靈長類動物(圖33D)之小腦及延髓中未偵測到BCMA mRNA。免疫組織化學與RNA分析之間的潛在不一致可歸因於此項技術中已知之不同BCMA剪接變異體(Smirnova等人, *Mol Immunol*, 2008, 45:1179-83)。

在正常組織上進行將偵測所有BCMA同功異型物及剪接變異體之RNAseq分析。結果展示在正常組織中藉由RNAseq幾乎未偵測到BCMA (圖33E)。

進行進一步分析以確定偵測BCMA之蛋白質是否將可接近BCMA CART細胞，及對BCMA CART療法之影響。重新設計PCR探針且再評估BCMA剪接變異體表現。在小腦樣品中進行單細胞RNAseq。進行共聚焦顯微鏡分析以觀察細胞內染色。亦評估小鼠中有效CART，例如BCMA-10及BCMA-13對大腦之作用。為預防BCMA CART細胞潛在運輸至大腦，可將那他珠單抗投與個體。

實例11：復發性/難治性骨髓瘤中之BCMA CART療法

此實例提供一項單組、開放標記之試點研究以評估在復發性及/或難治性多發性骨髓瘤中表現BCMA特異性CAR之自體T細胞輸注之安全性及可行性。BCMA-CAR包含串聯TCRζ及4-1BB (TCRζ/4-1BB)共同刺激結構域，且表現BCMA-CAR之T細胞稱為BCMA CAR T細胞。

研究目標

該研究之主要目標為確定MM患者中BCMA CAR T細胞之安全性及耐受性。次要目標包括：描述結果，包括反應率、微小殘餘疾病(MRD)率、無進展及整體存活率；以及評估製造BCMA CAR T細胞之可行性。探索性目標包括：關於其擴增、持久性、歸巢、表現型及功

能，表徵BCMA CAR T細胞；評估針對BCMA CAR T細胞之細胞及/或體液免疫性之發展；評估BCMA CAR T細胞對B細胞及漿細胞隔室之作用，包括免疫球蛋白含量；確定BCMA CAR T細胞對患者中全身性可溶性免疫因子之影響；評估處理前及處理後MM細胞上之BCMA表現；以及評估在先前臨床益處之後進展的患者中用BCMA CAR T細胞再處理的安全性及功效。

研究持續時間

積極介入及監測之持續時間為約2年。在2年之後，根據FDA準則，延遲不良事件之監測將轉變成分開的長期追蹤方案。該方案將需要約12-18個月完成征選。

診斷及主要納入標準

將征選至多12個可評估個體。

納入標準包括在至少3個必須包括先前烷基化劑、蛋白酶體抑制劑(PI)及免疫調節藥物(IMiD)之先前療法線路(或若為IMiD (免疫調節藥物、沙立度胺及來那度胺)及蛋白酶體抑制劑雙重難治，則為2個先前療法線路)之後患有復發性及/或難治性多發性骨髓瘤的>18歲之成年患者。在最近方案之後，患者復發，定義為符合之IMWG (國際骨髓瘤工作組)關於PD)之標準，或為難治性，定義為實現<PR)。在當前可獲得之療法下患者具有有限預後(≤2年預期存活)。

研究產物、劑量、途徑、方案

藉由靜脈內輸注，投與BCMA CAR T細胞之單一輸注。組1將接受單獨1-5×10^8個BCMA CAR T細胞，計算為總細胞中2%-50%轉導細胞之範圍(若存在意外的嚴重毒性，則組1中之細胞劑量可減少至1-5×10^7個BCMA CAR T細胞(組-1)。在輸注1-5×10^7個BCMA CAR T細胞前1-3天，組2將接受環磷醯胺(賽特杉) 1.5 g/m^2，藉由靜脈內輸注投與。在輸注1-5×10^8個BCMA CAR T細胞前1-3天，組3將接受環磷醯胺

1.5 g/m^2，藉由靜脈內輸注投與。

基於待輸注之總體積及每分鐘10-20 mL之推薦輸注速率。各組之劑量及方案概述於下表中且示意圖展示在圖34中。

表15. 組及劑量之概述

組	淋巴細胞耗盡化療	BCMA-CAR T細胞劑量
-1	-	1至5×10^7
1 (n=3)	-	1至5×10^8
2 (n=3)	賽特杉1.5 g/m^2	1至5×10^7
3 (n=6)	賽特杉1.5 g/m^2	1至5×10^8

為防止T細胞潛在運輸至大腦，可向患者投與那他珠單抗(TYSABRI®)。

患者監測

藉由血清及尿蛋白電泳及免疫固定、骨髓生檢以及成像(若在治療前存在骨胳病變)來量測腫瘤反應。亦將在療法前後進行神經檢查以確保無神經變化。

統計學方法

統計學分析將主要為描述性的，與該研究之探索性質一致。描述性統計數據將應用於確定研究藥物組分至血液及骨髓的相對移植、持久性及運輸。將描述全部不良事件且針對不良事件率將產生精確95%信賴區間(針對全部及主要類別)。諸如抗腫瘤活性之其他次要終點之分析亦將主要為描述性的，且可包括概述統計數據，諸如關於存活資訊之平均值及標準偏差或卡普蘭-邁耶曲線(Kaplan-Meier curve)。

實例12：細胞因子自CART細胞之分泌

測定CART細胞回應於標靶分泌細胞因子之能力。將含有BCMA-10 CAR之CART細胞或未轉導之T細胞與BCMA陽性(KMS11-luc)或BCMA陰性(U87-luc)標靶細胞共同培養，且量測IL-2、IFNγ及TNFα至

培養基之分泌。確切而言，將含有BCMA-10 CAR或未轉導之解凍CAR T細胞與標靶細胞以2.5:1之效應細胞：標靶比率共同培養20小時。標靶細胞包括BCMA陽性螢光素化KMS-11 (KMS11-luc)或BCMA陽性螢光素化U87細胞(U87-luc)。在96孔U形底培養盤中效應細胞與3×10^4個標靶細胞在完全T細胞培養基中以200微升/孔之總體積培養。在20小時之後，自培養物移除上清液，且根據製造商說明書，在FACS上藉由細胞學珠粒陣列(BD Bioscience)定量IFNγ、IL-2及TNFα分泌。一式兩份量測。誤差條表示標準偏差(圖35A-35B)。結果展示BCMA-10 CART而非未轉導之T細胞經刺激，藉由表現BCMA，而非BCMA陰性之標靶細胞產生細胞因子(圖35A-35B)。

實例13：多發性骨髓瘤中BCMA-CART之功能

多發性骨髓瘤(MM)為骨髓中漿細胞之惡性疾病，以包括貧血、皮膚病變、骨骼壓痛或疼痛、疲勞、溶骨性病變、高鈣血症、腎衰竭及反覆性細菌感染之臨床特徵最常見。儘管近來用諸如來那度胺之藥物治療使得復發性MM之存活顯著增加，但該疾病幾乎始終不可治癒。中位5年存活率為約35%。歸因於不良預後，故需要一種有效的靶向療法。

使用經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞的治療可產生諸如ALL之血液科惡性疾病的有希望之免疫療法。CAR含有識別腫瘤細胞上表現之細胞表面標靶蛋白質之融合蛋白。差異基因表現研究已將B細胞成熟抗原(BCMA、CD269)鑑別為惡性漿細胞及正常漿細胞之高度特異性標靶抗原；因此，BCMA為CAR T細胞療法的潛在適用之標靶抗原。參見例如Carpenter等人 Clin Cancer Res. 19.8(2013):2048-60。

BCMA為TNF受體超家族之一成員。蛋白質藉由*TNFRSF17*基因編碼。BCMA在成熟B淋巴細胞中表現。其結合於腫瘤壞死因子(配位

體)超家族成員13b (TNFSF13B/TALL-1/BAFF)、APRIL及各種TRAF家族成員。與其配位體之相互作用產生NF-κB及MAPK8/JNK信號，該等信號與B細胞發育、長期血漿存活及細胞增殖相關。

此實例描述一種評估併入BCMA10 scFv之huBCMA-BBz CAR轉導之T細胞(CART-BCMA或BCMA-CART)的活體外及活體內功能的臨床前研究。

材料

T細胞. 來自健康供體之T細胞自the University of Pennsylvania CFAR Human Immunology Core (Philadelphia, PA)獲得。由健康志願者供體之白細胞去除術製備細胞。

培養基. 使用補充有10%胎牛血清且過濾(Valley Biomedical)、2 mM GlutaMax (Invitrogen)、10 mM HEPES (Invitrogen)、100 U/ml青黴素及100 μg/ml鏈黴素(Gibco)之RPMI培養基(Gibco)。

CD3/28珠粒. 藉由University of Pennsylvania之Clinical Cell and Vaccine Production Facility製造CD3/28珠粒(GMP級別)。

質體. 藉由Novartis產生在pELPS慢病毒載體NVP-MCM998中選殖之huBCMA-BBz CAR構築體。

抗體. 抗體山羊抗人類BCMA PE標記(Biolegend目錄號357504)及抗生蛋白鏈菌素(BD Biosciences)用於偵測多發性骨髓瘤細胞株上之BCMA表現。對於CAR T細胞表現，使用BCMA fc融合蛋白(R&D Systems，目錄號193-BC-050)，接著使用抗-人類IgG fc-PE抗體(Biolengend，目錄號409304)。

PBS. PBS來自Gibco。

慢病毒封裝. 藉由在293T細胞上用脂染胺2000 (Invitrogen目錄號11668027)轉染，使用PCL USUG、PRSV Rev、PGAG pol質體(Nature Technology corp.目錄號NTC RP20)進行huBCMA-BBz慢病毒製備。

細胞株. 人胚腎293T細胞(ATCC目錄號CRL-3216)用於慢病毒製備。多發性骨髓瘤細胞株RPMI 8226 (ATCC目錄號CCL-155)、MM1S (ATCC目錄號CRL-2974)、U266 (ATCC目錄號CRL-3216)、NCI H929 (ATCC目錄號CRL-9068)及OPM2 (DSMZ目錄號ACC-50)及K562 (ATCC目錄號CCL-256)或K562-BCMA細胞(來自Genecopoeia之BCMA慢病毒載體，目錄號Lv105)用於在CART-BCMA細胞上進行功能實驗。

方法

慢病毒產生方案及力價測定. 將293T細胞於具有補充有10% FBS (ATCC目錄號30-2020)及鏈球菌/青黴素(Invitrogen目錄號10378-016)之RPMI1640培養基(Gibco 目錄號11875-080)的T150燒瓶(Corning Costar 目錄號430825)中以每個燒瓶8×10^6個細胞接種，且經封裝質體混合物(Nature Technology corp.)加編碼pELPS慢病毒載體之huBCMA-BBz轉染24小時。所得病毒製劑儲存在-80℃下。將重組慢病毒在CD4 T上滴定。

轉導方案. 將自Human Immunology Core獲得之T細胞在培養基中洗滌一次，以10^6個細胞/毫升再懸浮，且以1:3之細胞:珠粒比率用CD3/28珠粒刺激。第2天，藉由以MOI 3將慢病毒載體混合至細胞培養物中來進行慢病毒轉導。

T細胞轉導. 將刺激T細胞饋入，且每2-3天分裂成0.8×10^6個細胞/毫升，歷時7-9天，或直至細胞靜止，如藉由細胞分裂速率減小及平均細胞體積減少至小於約300 fl所測定。

細胞培養物. 多發性骨髓瘤細胞株及K562、K562 BCMA細胞株在具有10% FBS及抗生素之RPMI中培養。

細胞計數. 在擴增期間，藉由輕輕混合培養物且自培養物體積收集40 μl細胞，每3天計數細胞，且置於具有20 ml Isoton II稀釋緩衝液

之 accuvette (Beckman Coulter) 中，以使用 Coulter Multisizer 3 (Beckman Coulter)計數。此測試之結果(絕對細胞數及細胞體積)用於確定細胞濃度、總細胞數目、生長速率及稀釋體積。

^{51}Cr釋放分析. 使用^{51}Cr釋放分析評估CART-BCMA細胞殺死表現BCMA之標靶細胞的能力。簡言之，將標靶K562-BCMA細胞(或對照K562細胞)及多發性骨髓瘤細胞株用^{51}Cr (重鉻酸鈉鹽)標記，洗滌且與效應CART-BCMA或對照未轉導之T細胞(NTD)以不同效應/標靶比率共同培養。在第4小時收集上清液且置於96孔Lumaplate (Perkin Elmer)中。在液體閃爍計數器(MicroBeta trilux, Perkin Elmer)上量測自標記之標靶細胞釋放的^{51}Cr之量。在單獨或具有1% SDS之培養基中培育的標靶細胞用於確定自發(S)或最大(M) ^{51}Cr釋放。特異性溶解百分比如下計算：100× (cpm實驗釋放- cpm S釋放)/ (cpm M釋放- cpm S釋放)。

轉導T細胞上之CAR偵測. 為評估CART-BCMA之轉導，將T細胞用BCMA-Fc融合蛋白(R&D Systems)、接著抗-人類IgG Fc-PE抗體(Biolengend)染色。

流動式細胞量測術. 對於抗-BCMA染色，將人類骨髓瘤細胞株用山羊抗人類-PE BCMA抗體(Bioloegend)、接著抗生蛋白鏈菌素(BD Biosciences)染色。藉由使用FlowJo (Tree Star, Inc.)進行所有實驗之流動式細胞量測分析。

ELISA. 在96孔平坦底板之雙份孔中將標靶K562-BCMA細胞(或對照K562細胞)或多發性骨髓瘤細胞株與CAR轉導之T細胞以1:3之標靶:效應比率組合。藉由如製造商推薦，使用人類IFNγ或IL2 Duoset ELISA套組(R&D)，在培育16小時之後收集之上清液的1:10稀釋液中進行ELISA分析。

結果

huBCMA-BBz在轉導之T細胞上高度表現。

在活體外，使用CD3/28珠粒(1:3之細胞:珠粒比率)活化新鮮純化之負選擇的正常人類T細胞且使之擴增。在活化後第1天，將細胞用表現huBMCA-BBz之臨床前慢病毒載體轉導或模擬轉導(NTD對照)。圖36A展示在培養期間總T細胞增加。每3天對BCMA-CART細胞計數且調整分裂細胞之比率。使用Coulter計數器Multisizer III對T細胞計數，且每2天饋入，直至擴增週期結束(第7-9天)。在離體擴增第6天，如以上方法章節中所述，將200 μl CART-BCMA或對照NTD T細胞染色。使用FCS與SSC閘控活細胞群體。在BC FACS Canto儀器上進行流動獲取且使用FlowJo軟體(TreeStar, Inc)進行流動分析。

未觀測到未轉導(NTD)及CART-BCMA細胞之增殖速率的差異，表明慢病毒表現未影響T細胞之增殖潛能(圖36A)。如以上方法章節中所述，在轉導後第6天評估轉導效率。圖36B展示huBCMA-BBz轉導效率為49%。此等結果證實huBCMA-BBz CAR在人類T細胞之表面上有效表現。

BCMA在多發性骨髓瘤細胞株上表現量不同。

使用流動式細胞量測術染色，測定多發性骨髓瘤細胞株上之BCMA表面表現。藉由FCS/SCC參數閘控活細胞群體。在canto儀器上進行流動獲取且用FlowJo軟體進行流動分析。測試之大多數多發性骨髓瘤展示強BCMA表現，而RPMI 8226及對照K562-BCMA細胞之表面BCMA表現量較低(圖37)。對於所有曲線圖，橙色實心峰表示同型對照且藍色實心峰用BCMA抗體染色(圖37)。流動式細胞量測術染色揭露多發性骨髓瘤細胞株NCI H929、U266、RPMI 8226、OPM2及MM1S之表面上以及K562-BCMA細胞的BCMA表現。在K562細胞株之表面上未偵測到BCMA (圖37)。此等結果證實BCMA藉由若干多發性骨髓瘤細胞株表現，其中表現量變化約1 log。

CART-BCMA細胞特定回應於不同表現BCMA之多發性骨髓瘤細胞株產生細胞因子且展示細胞毒性特性。

測定CART-BCMA細胞產生細胞因子及殺死BCMA+標靶細胞之能力。CART-BCMA細胞(huBCMA-BBz轉導之T細胞)或對照未轉導之T細胞(NTD)與K562、K562-BCMA或多發性骨髓瘤細胞株(MM1S、OPM2或U266)一起一式兩份共同培養16小時。細胞以3:1之T細胞:標靶細胞比率共同培養。收穫無細胞之上清液且如以上方法章節中所述評估IL2或IFNγ之產生。

在經工程改造以表現BCMA之K562 (K562-BCMA)存在下，與未表現抗原之野生型K562細胞相比，CART-BCMA細胞特異性產生IL2或IFNγ。CART-BCMA細胞亦能夠在U266、OPM2及MM1S多發性骨髓瘤細胞株存在下產生細胞因子(圖38A-38B)。此等結果證實在BCMA+標靶細胞株存在下，CART-BCMA細胞產生促炎性細胞因子。

CART-BCMA細胞之抗腫瘤有效性的另一活體外量度為其殺死BCMA+標靶細胞之能力。如上例如關於圖36A-36B所述，活化及轉導T細胞。將BCMA10 CAR T細胞與^{51}Cr標記之K562-BCMA、RPMI 8226或MM1S細胞株以圖39A-39C中指示之效應細胞：標靶比率(E:T比率)(0、10、20或30之E:T)共同培養4小時，且如以上方法章節中所述計算溶解百分比。圖39A展示CART-BCMA細胞特異性殺死K562-BCMA細胞。在4小時細胞毒性分析中CART-BCMA細胞亦有效殺死BCMA^{高}多發性骨髓瘤細胞株MM1S及BCMA^{低} RPMI 8226細胞株(圖39B、39C)。此等結果證實CART-BCMA顯示增強之針對多發性骨髓瘤細胞株的細胞毒活性(^{51}Cr分析)。

CART-BCMA細胞在活體內之抗腫瘤活性

使用展示與許多其他骨髓瘤細胞株相比，較低BCMA表現量之RPMI 8226細胞，確立一種小鼠模型以評估CART-BCMA識別及消除

藉由經工程改造以表現扣甲綠色螢光素酶(CBG)用於生物發光成像(BLI)之BCMA^{低} RPMI 8226細胞株產生的腫瘤之能力。在腫瘤細胞接種後第30天，已建立靜脈內RPMI 8226腫瘤之NOD/SCID/γ-鏈$^{-/-}$ (NSG)小鼠接受靜脈內CART-BCMA細胞注射(N=10)或未轉導對照T細胞(NTD) (N=10)。在注射腫瘤細胞後第30天將移植RPMI-8226細胞之NSG小鼠用5×10^{6}個CART-BCMA T細胞處理。達至輸注T細胞後第9週(注射腫瘤後第14週)，藉由活體內BLI (每週一次腹部及背側小鼠區域之BLI)追蹤骨髓瘤進展。

未經轉導之T細胞未能控制腫瘤，且在注射腫瘤之後第10-11週所有小鼠因疾病進展必須處死(圖40A及40C)。相比之下，接受CART-BCMA細胞之小鼠在大多數小鼠中展示腫瘤生長之控制，與經NTD對照處理之小鼠的0%存活相比，在腫瘤細胞接種後第10週經CART-BCMA處理之小鼠存活80% (圖40B及40C)。此等結果證實髓內RPMI 8226腫瘤藉由CART-BCMA處理得到抑制。

實例14：BCMA-CART給藥方案

BCMA CART細胞療法，例如本文所述之BCMA CART細胞療法，可根據本文所述之給藥方案，例如如下描述之給藥方案投與患者，例如多發性骨髓瘤患者。

在接受BCMA CART療法前在患者上進行白細胞去除術，以獲得自體T細胞。製造BCMA lentiCAR T細胞及/或低溫保存。在製造期間患者可接受療法以維持疾病控制。一些患者可在投與CART細胞前接收淋巴細胞耗盡療法(例如賽特杉)。舉例而言，淋巴細胞耗盡化學療法，例如賽特杉(例如1.5 g/m^2)投與患者。在其他給藥方案中，淋巴細胞耗盡化學療法不投與患者。接著根據本文所述之給藥方案將患者用BCMA CART細胞治療。

給藥方案涉及劑量劃分，例如其中在治療第一天傳遞細胞總劑

量之某一百分比，在隨後治療日傳遞細胞總劑量之不同百分比，且在隨後又一治療日傳遞細胞總劑量之不同百分比。舉例而言，在第一天傳遞細胞總劑量之10%，在第二天傳遞細胞總劑量之30%，且在治療第三天傳遞細胞總劑量之剩餘60%。舉例而言，總細胞劑量包括1至5×10^7或1至5×10^8個BCMA-CART細胞。

在一個給藥方案中，不投與淋巴細胞耗盡化學療法，且投與1至5×10^7個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在另一個給藥方案中，不投與淋巴細胞耗盡化學療法，且投與1至5×10^8之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在另一個給藥方案中，在BCMA-CART細胞投與前三天投與淋巴細胞耗盡療法(賽特杉，以1.5 g/m^2)，且接著投與1至5×10^7個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。在另一個給藥方案中，在BCMA-CART細胞投與前三天投與淋巴細胞耗盡療法(賽特杉，以1.5 g/m^2)，且接著投與1至5×10^8個之總BCMA-CART細胞劑量(例如藉由輸注)，其中在治療第1天投與細胞劑量之10%，在治療第2天投與30%，且在治療第3天投與60%。

在投與CART細胞之後第1、2、4、7、14、21、28天、每4週進行臨床實驗室評估(其中第0天為CART給藥第一天)。CART給藥前、CART給藥第一天(第0天)及第14、28天及每4週進行多發性骨髓瘤評估。在CART給藥前及CART給藥後第28及90天進行骨髓抽吸/生檢(bx)。在CART治療頭28天之後，每4週進行追蹤，達至6個月，接著每3個月進行追蹤，達至2年。

實例15：在細胞培養模型中低劑量RAD001刺激CART增殖

藉由將表現CART之細胞與標靶細胞在不同濃度RAD001存在下共同培養，來評估低劑量RAD001對活體外CAR T細胞增殖之作用。

材料與方法

產生CAR轉導之T細胞

人類化抗-人類CD19 CAR (huCART19)慢病毒轉移載體用於產生封裝至VSVg假慢病毒粒子中之基因組材料。人類化抗-人類CD19 CAR (huCART19)之胺基酸及核苷酸序列為2014年3月15日申請之PCT公開案WO2014/153270中所述之CAR 1，ID 104875，且其中命名為SEQ ID NO.85及31。

將慢病毒轉移載體DNA與三種封裝組分VSVg env、gag/pol及rev混合，VSVg env、gag/pol及rev與脂染胺試劑組合以轉染Lenti-X 293T細胞。在此後24小時及30小時之後改變培養基，收集含病毒之培養基，過濾且儲存在-80℃下。藉由將藉由健康供體血液或leukopak之陰性磁性選擇所獲得的新鮮或冷凍原始T細胞轉導來產生CART。藉由與抗-CD3/抗-CD28珠粒一起培育24小時來活化T細胞，隨後將病毒上清液或濃病毒(分別MOI=2或10)添加至培養物。使經修飾之T細胞擴增約10天。藉由在第7天與第9天之間進行流動細胞學分析，來測定轉導細胞百分比(在細胞表面上表現CAR)及CAR表現量(相對螢光強度，幾何平均值)。生長速率減緩與T細胞尺寸接近約350 fL之組合確定待低溫保存之T細胞的狀態供隨後分析。

評估CART之增殖

為評估CART之功能性，將T細胞解凍且計數，且藉由Cellometer評估存活力。使用未經轉導之T細胞(UTD)校正各培養物中CAR陽性細胞之數目。以50 nM開始，用RAD001滴定，來測試RAD001對CART之影響。用於所有共同培養實驗中之標靶細胞株為Nalm-6，其為一種表現CD19且經轉導以表現螢光素酶之人類前B細胞急性淋巴母

細胞白血病(ALL)細胞株。

為量測CART之增殖，將T細胞與標靶細胞以1:1之比率一起培養。分析操作4天，此時針對CD3、CD4、CD8及CAR表現將細胞染色。藉由流動式細胞量測術，使用計數珠粒作為參考，評估T細胞數目。

結果

在4天共同培養分析中測試CART細胞之增殖能力。在CAR轉導及未經轉導之T細胞與Nalm-6一起培養之後，評估CAR陽性CD3陽性T細胞(暗條)及總CD3陽性T細胞(淺條)之數目(圖43)。當在少於0.016 nM RAD001存在下培養時huCART19細胞擴增，且在更高濃度該化合物下程度更小。重要地，0.0032與0.016 nM RAD001下，增殖均高於在不添加RAD001下所觀測到之增殖。未經轉導之T細胞(UTD)未展示可偵測擴增。

實例16：在活體內低劑量RAD001刺激CART擴增

此實例評估huCAR19細胞在活體內在不同濃度RAD001下增殖之能力。

材料與方法：

*NALM6-luc細胞：*自患有復發性ALL之患者之外周血液產生NALM6人類急性淋巴母細胞白血病(ALL)細胞株。接著將細胞用螢火蟲螢光素酶標記。此等懸浮細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清之RPMI中生長。

*小鼠：*6週齡NSG (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid}*Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ)小鼠自Jackson Laboratory (庫存編號005557)收到。

*腫瘤植入：*使NALM6-luc細胞在活體外在補充有10%熱滅活胎牛血清之RPMI中生長及擴增。接著細胞轉移至15 ml錐形管且用冷的無菌PBS洗滌兩次。接著對NALM6-luc細胞計數且以每毫升PBS 10×10^6

個細胞之濃度再懸浮。將細胞置於冰上且立刻(一小時內)植入小鼠中。NALM6-luc細胞以100 μl體積經由尾靜脈經靜脈內注射，每一小鼠總共1×10^6個細胞。

CAR T細胞給與： 在腫瘤植入之後7天投與小鼠5×10^6個CAR T細胞。將細胞在37℃水浴中部分解凍，接著藉由向含有細胞之試管中添加1 ml冷的無菌PBS完全解凍。經解凍之細胞轉移至15 ml falcon管且用PBS調整至10 ml之最終體積。在1000 rpm下洗滌細胞兩次，每次10分鐘，接著在血球計上計數。接著將T細胞以每毫升冷PBS 50×10^6個細胞的濃度再懸浮，且保持於冰上直至給與小鼠。小鼠經由尾靜脈經靜脈內注射100 μl CAR T細胞，每一小鼠劑量為5×10^6個CAR T細胞。將每一組八隻小鼠用100 μl單獨PBS (PBS)或人類化CD19 CAR T細胞處理。

*RAD001給與：*調配等於1 mg RAD001之50 mg濃微乳液且接著在給藥時再懸浮於D5W (5%於水中之右旋糖)中。小鼠每日經口給與(經由經口管飼) 200 μl RAD001所需劑量。

*PK分析：*植入腫瘤後第7天開始，將小鼠每日給與RAD001。給與組如下：0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg。在第0天及第14天，第一劑及最後一劑RAD001後的以下時間點，對小鼠抽血供PK分析：15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、12小時及24小時。

結果：

在具有NALM6-luc腫瘤之NSG小鼠中測試RAD001之擴增及藥物動力學。單獨RAD001之每日經口給與未影響NALM6-luc腫瘤之生長(圖44)。RAD001之藥物動力學分析展示其在腫瘤負載小鼠之血液中相當穩定(圖45A及45B)。第0天與第14天PK分析均展示血液中之RAD001濃度超過10 nm，甚至在最低測試劑量(0.3 mg/kg)下在給藥24

小時後。

基於此等劑量，在有及無RAD001下給與huCAR19 CAR T細胞，以確定此等細胞之增殖能力。基於給與24小時後血液中RAD001之含量，所用最高劑量為3 mg/kg。因為最後一劑RAD001 24小時之後RAD001濃度超過10 nM，所以若干較低劑量之RAD001用於CAR T細胞之活體內研究。在開始每日經口給與RAD001前一天，IV給與CAR T細胞。經由FACS，監測小鼠之T細胞擴增。

最低劑量之RAD001展示CAR T細胞之增殖增強(圖46)。此增強之增殖在$CD4^+$ CAR T細胞下比$CD8^+$ CAR T細胞更明顯及更長。然而，在$CD8^+$ CAR T細胞下，在CAR T細胞劑量後早期時間點可見增強之增殖。

實例17：用於治療多發性骨髓瘤之CD19 CAR T細胞

即使使用化學療法、靶向療法及自體幹細胞移植之當前方案，骨髓瘤亦視為一種不可治癒之疾病。本實例描述用針對CD19與嵌合抗原受體(慢病毒/CD19:4-1BB:CD3ζ；亦稱為「CART19」或CTL019)之自體T細胞治療多發性骨髓瘤(MM)。此實例證實基於靶向CD19表現量極低(藉由大多數方法不可偵測)之骨髓瘤幹細胞及/或腫瘤細胞，針對CD19之CAR療法能夠建立深而長期的持久緩解。

在治療患有侵襲性繼發性漿細胞白血病之患者時，發現在補救自體幹細胞移植之後兩天投與之CART19在經由多線路化學療法已進展之患者中引起漿細胞白血病快速清除，且部分反應極佳。在治療前，此患者依賴於輸血數月；在治療之後的兩個月，其已恢復其血液數(具有正常範圍之血小板計數及白血球數)且已不需要輸血，因為其出院，解除其治療。

因為骨髓瘤細胞天然不表現CD19，所以CART19治療在此腫瘤中誘發快速且顯著之腫瘤反應之發現為出人意料的。不希望受特定理論

束縛，推論CART19可用於治療骨髓瘤，因為：(1)雖然傳統上認為骨髓瘤細胞藉由流動式細胞量測術為CD19表現陰性，但存在資料指示骨髓瘤細胞可表現極低水準之CD19，使得表現藉由RNA可偵測但藉由流動式細胞量測術或免疫組織化學不可偵測；以及(2)靶向純系型B細胞之概念，純系型B細胞視為引起多發性骨髓瘤之癌幹細胞，且對化學療法尤其具抗性。雖然B細胞與骨髓瘤腫瘤細胞之間存在純系關係，但傳統的骨髓瘤療法針對惡性漿細胞而非B細胞。因此，用於治療骨髓瘤之CART19靶向不同於大多數骨髓瘤療法之細胞群體。

在單一患者經歷中，該患者具有循環漿細胞，且能夠測試其腫瘤細胞之CD19表現情況。約1-2%之其腫瘤細胞表現CD19抗原(圖47)。因此，推論CART19可對其腫瘤細胞之極小群體具有直接作用；部分反應極佳，不過基於僅僅靶向CD19+腫瘤細胞之極小群體，尚未預測到。

在此情況下，在高劑量美法侖之後，在自體幹細胞移植急救後投與CART19。雖然此為骨髓瘤中之標準療法，但其非治癒性的。此外，此患者先前已經受串聯自體幹細胞移植且在移植之後早期(<6個月)復發。不希望受特定理論束縛，使用如本實例中所述之CART19細胞在與補救自體幹細胞移植組合時在治療骨髓瘤中可具有不重疊之機制。

在清髓性化學療法及ASCT之後用CTL019治療患有難治性多發性骨髓瘤之患者。儘管可偵測之CTL019損失及正常CD19陽性B細胞復原，但維持緩解，指示此反應無需持續CTL019活性。此外，即使藉由流動式細胞量測術與RT-PCR兩者，絕大部分(99.95%)贅生性漿細胞為CD19陰性，亦實現此患者之反應。

此患者之顯性贅生性漿細胞群體中可偵測CD19表現之缺乏表明臨床上相關之CTL019標靶位於此顯性CD19陰性群體之外。多發性骨

髓瘤患者中之贅生性漿細胞顯示遺傳、免疫表型及功能異質性。純系經由抗骨髓瘤療法之存活可需要特定亞群。在此處報導之患者中，例如，漿細胞之小的表現CD19之子集可具有相對美法侖抗性，但對CTL019敏感。此發現表明治療靶向純系之小子集在與習知抗骨髓瘤療法結合時可產生持久臨床益處。

或者，此患者中CTL019之臨床上相關標靶可位於贅生性漿細胞群體之外。舉例而言，CTL019可靶向相對較小但會產生贅生性漿細胞之幹細胞群體。因此，多發性骨髓瘤可為多個晚期B譜系細胞類型，而不僅僅為終末分化之漿細胞之疾病，使得如靶向B淋巴細胞之CTL019的療法可為直接靶向漿細胞之療法的適用佐劑。

在I期試驗中使用CART19額外治療十位多發性骨髓瘤患者，迄今為止已治療至少三位患者。

劑量基本原理

在首批3位患者中，在1.4×10^7至1.1×10^9個CART-19細胞範圍內之劑量下已觀測到臨床活性。此觀測結果證實，至少在首批3位治療之患者中，沒有明顯的劑量反應關係。在投與劑量差異兩個對數倍數之患者中觀測到完全反應。因此，不同於被代謝之標準藥物，CAR T細胞可具有寬劑量反應範圍。此最可能因為CAR T細胞能夠在患者中廣泛地增殖。因此設定$1\text{-}5\times10^8$個CART-19細胞之劑量範圍用於輸注。在這個基於恩慈療法所提供之單一患者研究中，提供患者高達5×10^8個CART19細胞，無劑量下限。對於十位患者之試驗，將提供患者$1\text{-}5\times10^7$個CART-19細胞。

一般設計

此為基於恩慈療法所提供之單一患者研究；在I期研究之後建立模型，以確定是否可以安全輸注該經轉導以表現CART-19之自體T細胞。該研究之主要目標為在第一次ASCT後早期復發之後進行補救

ASCT之患者中確定CART-19T細胞之安全性、耐受性及移植潛能。該方案由開放標記先導性研究組成。

一開始，個體將進行骨髓生檢且對其MM進行常規實驗室及成像評估。符合條件之個體將進行穩態清除術以獲得大量外周血單核細胞(PBMC)以製造CART-19。從PBMC中純化T細胞，經TCRζ/4-1BB慢病毒載體轉導，在活體外擴增且接著冷凍供將來投與。記錄T細胞之收集、擴增或製造不全的患者數目與已成功製造T細胞之患者數目之比較結果；在此患者群體中並未預期有產物製造可行性問題。

個體一般已自在其第一ASCT製備時進行之移動/收集保持儲存足夠外周血液幹細胞，以進行兩個額外ASCT。在根據治療醫師之偏好的方案下進行其穩態清除術之前或之後，其不進行第二移動/收集程序者。在初始自細胞去除術之後約兩週，個體將進入醫院且接受高劑量美法侖(-2天)，接著兩天後(第0天)輸注自體幹細胞，且所有個體將在十二至十四天後(第+12-14天)接受CART-19細胞之輸注。將征選至多10個患者。

所有個體均將具有血液測試以評估CART-19細胞以規則時間間隔經該研究之第4週之安全性及移植及持久性。在第+42天及+100天，個體將進行骨髓抽吸/生檢以評估骨髓漿細胞負荷及CART-19細胞至骨髓之運輸。在第100天，根據國際骨髓瘤工作組(IMWG)標準136，進行正式反應評估，且將根據常規臨床操作，對患有多發性骨髓瘤之患者監測TTP。在此研究中量測之主要功效結果將為在患者初始ASCT之後的TTP與此研究上ASCT之後的TTP之比較。

治療方案

復發性/進展性多發性骨髓瘤之療法

在征選前患者可根據其治療醫師之偏好，接受復發性/進展性多發性骨髓瘤之療法。療法可在征選時繼續。

患者必須在清除術前兩週及在高劑量美法侖前兩週停止所有療法。若預期清除術與高劑量美法侖之間的時間超過兩週，則患者可由其治療醫師酌情處理，在清除術之後恢復療法。

高劑量美法侖(第-2天)

在第-3或-2天患者將進入醫院且在開始治療方案前將由主治醫師及常規實驗室測試進行檢查，測試將包括監測腫瘤溶解症候群之參數。若此類測試在進入7天內未抽血，則在開始療法前抽出血液用於MM監測實驗室測試(SPEP、定量免疫球蛋白及血清游離輕鏈分析)。

高劑量療法將由在第-2天200 mg/m^{2}劑量之美法侖經靜脈內投與超過約20分鐘組成。對於年齡>70歲之患者或對於任何年齡之由治療醫師酌情處理，可不耐受200 mg/m^{2}劑量之患者，美法侖劑量將減至140 mg/m^2。所有患者將接受標準抗嘔吐預防劑，其可包括地塞米松及標準抗生素預防劑。

幹細胞再輸注(第0天)

在第0天，在投與高劑量美法侖之後至少18小時，將進行幹細胞輸注。將根據標準機構操作，在術前用藥後超過約20-60分鐘，經靜脈內輸注幹細胞。應輸注每公斤體重至少2×10^{6}個CD34+祖細胞。另外，若延遲移植或晚期移植衰竭，則每公斤體重至少1×10^{6}個CD34+祖細胞應作為支撐幹細胞產物可獲得。在第+5天開始，G-CSF應投與SQ，根據標準機構操作給與。其他支持性護理措施，諸如輸注支持將根據標準機構準則進行。

CART19細胞輸注(第+12-14天)

將給與單劑經CART-19轉導之T細胞，由多達5×10^{7}個CART-19細胞組成。經CD19 TCRζ4-1BB載體轉導之細胞的輸注之最小可接受之劑量為1×10^{7}個。CART-19細胞將藉由在幹細胞輸注之後在第+12-14天快速靜脈內輸注以單劑給與。若患者在12-14天窗口無法滿足本文所

述之納入標準任一者，則CART-19輸注可延遲超出第+12-14天直至滿足標準。

維持來那度胺

在第一ASCT之後接受及耐受維持來那度胺的個體將在約第+100天再起始來那度胺維持治療，假設治療醫師判斷無禁忌。除非先前經歷指定特定患者之替代起始劑量，否則起始劑量將為每日10 mg。維持治療將繼續，直至疾病進展或不耐受性。

投與研究藥物

輸注將在Rhoads中之分離房間中，使用免疫抑制患者之防護措施進行。轉導T細胞將藉由在每分鐘約10 mL至20 ml之流速下經由具有3通活栓之18規格無乳膠Y類型血液裝置，快速靜脈內輸注來投與。輸注持續時間將基於待輸注之總體積及建議之輸注率。各輸液袋將黏附含有以下之標籤：「僅供自體使用」。另外，標籤將具有至少兩個獨特標識符，諸如個體之縮寫、出生日期及研究編號。在輸注前，兩個個體將在個體存在下獨立地檢驗所有此信息且因此證實信息與參與者正確匹配。

封裝

輸注將包含單劑1-5×10^7個CA T19轉導之細胞，其中1×10^7個CART-19細胞之最小可接受之劑量用於輸注。各袋將含有cryo培養基之等分試樣(體積取決於劑量)，該培養基含有以下可輸注級試劑(% v/v)：31.25%勃脈力-A (plasmalyte-A)、31.25%右旋糖(5%)、0.45% NaCl、高達7.5% DMSO、1%聚葡萄糖40、5%人類血清白蛋白。

清除術

在清除術中心進行大體積(12-15公升或4-6個血液體積)清除術程序。在此程序期間獲得PBMC用於CART-19。意圖自單次白細胞去除術採集至少5×10^9個白血球來製造CART-19 T細胞。亦獲得針對FDA回

顧需求及研究的基線血液白細胞且低溫保存。預期細胞產物備用於約2-4週後釋放。流動式細胞量測術對淋巴細胞子集進行定量，包括CD19及CD20 B細胞測定。對人類抗-VSV-G及抗鼠類抗體(HAMA)進行基線評估。若個體先前已根據當前優良製造操作在Clinical Cell and Vaccine Production Facility儲積足夠清除術收集物，則此等細胞可用作製造CART-19之細胞來源。使用儲積之清除術產物將避免個體進行額外清除術收集之費用、時間及風險。

細胞減少性化學療法

淋巴細胞耗盡化學療法將為如本文所述之高劑量美法侖。

CART-19輸注

輸注將在幹細胞再輸注之後第+12-14天開始。

在第一次輸注前第+12-14天，患者將具有具差異性之CBC且進行CD3、CD4及CD8數之評估，因為化學療法部分給與，誘發淋巴球減少症。

將使用單一劑量投與第一劑量。將細胞在患者床邊解凍。解凍細胞將以所容許快之輸注速率給與，使得輸注持續時間將為約10-15分鐘。為促進混合，同時使用Y型銜接器投與細胞。個體將如本文所述輸注及進行術前用藥。將評估個體之生命徵象且在給藥之前、輸注結束及此後每15分鐘持續1小時進行脈動式測氧法，且直至此等穩定及令人滿意。在第一輸注前任何時間及在各輸注(及傳送至TCSL)之後20分鐘至4小時獲得用於測定基線CART-19水準之血液樣品。

結果

現在此持續試驗中三個治療難治性、晚期多發性骨髓瘤患者用CTL019治療。此等患者中之兩者的結果展示基於三個月時間點之主要功效評估，兩者自CTL019療法，均具有實質性抗腫瘤作用。第三個患者尚未達到三個月時間點。兩個患者之結果更詳細地描述於下文。

第一個骨髓瘤患者已完成其+100天反應評估且其對CART19療法具有極優良之反應。進行以下測試，結果如下：

-SPEP/免疫固定：陰性

-尿免疫固定：其免疫固定上暗淡的不可量測之κ輕鏈條帶(亦在第38天存在，因此非新的)

在其他方面，患者符合嚴格完全緩解之標準，包括如下：

-血清游離輕鏈比率：正常

-骨髓生檢：陰性

-IgA免疫表型：IgA低於偵測界限

除來自尿免疫固定之暗淡的不可量測之κ輕鏈結果外，患者符合「嚴格完全緩解」之所有標準。3個時間點(第-2天、第+38天、第+103天)漿細胞免疫表型之概述展示在圖39中，且證實患者之IgA低於偵測界限。概述展示在第-2天重鏈骨髓瘤負荷及在第+38及+103天不可偵測，其藉由流動分析將患者分類為「MRD陰性」。在第+103天，概述展示正常、多株、CD19+漿細胞及B細胞之恢復。患者無疾病或療法症狀或且如正常人一般活動。

第二個患者尚未達到+100天時間點。然而，此時其正進行良好，但確定CTL019輸注之作用為時過早。

相等物

本文所引用之每一專利、專利申請案及公開案之揭示內容皆以全文引用的方式併入本文中。雖然已參考特定態樣揭示本發明，但顯而易見熟習此項技術者可在不悖離本發明之真實精神及範疇的情況下設計本發明之其他態樣及變化。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有此類態樣及相等變化。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)
賓夕法尼亞大學董事會(THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA)

<120> 使用人類化抗-BCMA嵌合抗原受體治療癌症

<140> 104123636
<141> 2015-07-21

<150> PCT/CN2014/082586
<151> 2014-07-21

<150> PCT/CN2014/090501
<151> 2014-11-06

<160> 1103

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 2
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 2
Thr Thr 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> 3
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 3
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 4
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 4
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15

Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
20 25 30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
85 90 95

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

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
130 135 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
145 150 155 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
165 170 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
180 185 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
195 200 205

Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
210 215 220

Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
225 230 235 240

Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255

Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 5

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 5
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 6
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> 7
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 7
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> 8
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 8
Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
35 40 45

<210> 9
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 9
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> 10
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln 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> 11
<211> 1184
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 11
cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttcttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggcccc tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg accctgctgcg acgcttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 12
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 12
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 13
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 13
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 14
<211> 690
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 14
gagagcaagt acggccctcc ctgcccccct tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc ccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 15

<211> 847
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 15
aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca cagggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgcccccа 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720

gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780

catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 16
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 16
ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 17
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 17
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

accctttact gc 72

<210> 18
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 18
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 19
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 19
aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 20
<211> 336
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 20
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 21
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 21
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 22
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 22
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
145 150 155 160

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
165 170 175

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
180 185 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
195 200 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
210 215 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
225 230 235 240

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
245 250 255

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
260 265 270

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 23
<211> 1182
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 23
atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60

ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg 120

gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcgtt ctccaacacc 180

tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240

gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300

ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360

acctacctgt gcggagccat ctcgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gagtgaccga gcgcagagct gaggtgccaa ctgcacatcc atccccatcg 480

cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540

actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgctga ggccggaagc atgccgccct 600

gccgccggag gtgctgtgca tacccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660

gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcatcac cctgtactgc 720

aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc ccttcatgag gcccgtgcaa 780

accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900

cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960

cgcggccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020

tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080

gagcggcgga ggggaaaggg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140

gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182

<210> 24
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 24

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Pro	Gly	Trp	Phe	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Arg	Pro
			20					25					30		

Trp	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Thr	Glu	Gly
		35					40					45			

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
50 55 60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu
65 70 75 80

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
85 90 95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val
100 105 110

Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser
115 120 125

Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg
130 135 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser
145 150 155 160

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala
165 170 175

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
180 185 190

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
195 200 205

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
210 215 220

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
225 230 235 240

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
245 250 255

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

260 265 270

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
275 280 285

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
290 295 300

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
305 310 315 320

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
325 330 335

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
340 345 350

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
355 360 365

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
385 390

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 25
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 26
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(30)
<223> /備註=“此序列可涵蓋1-6個'Gly Gly Gly Gly Ser'重複
單元，其中一些位置可能不存在”

<220>
<221> source
<223> /備註=“關於取代的詳細說明和較佳實施例請參見提交的說明書”

<400> 26
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 Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 27
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> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 28
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 29
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 30
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /備註=“此序列可涵蓋50-5,000個核苷酸，其中一些位置可能不存在”

<220>
<221> source
<223> /備註=“關於取代的詳細說明和較佳實施例請參見提交的說明書”

<400> 30
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 31
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 31
ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 60

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 100

<210> 32
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /備註=“此序列可涵蓋50-5,000個核苷酸，其中一些位置可能不存在”

<400> 32
ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 60

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 120

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 180

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 240

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 300

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 360

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 420

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 480

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 540

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 600

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 660

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 720

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 780

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 840

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1980

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2040

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2100

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2160

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2220

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2280

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2340

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2400

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2460

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2520

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2580

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2640

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2700

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2760

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2820

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2880

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2940

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3000

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3060

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3120

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3360

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3420

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3480

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3540

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3600

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980

tttttttttt tttttttttt 5000

<210> 33
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /備註=“此序列可涵蓋100-5,000個核苷酸，其中一些位置可能不存在”

<400> 33
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 34
<211> 400
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(400)
<223> /備註=“此序列可涵蓋100-400個核苷酸，其中一些位置可能不存在”

<220>
<221> source
<223> /備註=“關於取代的詳細說明和較佳實施例請參見提交的說明書”

<400> 34
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 400

<210> 35
<211> 2000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2000)
<223> /備註=“此序列可涵蓋50-2,000個核苷酸，其中一些位置可能不存在”

<400> 35
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2000

<210> 36
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 36

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 37
<211> 690
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 37
gagagcaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc ccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 38
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(40)
<223> /備註=“此序列可涵蓋1-10個'Gly Gly Gly Ser'重複單元，其中一些位置可能不存在”

<220>
<221> source
<223> /備註=“關於取代的詳細說明和較佳實施例請參見提交的說明書”

<400> 38
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 39
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 39

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 40
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 40
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 41
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 41
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 42
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
            20                  25                  30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
    130                 135                 140

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
                165                 170                 175

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
            180                 185                 190

Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205
```

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp
210 215 220

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 43
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 43
Gln Val Gln Leu Gln 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 Asp
20 25 30

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

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr 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 Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 44
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg
115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
130 135 140

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr
165 170 175

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 45

<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 45
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 46
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 47
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 48
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 48

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
    130                 135                 140

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

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
            180                 185                 190
```

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
225 230 235

<210> 49
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 49
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 50
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 51
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 51

```
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145                 150                 155                 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
        195                 200                 205
```

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220

Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 52
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
210 215 220

Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240

<210> 53
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 53
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 54
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 54
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggaagatc gcttagactg 60
tcgtgtgccg ccagcgggtt cactttctcg aactacgcga tgtcctgggt ccgccaggca 120
cccggaaagg gactcggttg ggtgtccggc atttcccggt ccggcgaaaa tacctactac 180
gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcaagggaca acagcaaaaa caccctgtac 240
ttgcaaatga actccctgcg ggatgaagat acagccgtgt actattgcgc ccggtcgcct 300
gcccattact acggcggaat ggacgtctgg ggacagggaa ccactgtgac tgtcagcagc 360
gcgtcgggtg gcggcggctc agggggtcgg gcctccgggg ggggagggtc cgacatcgtg 420
ctgacccagt ccccgggaac cctgagcctg agccccgggag agcgcgcgac cctgtcatgc 480
cgggcatccc agagcattag ctcctccttt ctcgcctggt atcagcagaa gcccggacag 540
gccccgaggc tgctgatcta cggcgctagc agaagggcta ccggaatccc agaccggttc 600
tccggctccg gttccgggac cgatttcacc cttactatct cgcgccctgga acctgaggac 660
tccgccgtct actactgcca gcagtaccac tcatccccgt cgtggacgtt cggacagggc 720
accaagctgg agattaag 738

<210> 55
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 55
caagtgcaac tcgtcgaatc cggtggaggt ctggtccaac ctggtagaag cctgagactg 60
tcgtgtgcgg ccagcggatt caccttttgat gactatgcta tgcactgggt gcggcaggcc 120
ccaggaaagg gcctggaatg ggtgtcggga attagctgga actccgggtc cattggctac 180
gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcccgcgaca acgcaaagaa ctccctgtac 240
ttgcaaatga actcgctcag ggctgaggat accgcgctgt actactgctc cgtgcattcc 300
ttcctggcct actggggaca gggaactctg gtcaccgtgt cgagcgcctc cggcggcggg 360
ggctcgggtg gacgggcctc gggcggaggg gggtccgaca tcgtgatgac ccagaccccg 420
ctgagcttgc ccgtgactcc cggagagcct gcatccatct cctgccggtc atcccagtcc 480

cttctccact ccaacggata caactacctc gactggtacc tccagaagcc gggacagagc 540

cctcagcttc tgatctacct ggggtcaaat agagcctcag gagtgccgga tcggttcagc 600

ggatctggtt cgggaactga tttcactctg aagatttccc gcgtggaagc cgaggacgtg 660

ggcgtctact actgtatgca ggcgctgcag acccccctata ccttcggcca agggacgaaa 720

gtggagatca ag 732

<210> 56
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 56
gaagtgcaat tgttggaatc tggaggagga cttgtgcagc ctggaggatc actgagactt 60

tcgtgtgcgg tgtcaggctt cgccctgagc aaccacggca tgagctgggt gcggagagcc 120

ccggggaagg gtctggaatg ggtgtccggg atcgtctact ccggttcaac ttactacgcc 180

gcaagcgtga agggtcgctt caccatttcc cgcgataact cccggaacac cctgtacctc 240

caaatgaact ccctgcggcc cgaggacacc gccatctact actgttccgc gcatggagga 300

gagtccgatg tctggggaca gggcactacc gtgaccgtgt cgagcgcctc gggggggagga 360

ggctccggcg gtcgcgcctc cgggggggggt ggcagcgaca ttgtgatgac gcagactcca 420

ctctcgctgt ccgtgacccc gggacagccc gcgtccatct cgtgcaagag ctcccagagc 480

ctgctgagga acgacggaaa gactcctctg tattggtacc tccagaaggc tggacagccc 540

ccgcaactgc tcatctacga agtgtcaaat cgcttctccg gggtgccgga tcggttttcc 600

ggctcgggat cgggcaccga cttcaccctg aaaatctcca gggtcgaggc cgaggacgtg 660

ggagcctact actgcatgca aaacatccag ttcccttcct tcggcggcgg cacaaagctg 720

gagattaag 729

<210> 57
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 57
caagtccaac tcgtccagtc cggcgcagaa gtcagaaaaa ccggtgctag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggcta cattttcgat aacttcggaa tcaactgggt cagacaggcc 120

ccgggccagg ggctggaatg gatgggatgg atcaacccca agaacaacaa caccaactac 180

gcacagaagt tccagggccg cgtgactatc accgccgatg aatcgaccaa taccgcctac 240

atggaggtgt cctccctgcg gtcggaggac actgccgtgt attactgcgc gaggggccca 300

tactactacc aaagctacat ggacgtctgg ggacagggaa ccatggtgac cgtgtcatcc 360

gcctccggtg gtggaggctc cgggggcggg gcttcaggag gcggaggaag cgatattgtg 420

atgacccaga ctccgcttag cctgccccgtg actcctggag aaccggcctc catttcctgc 480

cggtcctcgc aatcactcct gcattccaac ggttacaact acctgaattg gtacctccag 540

aagcctggcc agtcgcccca gttgctgatc tatctgggct cgaagcgcgc ctccggggtg 600

cctgaccggt ttagcggatc tgggagcggc acggacttca ctctccacat cacccgcgtg 660

ggagcggagg acgtgggagt gtactactgt atgcaggcgc tgcagactcc gtacacattc 720

ggacagggca ccaagctgga gatcaag 747

<210> 58
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 58
caagtgcaac ttcaagaatc aggcggagga ctcgtgcagc ccggaggatc attgcggctc 60

tcgtgcgccg cctcgggctt caccttctcg agcgacgcca tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg ggctggaatg ggtgtctgtg atttccggct ccgggggaac tacgtactac 180

gccgattccg tgaaaggtcg cttcactatc tcccgggaca acagcaagaa caccctttat 240

ctgcaaatga attcctccg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagctggac 300

tcctcgggct actactatgc ccggggtccg agatactggg gacagggaac cctcgtgacc 360

gtgtcctccg cgtccggcgg aggagggtcg ggagggcggg cctccggcgg cggcggttcg 420

gacatccagc tgacccagtc cccatcctca ctgagcgcaa gcgtgggcga cagagtcacc 480

attacatgca gggcgtccca gagcatcagc tcctacctga actggtacca acagaagcct 540

ggaaaggctc ctaagctgtt gatctacggg gcttcgaccc tggcatccgg ggtgccccgc 600

aggtttagcg gaagcggtag cggcactcac ttcactctga ccattaacag cctccagtcc 660

gaggattcag ccacttacta ctgtcagcag tcctacaagc gggccagctt cggacagggc 720

actaaggtcg agatcaag 738

<210> 59
<211> 741
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 59
caagtccaac tggtccagag cggtgcagaa gtgaagaagc ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cttccgggta caccttctcc aactacggca tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg gcctggaatg gatggggtgg atttccgcgt acaacggcaa tacgaactac 180

gctcagaagt tccagggtag agtgaccatg actaggaaca cctccatttc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc ccggggacca 300

tactactact acatggatgt ctgggggaag gggactatgg tcaccgtgtc atccgcctcg 360

ggaggcggcg gatcaggagg acgcgcctct ggtggtggag gatcggagat cgtgatgacc 420

cagagccctc tctccttgcc cgtgactcct ggggagcccg catccatttc atgccggagc 480

tcccagtcac ttctctactc caacggctat aactacgtgg attggtacct ccaaaagccg 540

ggccagagcc cgcagctgct gatctacctg ggctcgaaca gggccagcgg agtgcctgac 600

cggttctccg ggtcgggaag cgggaccgac ttcaagctgc aaatctcgag agtggaggcc 660

gaggacgtgg gaatctacta ctgtatgcag ggccgccagt ttccgtactc gttcggacag 720

ggcaccaaag tggaaatcaa g 741

<210> 60
<211> 714

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 60
gaagtgcaat tgctcgaaac tggaggaggt ctggtgcaac ctggaggatc acttcgcctg 60

tcctgcgccg tgtcgggctt tgccctgtcc aaccatggaa tgagctgggt ccgccgcgcg 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtccggc atcgtctact ccggctccac ctactacgcc 180

gcgtccgtga agggccggtt cacgatttca cgggacaact cgcggaacac cctgtacctc 240

caaatgaatt ccgttcggcc ggaggatact gccatctact actgctccgc ccacggtggc 300

gaatccgacg tctggggcca gggaaccacc gtgaccgtgt ccagcgcgtc cgggggagga 360

ggaagcgggg gtagagcatc gggtggaggc ggatcagaga tcgtgctgac ccagtccccc 420

gccaccttga gcgtgtcacc aggagagtcc gccaccctgt catgccgcgc cagccagtcc 480

gtgtcctcca acctggcttg gtaccagcag aagccggggc aggccccctag actcctgatc 540

tatggggcgt cgaccccggc atctggaatt cccgataggt tcagcggatc gggctcgggc 600

actgacttca ctctgaccat ctcctcgctg caagccgagg acgtggctgt gtactactgt 660

cagcagtacg gaagctccct gactttcggt ggcgggacca aagtcgagat taag 714

<210> 61
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 61
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgagactg 60

agctgcgcag tgtcgggatt cgccctgagc aaccatggaa tgtcctgggt cagaagggcc 120

cctggaaaag gcctcgaatg ggtgtcaggg atcgtgtact ccggttccac ttactacgcc 180

gcctccgtga aggggcgctt cactatctca cgggataact cccgcaatac cctgtacctc 240

caaatgaaca gcctgcggcc ggaggatacc gccatctact actgttccgc ccacggtgga 300

gagtctgacg tctggggcca gggaactacc gtgaccgtgt cctccgcgtc cggcggtgga 360

gggagcggcg gccgcgccag cggcggcgga ggctccgaga tcgtgatgac ccagagcccc 420

gctactctgt cggtgtcgcc cggagaaagg gcgaccctgt cctgccgggc gtcgcagtcc 480

gtgagcagca agctggcttg gtaccagcag aagccgggcc aggcaccacg cctgcttatg 540

tacggtgcct ccattcgggc caccggaatc ccggaccggt tctcggggtc ggggtccggt 600

accgagttca cactgaccat ttcctcgctc gagccccgagg actttgccgt ctattactgc 660

cagcagtacg gctcctcctc atggacgttc ggccagggga ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 62
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 62
gaagtgcaat tggtggagac tggaggagga gtggtgcaac ctggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg tgtcgggctt cgccctctcc aaccacggaa tgtcctgggt ccgccgggcc 120

cctgggaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcgtgtact cgggttccac ctactacgcg 180

gcctcagtga agggccggtt tactattagc cgcgacaact ccagaaacac actgtacctc 240

caaatgaact cgctgcggcc ggaagatacc gctatctact actgctccgc ccatggggga 300

gagtcggacg tctggggaca gggcaccact gtcactgtgt ccagcgcttc cggcggtggt 360

ggaagcgggg gacgggcctc aggaggcggt ggcagcgaga ttgtgctgac ccagtccccc 420

gggaccctga gcctgtcccc gggagaaagg gccaccctct cctgtcgggc atcccagtcc 480

gtggggtcta ctaaccttgc atggtaccag cagaagcccg gccaggcccc tcgcctgctg 540

atctacgacg cgtccaatag agccaccggc atcccggatc gcttcagcgg aggcggatcg 600

ggcaccgact tcaccctcac catttcaagg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt atggttcgtc cccaccctgg acgttcggcc aggggactaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 63
<211> 717

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 63
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgaaac ctggaggatc attgagactg 60

tcatgcgcgg cctcgggatt cacgttctcc gattactaca tgagctggat tcgccaggct 120

ccggggaagg gactggaatg ggtgtcctac atttcctcat ccggctccac catctactac 180

gcggactccg tgaaggggag attcaccatt agccgcgata acgccaagaa cagcctgtac 240

cttcagatga actccctgcg ggctgaagat actgccgtct actactgcgc aagggagagc 300

ggagatggga tggacgtctg gggacagggt accactgtga ccgtgtcgtc ggcctccggc 360

ggagggggtt cgggtggaag ggccagcggc ggcggaggca gcgacatcca gatgacccag 420

tccccctcat cgctgtccgc ctccgtgggc gaccgcgtca ccatcacatg ccgggcctca 480

cagtcgatct cctcctacct caattggtat cagcagaagc ccggaaaggc ccctaagctt 540

ctgatctacg cagcgtcctc cctgcaatcc ggggtcccat ctcggttctc cggctcgggc 600

agcggtaccg acttcactct gaccatctcg agcctgcagc cggaggactt cgccacttac 660

tactgtcagc aaagctacac cctcgcgttt ggccagggca ccaaagtgga catcaag 717

<210> 64
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 64
gaagtgcaat tggtggaatc aggggggagga cttgtgcagc ctggaggatc gctgagactg 60

tcatgtgccg tgtccggctt tgccctgtcc aaccacgggga tgtcctgggt ccgccgcgcg 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggtgtcgggt attgtgtaca gcggtagcac ctactatgcc 180

gcatccgtga aggggagatt caccatcagc cgggacaact ccaggaacac tctgtacctc 240

caaatgaatt cgctgaggcc agaggacact gccatctact actgctccgc gcatggcgga 300

gagtccgacg tctggggaca ggggaccacc gtgaccgtgt ctagcgcgtc cggcggaggc 360

ggcagcgggg gtcgggcatc agggggcggc ggatcggaca tccagctcac ccagtccccg 420

agctcgctgt ccgcctccgt gggagatcgg gtcaccatca cgtgccgcgc cagccagtcg 480

atttcctcct acctgaactg gtaccaacag aagccccggaa aagccccgaa gcttctcatc 540

tacgccgcct cgagcctgca gtcaggagtg ccctcacggt tctccggctc cggttccggt 600

actgatttca ccctgaccat ttcctccctg caaccggagg acttcgctac ttactactgc 660

cagcagtcgt actccacccc ctacactttc ggacaaggca ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 65
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 65
caagtgcaac tggtgcaaag cggaggagga ttggtcaaac ccggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg cctctggatt caccttctcc gattactaca tgtcatggat cagacaggcc 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcgtcct ccgggaacac catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcgctgtac 240

cttcagatga attccctgcg ggctgaagat accgcggtgt actattgcgc ccggtccact 300

atggtccggg aggactactg gggacagggc acactcgtga ccgtgtccag cgcgagcggg 360

ggtggaggca gcggtggacg cgcctccggc ggcggcggtt cagacatcgt gctgactcag 420

tcgccccctgt cgctgccggt caccctgggc caaccggcct caattagctg caagtcctcg 480

gagagcctgg tgcacaactc aggaaagact tacctgaact ggttccatca gcggcctgga 540

cagtccccac ggaggctcat ctatgaagtg tccaacaggg attcgggggt gccccgaccgc 600

ttcactggct ccgggtccgg caccgacttc accttgaaaa tctccagagt ggaagccgag 660

gacgtgggcg tgtactactg tatgcagggt acccactggc ctggaacctt tggacaagga 720

actaagctcg agattaag 738

<210> 66
<211> 717

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 66
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggtggaag ccttaggctg 60

tcgtgcgccg tcagcgggtt tgctctgagc aaccatggaa tgtcctgggt ccgccgggca 120

ccgggaaaag ggctggaatg ggtgtccggc atcgtgtaca gcgggtcaac ctattacgcc 180

gcgtccgtga agggcagatt cactatctca agagacaaca gccggaacac cctgtacttg 240

caaatgaatt ccctgcgccc cgaggacacc gccatctact actgctccgc ccacggagga 300

gagtcggacg tgtggggcca gggaacgact gtgactgtgt ccagcgcatc aggagggggt 360

ggttcgggcg gccgggcctc ggggggagga ggttccgaca ttcggctgac ccagtccccg 420

tccccactgt cggcctccgt cggcgaccgc gtgaccatca cttgtcaggc gtccgaggac 480

attaacaagt tcctgaactg gtaccaccag accccctggaa aggcccccaa gctgctgatc 540

tacgatgcct cgacccttca aactggagtg cctagccggt tctccgggtc cggctccggc 600

actgatttca ctctgaccat caactcattg cagccggaag atatcgggac ctactattgc 660

cagcagtacg aatccctccc gctcacattc ggcggggggaa ccaaggtcga gattaag 717

<210> 67
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 67
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgcggctc 60

tcatgcgctg tctccggctt cgccctgtca aatcacggga tgtcgtgggt cagacgggcc 120

ccgggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggg attgtgtaca gcggctccac ctactacgcc 180

gcttcggtca agggccgctt cactatttca cgggacaaca gccgcaacac cctctatctg 240

caaatgaact ctctccgccc ggaggatacc gccatctact actgctccgc acacggcggc 300

gaatccgacg tgtggggaca gggaaccact gtcaccgtgt cgtccgcatc cggtggcgga 360

ggatcgggtg gccgggcctc cgggggcggc ggcagcgaga ctaccctgac ccagtccccc 420

gccactctgt ccgtgagccc gggagagaga gccacccctta gctgccgggc cagccagagc 480

gtgggctcca acctggcctg gtaccagcag aagccaggac agggtcccag gctgctgatc 540

tacggagcct ccactcgcgc gaccggcatc cccgcgaggt tctccgggtc gggttccggg 600

accgagttca ccctgaccat ctcctccctc caaccggagg acttcgcggt gtactactgt 660

cagcagtaca acgattggct gcccgtgaca tttggacagg ggacgaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 68
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 68
gaagtgcaat tggtggaatc tggtggagga cttgtgcaac ctggaggatc actgagactg 60

tcatgcgcgg tgtccggttt tgccctgagc aatcatggga tgtcgtgggt ccggcgcgcc 120

cccggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggt atcgtctact ccgggagcac ttactacgcc 180

gcgagcgtga agggccgctt caccatttcc cgcgataact cccgcaacac cctgtacttg 240

caaatgaact cgctccggcc tgaggacact gccatctact actgctccgc acacggagga 300

gaatccgacg tgtggggcca gggaactacc gtgaccgtca gcagcgccta cggcggcggg 360

ggctcaggcg gacgggctag cggcggcggt ggctccgaga tcgtgctgac ccagtcgcct 420

ggcactctct cgctgagccc cggggaaagg gcaaccctgt cctgtcgggc cagccagtcc 480

attggatcat cctccctcgc ctggtatcag cagaaaccgg gacaggctcc gcggctgctt 540

atgtatgggg ccagctcaag agcctccggc attcccgacc ggttctccgg gtccggttcc 600

ggcaccgatt tcaccctgac tatctcgagg ctggagccag aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acgcggggtc cccgccgttc acgttcggac agggaaccaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 69
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 71
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 73
Gln Val Gln Leu Gln 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 Asp
20 25 30

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

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr 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 Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 75
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 79
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 81
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 83
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 84
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 85
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 86
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 86
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 87
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 87
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile
65 70 75 80

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

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 88
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 89
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 90
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 90
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 91
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 92
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 92
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 93
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 94
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 95
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 95
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn
20 25 30

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

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 96
Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 97
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala 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 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 98
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 98
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 99
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Gly Trp Val Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 100
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 100
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 101
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 101
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu
195 200 205

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 102
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 102
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Arg Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
165 170 175

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly
180 185 190

Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg
225 230 235 240

Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln

245 250 255

Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 103
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 103
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala
115 120 125

Arg Gly Pro Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
225 230 235 240

Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala
245 250 255

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 104
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 104
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

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

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser
85 90 95

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
115 120 125

Trp Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn
180 185 190

Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu
225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro
245 250 255

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 105
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 105
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
195 200 205

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
355 360 365

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
370 375 380

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480

Pro Arg

<210> 106
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 106
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala
195 200 205

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 107
<211> 485

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 107

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
            180                 185                 190
```

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 108
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 108
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 109
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 109

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
        195                 200                 205
```

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 110
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 110
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 111
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 111
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln
195 200 205

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 112
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 112
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
195 200 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 113
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 113
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 114
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 114
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggaag atcgcttaga 120

ctgtcgtgtg ccgccagcgg gttcactttc tcgaactacg cgatgtcctg ggtccgccag 180

gcacccggaa agggactcgg ttgggtgtcc ggcatttccc ggtccggcga aaatacctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcaaggg acaacagcaa aaacaccctg 300

tacttgcaaa tgaactccct gcgggatgaa gatacagccg tgtactattg cgcccggtcg 360

cctgcccatt actacggcgg aatggacgtc tggggacagg gaaccactgt gactgtcagc 420

agcgcgtcgg gtggcggcgg ctcagggggt cgggcctccg gggggggagg gtccgacatc 480

gtgctgaccc agtccccggg aaccctgagc ctgagcccgg gagagcgcgc gaccctgtca 540

tgccgggcat cccagagcat tagctcctcc tttctcgcct ggtatcagca gaagcccgga 600

caggccccga ggctgctgat ctacggcgct agcagaaggg ctaccggaat cccagaccgg 660

ttctccggct ccggttccgg gaccgatttc accttactca tctcgcgcct ggaacctgag 720

gactccgccg tctactactg ccagcagtac cactcatccc cgtcgtggac gttcggacag 780

ggcaccaagc tggagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 115
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 115
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcga atccggtgga ggtctggtcc aacctggtag aagcctgaga 120

ctgtcgtgtg cggccagcgg attcaccttt gatgactatg ctatgcactg ggtgcggcag 180

gccccaggaa agggcctgga atgggtgtcg ggaattagct ggaactccgg gtccattggc 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctccgcgg acaacgcaaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaactcgct cagggctgag gataccgcgc tgtactactg ctccgtgcat 360

tccttcctgg cctactgggg acagggaact ctggtcaccg tgtcgagcgc ctccggcggc 420

gggggctcgg gtggacgggc ctcgggcgga gggggggtcg acatcgtgat gacccagacc 480

ccgctgagct tgccccgtgac tccccggagag cctgcatcca tctcctgccg gtcatcccag 540

tcccttctcc actccaacgg atacaactac ctcgactggt acctccagaa gccgggacag 600

agccctcagc ttctgatcta cctggggtca aatagagcct caggagtgcc ggatcggttc 660

agcggatctg gttcgggaac tgatttcact ctgaagattt cccgcgtgga agccgaggac 720

gtgggcgtct actactgtat gcaggcgctg cagacccccct ataccttcgg ccaagggacg 780

aaagtggaga tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 116
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 116
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgttgga atctggagga ggacttgtgc agcctggagg atcactgaga 120

ctttcgtgtg cggtgtcagg cttcgccctg agcaaccacg gcatgagctg ggtgcggaga 180

gccccgggga agggtctgga atgggtgtcc gggatcgtct actccggttc aacttactac 240

gccgcaagcg tgaagggtcg cttcaccatt tcccgcgata actcccggaa caccctgtac 300

ctccaaatga actccctgcg gcccgaggac accgccatct actactgttc cgcgcatgga 360

ggagagtccg atgtctgggg acagggcact accgtgaccg tgtcgagcgc ctcgggggga 420

ggaggctccg gcggtcgcgc ctccgggggg ggtggcagcg acattgtgat gacgcagact 480

ccactctcgc tgtccgtgac cccgggacag cccgcgtcca tctcgtgcaa gagctcccag 540

agcctgctga ggaacgacgg aaagactcct ctgtattggt acctccagaa ggctggacag 600

cccccgcaac tgctcatcta cgaagtgtca aatcgcttct ccggggtgcc ggatcggttt 660

tccggctcgg gatcgggcac cgacttcacc ctgaaaatct ccagggtcga ggccgaggac 720

gtgggagcct actactgcat gcaaaacatc cagttccctt ccttcggcgg cggcacaaag 780

ctggagatta agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 117
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 117
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggcgca gaagtcagaa aaaccggtgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ctacattttc gataacttcg gaatcaactg ggtcagacag 180

gccccgggcc aggggctgga atggatggga tggatcaacc ccaagaacaa caacaccaac 240

tacgcacaga agttccaggg ccgcgtgact atcaccgccg atgaatcgac caataccgcc 300

tacatggagg tgtcctccct gcggtcggag gacactgccg tgtattactg cgcgaggggc 360

ccatactact accaaagcta catggacgtc tggggacagg gaaccatggt gaccgtgtca 420

tccgcctccg gtggtggagg ctccgggggg cgggcttcag gaggcggagg aagcgatatt 480

gtgatgaccc agactccgct tagcctgccc gtgactcctg gagaaccggc ctccatttcc 540

tgccggtcct cgcaatcact cctgcattcc aacggttaca actacctgaa ttggtacctc 600

cagaagcctg gccagtcgcc ccagttgctg atctatctgg gctcgaagcg cgcctccggg 660

gtgcctgacc ggtttagcgg atctgggagc ggcacggact tcactctcca catcacccgc 720

gtgggagcgg aggacgtggg agtgtactac tgtatgcagg cgctgcagac tccgtacaca 780

ttcggacagg gcaccaagct ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 118
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 118
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aacttcaaga atcaggcgga ggactcgtgc agcccggagg atcattgcgg 120

ctctcgtgcg ccgcctcggg cttcaccttc tcgagcgacg ccatgacctg ggtccgccag 180

gccccgggga aggggctgga atgggtgtct gtgatttccg gctccggggg aactacgtac 240

tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcact atctcccggg acaacagcaa gaacacccct 300

tatctgcaaa tgaattccct ccgcgccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagctg 360

gactcctcgg gctactacta tgccccgggt ccgagatact ggggacaggg aaccctcgtg 420

accgtgtcct ccgcgtccgg cggaggaggg tcgggagggc gggcctccgg cggcggcggt 480

tcggacatcc agctgaccca gtccccatcc tcactgagcg caagcgtggg cgacagagtc 540

accattacat gcagggcgtc ccagagcatc agctcctacc tgaactggta ccaacagaag 600

cctggaaagg ctcctaagct gttgatctac ggggcttcga ccctggcatc cggggtgccc 660

gcgaggttta gcggaagcgg tagcggcact cacttcactc tgaccattaa cagcctccag 720

tccgaggatt cagccactta ctactgtcag cagtcctaca agcgggccag cttcggacag 780

ggcactaagg tcgagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 119
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 119
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactggtcca gagcggtgca gaagtgaaga agcccggagc gagcgtgaaa 120
gtgtcctgca aggcttccgg gtacaccttc tccaactacg gcatcacttg ggtgcgccag 180
gccccgggac agggcctgga atggatgggg tggatttccg cgtacaacgg caatacgaac 240
tacgctcaga agttccaggg tagagtgacc atgactagga acacctccat ttccaccgcc 300
tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggga 360
ccatactact actacatgga tgtctggggg aaggggacta tggtcaccgt gtcatccgcc 420
tcgggaggcg gcggatcagg aggacgcgcc tctggtggtg gaggatcgga gatcgtgatg 480
acccagagcc ctctctcctt gcccgtgact cctggggagc ccgcatccat ttcatgccgg 540
agctcccagt cacttctcta ctccaacggc tataactacg tggattggta cctccaaaag 600
ccgggccaga gcccgcagct gctgatctac ctgggctcga acagggccag cggagtgcct 660
gaccggttct ccgggtcggg aagcgggacc gacttcaagc tgcaaatctc gagagtggag 720
gccgaggacg tgggaatcta ctactgtatg cagggccgcc agtttccgta ctcgttcgga 780
cagggcacca aagtggaaat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840
cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900
ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960
gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020
cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080
gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140
gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200
aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260
gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320
ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380
agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440
gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 120
<211> 1446
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 120
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aattgctcga aactggagga ggtctggtgc aacctggagg atcacttcgc 120
ctgtcctgcg ccgtgtcggg ctttgccctg tccaaccatg gaatgagctg ggtccgccgc 180
gcgccgggga agggcctcga atgggtgtcc ggcatcgtct actccggctc cacctactac 240
gccgcgtccg tgaagggccg gttcacgatt tcacgggaca actcgcggaa caccctgtac 300
ctccaaatga attcccttcg gccggaggat actgccatct actactgctc cgcccacggt 360
ggcgaatccg acgtctgggg ccagggaacc accgtgaccg tgtccagcgc gtccggggga 420
ggaggaagcg ggggtagagc atcgggtgga ggcggatcag agatcgtgct gacccagtcc 480
cccgccacct tgagcgtgtc accaggagag tccgccaccc tgtcatgccg cgccagccag 540
tccgtgtcct ccaacctggc ttggtaccag cagaagccgg ggcaggcccc tagactcctg 600
atctatgggg cgtcgacccg ggcatctgga attcccgata ggttcagcgg atcgggctcg 660
ggcactgact tcactctgac catctcctcg ctgcaagccg aggacgtggc tgtgtactac 720
tgtcagcagt acggaagctc cctgactttc ggtggcggga ccaaagtcga gattaagacc 780
actaccccag caccgaggcc acccacccca gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc 840
ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac 900
ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt 960
tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc ggtcggaaga agctgctgta catctttaag 1020
caacccttca tgaggcctgt gcagactact caagaggagg acggctgttc atgccggttc 1080
ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct 1140
ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag 1200
gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc 1260
agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc 1320
tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc agaagaggca aaggccacga cggactgtac 1380
cagggactca gcaccgccac caaggacacc tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg 1440
cctcgg 1446

<210> 121
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 121
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgaga 120

ctgagctgcg cagtgtcggg attcgccctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtcagaagg 180

gcccctggaa aaggcctcga atgggtgtca gggatcgtgt actccggttc cacttactac 240

gccgcctccg tgaaggggcg cttcactatc tcacgggata actcccgcaa taccctgtac 300

ctccaaatga acagcctgcg gccggaggat accgccatct actactgttc cgcccacggt 360

ggagagtctg acgtctgggg ccagggaact accgtgaccg tgtcctccgc gtccggcggt 420

ggagggagcg gcggccgcgc cagcggcggc ggaggctccg agatcgtgat gacccagagc 480

cccgctactc tgtcggtgtc gccccggagaa agggcgaccc tgtcctgccg ggcgtcgcag 540

tccgtgagca gcaagctggc ttggtaccag cagaagccgg gccaggcacc acgcctgctt 600

atgtacggtg cctccattcg ggccaccgga atcccggacc ggttctcggg gtcggggtcc 660

ggtaccgagt tcacactgac catttcctcg ctcgagcccg aggactttgc cgtctattac 720

tgccagcagt acggctcctc ctcatggacg ttcggccagg ggaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 122
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 122
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga gactggagga ggagtggtgc aacctggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtcggg cttcgccctc tccaaccacg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gccccctggga aaggacttga atgggtgtcc ggcatcgtgt actcgggttc cacctactac 240

gcggcctcag tgaagggccg gtttactatt agccgcgaca actccagaaa cacactgtac 300

ctccaaatga actcgctgcg gccggaagat accgctatct actactgctc cgcccatggg 360

ggagagtcgg acgtctgggg acagggcacc actgtcactg tgtccagcgc ttccggcggt 420

ggtggaagcg ggggacgggc ctcaggaggc ggtggcagcg agattgtgct gacccagtcc 480

cccgggaccc tgagcctgtc cccgggagaa agggccaccc tctcctgtcg ggcatcccag 540

tccgtggggt ctactaacct tgcatggtac cagcagaagc ccggccaggc ccctcgcctg 600

ctgatctacg acgcgtccaa tagagccacc ggcatcccgg atcgcttcag cggaggcgga 660

tcgggcaccg acttcaccct caccatttca aggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtatggttc gtccccaccc tggacgttcg gccaggggac taaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 123
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 123
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtga aacctggagg atcattgaga 120

ctgtcatgcg cggcctcggg attcacgttc tccgattact acatgagctg gattcgccag 180

gctccgggga agggactgga atgggtgtcc tacatttcct catccggctc caccatctac 240

tacgcggact ccgtgaaggg gagattcacc attagccgcg ataacgccaa gaacagcctg 300

taccttcaga tgaactccct gcgggctgaa gatactgccg tctactactg cgcaagggag 360

agcggagatg ggatggacgt ctggggacag ggtaccactg tgaccgtgtc gtcggcctcc 420

ggcggagggg gttcgggtgg aagggccagc ggcggcggag gcagcgacat ccagatgacc 480

cagtcccctt catcgctgtc cgcctccgtg ggcgaccgcg tcaccatcac atgccgggcc 540

tcacagtcga tctcctccta cctcaattgg tatcagcaga agcccggaaa ggccccctaag 600

cttctgatct acgcagcgtc ctccctgcaa tccggggtcc catctcggtt ctccggctcg 660

ggcagcggta ccgacttcac tctgaccatc tcgagcctgc agccggagga cttcgccact 720

tactactgtc agcaaagcta caccctcgcg tttggccagg gcaccaaagt ggacatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 124
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 124
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atcaggggga ggacttgtgc agcctggagg atcgctgaga 120

ctgtcatgtg ccgtgtccgg ctttgccctg tccaaccacg ggatgtcctg ggtccgccgc 180

gcgcctggaa agggcctcga atgggtgtcg ggtattgtgt acagcggtag cacctactat 240

gccgcatccg tgaaggggag attcaccatc agccgggaca actccaggaa cactctgtac 300

ctccaaatga attcgctgag gccagaggac actgccatct actactgctc cgcgcatggc 360

ggagagtccg acgtctgggg acaggggacc accgtgaccg tgtctagcgc gtccggcgga 420

ggcggcagcg ggggtcgggc atcagggggc ggcggatcgg acatccagct cacccagtcc 480

ccgagctcgc tgtccgcctc cgtgggagat cgggtcacca tcacgtgccg cgccagccag 540

tcgatttcct cctacctgaa ctggtaccaa cagaagcccg gaaaagcccc gaagcttctc 600

atctacgccg cctcgagcct gcagtcagga gtgccctcac ggttctccgg ctccggttcc 660

ggtactgatt tcaccctgac catttcctcc ctgcaaccgg aggacttcgc tacttactac 720

tgccagcagt cgtactccac cccctacact ttcggacaag gcaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 125
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 125
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactggtgca aagcggagga ggattggtca aacccggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggcctctgg attcaccttc tccgattact acatgtcatg gatcagacag 180

gccccgggga agggcctcga atgggtgtcc tacatctcgt cctccgggaa caccatctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccgctttacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcgctg 300

taccttcaga tgaattccct gcgggctgaa gataccgcgg tgtactattg cgcccggtcc 360

actatggtcc gggaggacta ctggggacag ggcacactcg tgaccgtgtc cagcgcgagc 420

ggggggtggag gcagcggtgg acgcgcctcc ggcggcggcg gttcagacat cgtgctgact 480

cagtcgcccc tgtcgctgcc ggtcaccctg ggccaaccgg cctcaattag ctgcaagtcc 540

tcggagagcc tggtgcacaa ctcaggaaag acttacctga actggttcca tcagcggcct 600

ggacagtccc cacggaggct catctatgaa gtgtccaaca gggattcggg ggtgccccgac 660

cgcttcactg gctccgggtc cggcaccgac ttcaccttga aaatctccag agtggaagcc 720

gaggacgtgg gcgtgtacta ctgtatgcag ggtacccact ggcctggaac ctttggacaa 780

ggaactaagc tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 126
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 126
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggtgg aagccttagg 120

ctgtcgtgcg ccgtcagcgg gtttgctctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcaccgggaa aagggctgga atgggtgtcc ggcatcgtgt acagcgggtc aacctattac 240

gccgcgtccg tgaagggcag attcactatc tcaagagaca acagccggaa caccctgtac 300

ttgcaaatga attccctgcg ccccgaggac accgccatct actactgctc cgcccacgga 360

ggagagtcgg acgtgtgggg ccagggaacg actgtgactg tgtccagcgc atcaggaggg 420

ggtggttcgg gcggccgggc ctcgggggga ggaggttccg acattcggct gacccagtcc 480

ccgtccccac tgtcggcctc cgtcggcgac cgcgtgacca tcacttgtca ggcgtccgag 540

gacattaaca agttcctgaa ctggtaccac cagaccccctg gaaaggcccc caagctgctg 600

atctacgatg cctcgaccct tcaaactgga gtgcctagcc ggttctccgg gtccggctcc 660

ggcactgatt tcactctgac catcaactca ttgcagccgg aagatatcgg gacctactat 720

tgccagcagt acgaatcccct cccgctcaca ttcggcgggg gaaccaaggt cgagattaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 127
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 127

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgcgg 120
ctctcatgcg ctgtctccgg cttcgccctg tcaaatcacg ggatgtcgtg ggtcagacgg 180
gccccgggaa agggtctgga atgggtgtcg gggattgtgt acagcggctc cacctactac 240
gccgcttcgg tcaagggccg cttcactatt tcacgggaca acagccgcaa cacccctctat 300
ctgcaaatga actctctccg cccggaggat accgccatct actactgctc cgcacacggc 360
ggcgaatccg acgtgtgggg acagggaacc actgtcaccg tgtcgtccgc atccggtggc 420
ggaggatcgg gtggccgggc ctccgggggc ggcggcagcg agactaccct gacccagtcc 480
cctgccactc tgtccgtgag cccgggagag agagccaccc ttagctgccg ggccagccag 540
agcgtgggct ccaacctggc ctggtaccag cagaagccag gacagggtcc caggctgctg 600
atctacggag cctccactcg cgcgaccggc atccccgcga ggttctccgg gtcgggttcc 660
gggaccgagt tcaccctgac catctcctcc ctccaaccgg aggacttcgc ggtgtactac 720
tgtcagcagt acaacgattg gctgcccgtg acatttggac aggggacgaa ggtggaaatc 780
aaaaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840
ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900
cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960
ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020
tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080
cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140
gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200
agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260
ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320
gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380
ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440
ctgccgcctc gg 1452

<210> 128
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 128
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggagg atcactgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtccgg ttttgccctg agcaatcatg ggatgtcgtg ggtccggcgc 180

gccccggaa agggtctgga atgggtgtcg ggtatcgtct actccgggag cacttactac 240

gccgcgagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgcgata actcccgcaa caccctgtac 300

ttgcaaatga actcgctccg gcctgaggac actgccatct actactgctc cgcacacgga 360

ggagaatccg acgtgtgggg ccagggaact accgtgaccg tcagcagcgc ctccggcggc 420

gggggctcag gcggacgggc tagcggcggc ggtggctccg agatcgtgct gacccagtcg 480

cctggcactc tctcgctgag ccccggggaa agggcaaccc tgtcctgtcg ggccagccag 540

tccattggat catcctccct cgcctggtat cagcagaaac cgggacaggc tccgcggctg 600

cttatgtatg gggccagctc aagagcctcc ggcattcccg accggttctc cgggtccggt 660

tccggcaccg atttcaccct gactatctcg aggctggagc cagaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacgcggg gtccccgccg ttcacgttcg gacagggaac caaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcataccccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 129
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成聚核苷酸"

<400> 129
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 Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
180 185 190

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
210 215 220

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 130
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 130
Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly
20 25 30

Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp
35 40 45

Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu
50 55 60

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

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 131
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 131
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
180 185 190

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 132
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala
130 135 140

Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
145 150 155 160

Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu
165 170 175

Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
195 200 205

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
210 215 220

Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
225 230 235 240

<210> 133
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 133
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp
145 150 155 160

Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln
165 170 175

Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala
210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu

<210> 134
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 134

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 Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 135
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 135
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
145 150 155 160

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
165 170 175

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr
180 185 190

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
225 230 235 240

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 136
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 136
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala
50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Ile Arg Ile
145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 137
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 137

```
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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
            180                 185                 190

Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
        195                 200                 205
```

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 138
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 138
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
210 215 220

Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 139
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 139
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 140

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 140
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser

180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 141
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 141
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 142
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 142
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 143
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 143

```
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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
                165                 170                 175
```

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 144
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 144
Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 145
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 145
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser
180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 146
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 146
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr
180 185 190

Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 147
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 147
Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ala Ile Ser 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

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys

<210> 148
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 148

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	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Ser	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	Val	Gly	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val
	130					135					140				
Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala
145					150					155					160
Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
				165					170					175	
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly
			180					185					190		
Thr	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Ser	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
		195					200					205			
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp
	210					215					220				

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe
225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 149
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 149
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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 150
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 150
caagtgcagc ttcaggaaag cggaccgggc ctggtcaagc catccgaaac tctctccctg 60

acttgcactg tgtctggcgg ttccatctca tcgtcgtact actactgggg ctggattagg 120

cagccgcccg gaaagggact ggagtggatc ggaagcatct actattccgg ctcggcgtac 180

tacaacccta gcctcaagtc gagagtgacc atctccgtgg atacctccaa gaaccagttt 240

tccctgcgcc tgagctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgctcggcat 300

tggcaggaat ggcccgatgc cttcgacatt tggggccagg gcactatggt cactgtgtca 360

tccgggggtg gaggcagcgg gggaggaggg tccgggggga gaggttcaga gacaaccttg 420

acccagtcac ccgcattcat gtccgccact ccgggagaca aggtcatcat ctcgtgcaaa 480

gcgtcccagg atatcgacga tgccatgaat tggtaccagc agaagcctgg cgaagcgccg 540

ctgttcatta tccaatccgc aacctcgccc gtgcctggaa tcccaccgcg gttcagcggc 600

agcggtttcg gaaccgactt ttccctgacc attaacaaca ttgagtccga ggacgccgcc 660

tactacttct gcctgcaaca cgacaacttc cctctcacgt tcggccaggg aaccaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 151
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 151
caagtcaatc tgcgcgaatc cggccccgcc ttggtcaagc ctacccagac cctcactctg 60

acctgtactt tctccggctt ctccctgcgg acttccggga tgtgcgtgtc ctggatcaga 120

cagcctccgg gaaaggccct ggagtggctc gctcgcattg actgggatga ggacaagttc 180

tactccacct cactcaagac caggctgacc atcagcaaag atacctctga caaccaagtg 240

gtgctccgca tgaccaacat ggacccagcc gacactgcca cttactactg cgcgaggagc 300

ggagcgggcg gaacctccgc caccgccttc gatatttggg gccccgggtac catggtcacc 360

gtgtcaagcg gaggaggggg gtccgggggc ggcggttccg ggggaggcgg atcggacatt 420

cagatgactc agtcaccatc gtccctgagc gctagcgtgg gcgacagagt gacaatcact 480

tgccgggcat cccaggacat ctataacaac cttgcgtggt tccagctgaa gcctggttcc 540

gcaccgcggt cacttatgta cgccgccaac aagagccagt cgggagtgcc gtcccggttt 600

tccggttcgg cctcgggaac tgacttcacc ctgacgatct ccagcctgca acccgaggat 660

ttcgccacct actactgcca gcactactac cgctttccct actcgttcgg acagggaacc 720

aagctggaaa tcaag 735

<210> 152
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 152
gaagtgcagc ttgtcgaatc cgggggggga ctggtcaagc cgggcggatc actgagactg 60

tcctgcgccg cgagcggctt cacgttctcc tcctactcca tgaactgggt ccgccaagcc 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtcctct atctcctcgt cgtcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaagggaag attcaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcactgtac 240

ttgcaaatga actcactccg ggccgaagat actgctgtgt actattgcgc caagactatt 300

gccgccgtct acgctttcga catctggggc cagggaacca ccgtgactgt gtcgtccggt 360

ggtggtggct cgggcggagg aggaagcggc ggcgggggct ccgagattgt gctgacccag 420

tcgccactga gcctccctgt gaccccgag gaacccgcca gcatcagctg ccggtccagc 480

cagtccctgc tccactccaa cggatacaat tacctcgatt ggtaccttca gaagcctgga 540

caaagccccgc agctgctcat ctacttggga tcaaaccgcg cgtcaggagt gcctgaccgg 600

ttctccggct cgggcagcgg taccgatttc accctgaaaa tctccagggt ggaggcagag 660

gacgtgggag tgtattactg tatgcaggcg ctgcagactc cgtacacatt tgggcagggc 720

accaagctgg agatcaag 738

<210> 153
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 153
gaagtccagc tcgtggagtc cggcggaggc cttgtgaagc ctggaggttc gctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctggat cagacaggcc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcgtcat cgggcagcac tatctactac 180

gcggactcag tgaaggggcg gttcaccatt tcccgggata acgcgaagaa ctcgctgtat 240

ctgcaaatga actcactgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcgatctc 300

cgcggggcat ttgacatctg gggacaggga accatggtca cagtgtccag cggaggggga 360

ggatcgggtg gcggaggttc cgggggtgga ggctcctcct acgtgctgac tcagagccca 420

agcgtcagcg ctgcgcccgg ttacacggca accatctcct gtggcggaaa caacattggg 480

accaagtctg tgcactggta tcagcagaag ccgggccaag ctcccctgtt ggtgatccgc 540

gatgactccg tgcggcctag caaaattccg ggacggttct ccggctccaa cagcggcaat 600

atggccactc tcaccatctc gggagtgcag gccggagatg aagccgactt ctactgccaa 660

gtctgggact cagactccga gcatgtggtg ttcgggggcg gaaccaagct gactgtgctc 720

<210> 154
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 154
caagtgcagc tggtgcagag cggggccgaa gtcaagaagc cgggagcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagc cttcgggata caccgtgacc tcccactaca ttcattgggt ccgccgcgcc 120

cccggccaag gactcgagtg gatgggcatg atcaacccta gcggcggagt gaccgcgtac 180

agccagacgc tgcagggacg cgtgactatg acctcggata cctcctcctc caccgtctat 240

atggaactgt ccagcctgcg gtccgaggat accgccatgt actactgcgc ccgggaagga 300

tcaggctccg ggtggtattt cgacttctgg ggaagaggca ccctcgtgac tgtgtcatct 360

gggggagggg gttccggtgg tggcggatcg ggaggaggcg gttcatccta cgtgctgacc 420

cagccaccct ccgtgtccgt gagccccggc cagactgcat cgattacatg tagcggcgac 480

ggcctctcca agaaatacgt gtcgtggtac cagcagaagg ccggacagag cccggtggtg 540

ctgatctcaa gagataagga gcggcctagc ggaatccccgg acaggttctc gggttccaac 600

tccgcggaca ctgctactct gaccatctcg gggacccagg ctatggacga agccgattac 660

tactgccaag cctgggacga cactactgtc gtgtttggag ggggcaccaa gttgaccgtc 720

ctt 723

<210> 155
<211> 735

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 155
caagtgcagc ttcaggagag cggcccggga ctcgtgaagc cgtcccagac cctgtccctg 60

acttgcaccg tgtcgggagg aagcatctcg agcggaggct actattggtc gtggattcgg 120

cagcaccctg gaaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctcgacctac 180

tacaacccat cgctgaagtc cagagtgaca atctcagtgg acacgtccaa gaatcagttc 240

agcctgaagc tctcttccgt gactgcggcc gacaccgccg tgtactactg cgcacgcgct 300

ggaattgccg cccggctgag gggtgccttc gacatttggg gacagggcac catggtcacc 360

gtgtcctccg gcggcggagg ttccgggggt ggaggctcag gaggaggggg gtccgacatc 420

gtcatgactc agtcgccctc aagcgtcagc gcgtccgtcg gggacagagt gatcatcacc 480

tgtcgggcgt cccagggaat tcgcaactgg ctggcctggt atcagcagaa gcccggaaag 540

gccccaacc tgttgatcta cgccgcctca aacctccaat ccggggtgcc gagccgcttc 600

agcggctccg gttcgggtgc cgatttcact ctgaccatct cctccctgca acctgaagat 660

gtggctacct actactgcca aaagtacaac tccgcacctt ttactttcgg accggggacc 720

aaagtggaca ttaag 735

<210> 156
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 156
caagtgcagc tggtccagtc gggcgccgag gtcaagaagc ccgggagctc tgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggggg caccttttagc tcctacgcca tctcctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcctggagtg gatgggggga attatcccta tcttcggcac tgccaactac 180

gcccagaagt tccagggacg cgtgaccatt accgcggacg aatccacctc caccgcttat 240

atggagctgt ccagcttgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc ccggaggggt 300

ggataccagc tgctgagatg ggacgtgggc ctcctgcggt cggcgttcga catctggggc 360

cagggcacta tggtcactgt gtccagcgga ggaggcggat cgggaggcgg cggatcaggg 420

ggaggcggtt ccagctacgt gcttactcaa ccccccttcgg tgtccgtggc cccgggacag 480

accgccagaa tcacttgcgg aggaaacaac attgggtcca agagcgtgca ttggtaccag 540

cagaagccag gacaggcccc tgtgctggtg ctctacggga agaacaatcg gcccagcgga 600

gtgccggaca ggttctcggg ttcacgctcc ggtacaaccg cttcactgac tatcaccggg 660

gcccaggcag aggatgaagc ggactactac tgttcctccc gggattcatc cggcgaccac 720

ctccgggtgt tcggaaccgg aacgaaggtc accgtgctg 759

<210> 157
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 157
gaagtgcagc tccaacagtc aggaccgggg ctcgtgaagc catcccagac cctgtccctg 60

acttgtgcca tctcgggaga tagcgtgtca tcgaactccg ccgcctggaa ctggattcgg 120

cagagccccgt cccgcggact ggagtggctt ggaaggacct actaccggtc caagtggtac 180

tctttctacg cgatctcgct gaagtcccgc attatcatta accctgatac ctccaagaat 240

cagttctccc tccaactgaa atccgtcacc cccgaggaca cagcagtgta ttactgcgca 300

cggagcagcc ccgaaggact gttcctgtat tggtttgacc cctggggcca ggggactctt 360

gtgaccgtgt cgagcggcgg agatgggtcc ggtggcggtg gttcgggggg cggcggatca 420

tcatccgaac tgacccagga cccggctgtg tccgtggcgc tgggacaaac catccgcatt 480

acgtgccagg gagactccct gggcaactac tacgccactt ggtaccagca gaagccgggc 540

caagccccctg tgttggtcat ctacgggacc aacaacagac cttccggcat ccccgaccgg 600

ttcagcgctt cgtcctccgg caacactgcc agcctgacca tcactggagc gcaggccgaa 660

gatgaggccg actactactg caacagcaga gactcctcgg gtcatcacct cttgttcgga 720

actggaacca aggtcaccgt gctg 744

<210> 158
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 158
gaagtgcagc tcgtggagtc aggaggcggc ctggtccagc cgggagggtc ccttagactg 60

tcatgcgccg caagcggatt cactttctcc tcctatgcca tgagctgggt ccgccaagcc 120

cccggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcggggt ctggaggctc aacttactac 180

gctgactccg tgaagggacg gttcaccatt agccgcgaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaggat accgccgtct actactgcgc caaagtggaa 300

ggttcaggat cgctggacta ctggggacag ggtactctcg tgaccgtgtc atcgggcgga 360

ggaggttccg gcggtggcgg ctccggcggc ggagggtcgg agatcgtgat gacccagagc 420

cctggtactc tgagcctttc gccgggagaa agggccaccc tgtcctgccg cgcttcccaa 480

tccgtgtcct ccgcgtactt ggcgtggtac cagcagaagc cgggacagcc ccctcggctg 540

ctgatcagcg gggccagcac ccgggcaacc ggaatcccag acagattcgg gggttccggc 600

agcggcacag atttcaccct gactatttcg aggttggagc ccgaggactt tgcggtgtat 660

tactgtcagc actacgggtc gtcctttaat ggctccagcc tgttcacgtt cggacagggg 720

acccgcctgg aaatcaag 738

<210> 159
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 159
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggcggc ctggtgcagc ctggaggatc attgaggctg 60

tcatgcgcgg ccagcggtat taccttctcc cggtacccca tgtcctgggt cagacaggcc 120

ccggggaaag ggcttgaatg ggtgtccggg atctcggact ccggtgtcag cacttactac 180

gccgactccg ccaagggacg cttcaccatt tcccgggaca actcgaagaa caccctgttc 240

ctccaaatga gctccctccg ggacgaggat actgcagtgt actactgcgt gacccgcgcc 300

gggtccgagg cgtctgacat ttggggacag ggcactatgg tcaccgtgtc gtccggcgga 360

gggggctcgg gaggcggtgg cagcggagga ggagggtccg agatcgtgct gacccaatcc 420

ccggccaccc tctcgctgag ccctggagaa agggcaacct tgtcctgtcg cgcgagccag 480

tccgtgagca actccctggc ctggtaccag cagaagcccg gacaggctcc gagacttctg 540

atctacgacg cttcgagccg ggccactgga atccccgacc gcttttcggg gtccggctca 600

ggaaccgatt tcaccctgac aatctcacgg ctggagccag aggatttcgc catctattac 660

tgccagcagt tcggtacttc ctccggcctg actttcggag gcggcacgaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 160
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 160
caagtgcagc tcgtggaatc gggtggcgga ctggtgcagc cgggggggctc acttagactg 60

tcctgcgcgg ccagcggatt cactttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgca atcagcggca gcggcggctc gacctattac 180

gcggattcag tgaagggcag attcaccatt tcccgggaca acgccaagaa ctccttgtac 240

cttcaaatga actccctccg cgcggaagat accgcaatct actactgcgc tcgggccact 300

tacaagaggg aactgcgcta ctactacggg atggacgtct ggggccaggg aaccatggtc 360

accgtgtcca gcggaggagg aggatcggga ggaggcggta gcgggggtgg agggtcggag 420

atcgtgatga cccagtcccc cggcactgtg tcgctgtccc ccggcgaacg ggccaccctg 480

tcatgtcggg ccagccagtc agtgtcgtca agcttcctcg cctggtacca gcagaaaccg 540

ggacaagctc cccgcctgct gatctacgga gccagcagcc gggccaccgg tattcctgac 600

cggttctccg gttcggggtc cgggaccgac tttactctga ctatctctcg cctcgagcca 660

gaggactccg ccgtgtatta ctgccagcag taccactcct ccccgtcctg gacgttcgga 720

cagggcacaa ggctggagat taag 744

<210> 161
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 161
gaggtgcagc ttgtggaaac cggtggcgga ctggtgcagc ccggaggaag cctcaggctg 60

tcctgcgccg cgtccggctt cacctttctcc tcgtacgcca tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atctctggaa gcggaggttc cacgtactac 180

gcggacagcg tcaagggaag gttcacaatc tcccgcgata attcgaagaa cactctgtac 240

cttcaaatga acaccctgaa ggccgaggac actgctgtgt actactgcgc acgggccacc 300

tacaagagag agctccggta ctactacgga atggacgtct ggggccaggg aactactgtg 360

accgtgtcct cgggaggggg tggctccggg gggggcggct ccggcggagg cggttccgag 420

attgtgctga cccagtcacc ttcaactctg tcgctgtccc cgggagagag cgctactctg 480

agctgccggg ccagccagtc cgtgtccacc accttcctcg cctggtatca gcagaagccg 540

gggcaggcac cacggctctt gatctacggg tcaagcaaca gagcgaccgg aattcctgac 600

cgcttctcgg ggagcggttc aggcaccgac ttcaccctga ctatccggcg cctggaaccc 660

gaagatttcg ccgtgtatta ctgtcaacag taccactcct cgccgtcctg gacctttggc 720

caaggaacca aagtggaaat caag 744

<210> 162
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 162

gaagtgcagc tcgtggaaac tggaggtgga ctcgtgcagc ctggacggtc gctgcggctg 60

agctgcgctg catccggctt caccttcgac gattatgcca tgcactgggt cagacaggcg 120

ccagggaagg gacttgagtg ggtgtccggt atcagctgga atagcggctc aatcggatac 180

gcggactccg tgaagggaag gttcaccatt tcccgcgaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga acagcctccg ggatgaggac actgccgtgt actactgcgc ccgcgtcgga 300

aaagctgtgc ccgacgtctg gggccaggga accactgtga ccgtgtccag cggcgggggt 360

ggatcgggcg gtggagggtc cggtggaggg ggctcagata ttgtgatgac ccagaccccc 420

tcgtccctgt ccgcctcggt cggcgaccgc gtgactatca catgtagagc ctcgcagagc 480

atctccagct acctgaactg gtatcagcag aagccgggga aggccccgaa gctcctgatc 540

tacgcggcat catcactgca atcgggagtg ccgagccggt tttccgggtc cggctccggc 600

accgacttca cgctgaccat ttcttccctg caacccgagg acttcgccac ttactactgc 660

cagcagtcct actccacccc ttactccttc ggccaaggaa ccaggctgga aatcaag 717

<210> 163
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 163
gaagtgcagc tcgtggagag cgggggagga ttggtgcagc ccggaaggtc cctgcggctc 60

tcctgcactg cgtctggctt caccttcgac gactacgcga tgcactgggt cagacagcgc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtcgcctca atcaactgga agggaaactc cctggcctat 180

ggcgacagcg tgaagggccg cttcgccatt tcgcgcgaca acgccaagaa caccgtgttt 240

ctgcaaatga attccctgcg gaccgaggat accgctgtgt actactgcgc cagccaccag 300

ggcgtggcat actataacta cgccatggac gtgtggggaa gagggacgct cgtcaccgtg 360

tcctccgggg gcggtggatc gggtggagga ggaagcggtg gcgggggcag cgaaatcgtg 420

ctgactcaga gccccgggaac tctttcactg tccccgggag aacgggccac tctctcgtgc 480

cgggccaccc agtccatcgg ctcctccttc cttgcctggt accagcagag gccaggacag 540

gcgccccgcc tgctgatcta cggtgcttcc caacgcgcca ctggcattcc tgaccggttc 600

agcggcagag ggtcgggaac cgatttcaca ctgaccattt cccgggtgga gcccgaagat 660

tcggcagtct actactgtca gcattacgag tcctcccctt catggacctt cggtcaaggg 720

accaaagtgg agatcaag 738

<210> 164
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 164
gaggtgcagt tggtcgaaag cgggggcggg cttgtgcagc ctggcggatc actgcggctg 60

tcctgcgcgg catcaggctt cacgttttct tcctacgcca tgtcctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcg atttcggggt ccggcgggag cacctactac 180

gccgattccg tgaagggccg cttcactatc tcgcgggaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga atagcctgcg ggccgaggat accgccgtct actattgcgc taaggtcgtg 300

cgcgacggaa tggacgtgtg gggacagggt accaccgtga cagtgtcctc ggggggaggc 360

ggtagcggcg gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaga ttgtgctgac tcaatcaccc 420

gcgaccctga gcctgtcccc cggcgaaagg gccactctgt cctgtcgggc cagccaatca 480

gtctcctcct cgtacctggc ctggtaccag cagaagccag gacaggctcc gagactcctt 540

atctatggcg catcctcccg cgccaccgga atcccggata ggttctcggg aaacggatcg 600

gggaccgact tcactctcac catctcccgg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acggcagccc gcctagattc actttcggcc ccggcaccaa agtggacatc 720

aag 723

<210> 165
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 165
gaagtgcagc tgctggagtc cggcggtgga ttggtgcaac cgggggggatc gctcagactg 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt caccttctcg agctacgcca tgtcatgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gtctggaatg ggtgtccgcc atttccggga gcgggggatc tacatactac 180

gccgatagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgggaca actccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actccctccg cgctgaggac actgccgtgt actactgcgc caaaatccct 300

cagaccggca ccttcgacta ctggggacag gggactctgg tcaccgtcag cagcggtggc 360

ggaggttcgg ggggaggagg aagcggcggc ggagggtccg agattgtgct gacccagtca 420

cccggcactt tgtccctgtc gcctggagaa agggccaccc tttcctgccg ggcatcccaa 480

tccgtgtcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaggc ccggacaggc cccacggctt 540

ctgatctacg gagcaagcag ccgcgcgacc ggtatcccgg accggttttc gggctcgggc 600

tcaggaactg acttcaccct caccatctcc cgcctggaac ccgaagattt cgctgtgtat 660

tactgccagc actacggcag ctccccgtcc tggacgttcg gccagggaac tcggctggag 720

atcaag 726

<210> 166
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 166
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggagga ctcgtgcagc ctggcggcag cctccggctg 60

agctgcgccg cttcgggatt caccttttcc tcctacgcga tgtcttgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg ggctggaatg ggtgtcagcc atctccggct ccggcggatc aacgtactac 180

gccgactccg tgaaaggccg gttcaccatg tcgcgcgaga atgacaagaa ctccgtgttc 240

ctgcaaatga actccctgag ggtggaggac accggagtgt actattgtgc gcgcgccaac 300

tacaagagag agctgcggta ctactacgga atggacgtct ggggacaggg aactatggtg 360

accgtgtcat ccggtggagg gggaagcggc ggtggaggca gcgggggcgg gggttcagaa 420

attgtcatga cccagtcccc gggaactctt tccctctccc ccggggaatc cgcgactttg 480

tcctgccggg ccagccagcg cgtggcctcg aactacctcg catggtacca gcataagcca 540

ggccaagccc cttccctgct gatttccggg gctagcagcc gcgccactgg cgtgccggat 600

aggttctcgg gaagcggctc gggtaccgat ttcaccctgg caatctcgcg gctggaaccg 660

gaggattcgg ccgtgtacta ctgccagcac tatgactcat ccccctcctg gacattcgga 720

cagggcacca aggtcgagat caag 744

<210> 167
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 167
gaagtgcagc tgctcgaaac cggtggaggg ctggtgcagc cagggggctc cctgaggctt 60

tcatgcgccg ctagcggatt ctccttctcc tcttacgcca tgtcgtgggt ccgccaagcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccgcg atttccggga gcggaggttc gacctattac 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tcccgggata actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga actcgctgag agccgaggac accgccgtgt attactgcgc gaaggcgctg 300

gtcggcgcga ctggggcatt cgacatctgg ggacagggaa ctcttgtgac cgtgtcgagc 360

ggaggcggcg gctccggcgg aggagggagc gggggcggtg gttccgaaat cgtgttgact 420

cagtccccgg gaaccctgag cttgtcaccc ggggagcggg ccactctctc ctgtcgcgcc 480

tcccaatcgc tctcatccaa tttcctggcc tggtaccagc agaagccccgg acaggccccg 540

ggcctgctca tctacggcgc ttcaaactgg gcaacgggaa cccctgatcg gttcagcgga 600

agcggatcgg gtactgactt taccctgacc atcaccagac tggaaccgga ggacttcgcc 660

gtgtactact gccagtacta cggcacctcc cccatgtaca cattcggaca gggtaccaag 720

gtcgagatta ag 732

<210> 168
<211> 733
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 168
gaagtgcagc tgcttgagag cggtggaggt ctggtgcagc ccgggggatc actgcgcctg 60

tcctgtgccg cgtccggttt cactttctcc tcgtacgcca tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtcagcc atttcgggtt cgggggggcag cacctactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatt tcccgcgaca actccaagaa caccttgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgccgtgt attactgcgt gctgtggttc 300

ggagagggat tcgacccgtg gggacaagga acactcgtga ctgtgtcatc cggcggaggc 360

ggcagcggtg gcggcggttc cggcggcggc ggatctgaca tcgtgttgac ccagtccccc 420

ctgagcctgc cggtcactcc tggcgaacca gccagcatct cctgccggtc gagccagtcc 480

ctcctgcact ccaatgggta caactacctc gattggtatc tgcaaaagcc gggccagagc 540

ccccagctgc tgatctacct tgggtcaaac cgcgcttccg gggtgcctga tagattctcc 600

gggtccggga gcggaaccga ctttaccctg aaaatctcga gggtggaggc cgaggacgtc 660

ggagtgtact actgcatgca ggcgctccag actcccctga ccttcggagg aggaacgaag 720

gtcgacatca aga 733

<210> 169
<211> 753
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 169
caagtgcagc tcgtggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccgggggctc cctgagactt 60

tcctgcgcgg catcgggttt taccttctcc tcctatgcta tgtcctgggt gcgccaggcc 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtccgca atcagcggta gcgggggctc aacatactac 180

gccgactccg tcaagggtcg cttcactatt tcccgggaca actccaagaa taccctgtac 240

ctccaaatga acagcctcag ggccgaggat actgccgtgt actactgcgc caaagtcgga 300

tacgatagct ccggttacta ccgggactac tacggaatgg acgtgtgggg acagggcacc 360

accgtgaccg tgtcaagcgg cggaggcggt tcaggagggg gaggctccgg cggtggaggg 420

tccgaaatcg tcctgactca gtcgcctggc actctgtcgt tgtccccggg ggagcgcgct 480

accctgtcgt gtcgggcgtc gcagtccgtg tcgagctcct acctcgcgtg gtaccagcag 540

aagcccggac aggccccctag acttctgatc tacggcactt cttcacgcgc caccgggatc 600

agcgacaggt tcagcggctc cggctccggg accgacttca ccctgaccat tagccggctg 660

gagcctgaag atttcgccgt gtattactgc caacactacg gaaactcgcc gccaaagttc 720

acgttcggac ccggaaccaa gctggaaatc aag 753

<210> 170
<211> 739
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 170
gaagtccaac tggtggagtc cgggggaggg ctcgtgcagc ccggaggcag ccttcggctg 60

tcgtgcgccg cctccgggtt cacgttctca tcctacgcga tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccaggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggct ccggcggtag cacctactat 180

gccgactcag tgaagggaag gttcactatc tcccgcgaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctccaaatga actctctgcg ggccgaggat accgcggtgt actattgcgc caagatgggt 300

tggtccagcg gatacttggg agccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcggatc gggaggcggc ggctcgggtg gaggggttc cgaaatcgtg 420

ttgacccagt caccgggaac cctctcgctg tccccgggag aacgggctac actgtcatgt 480

agagcgtccc agtccgtggc ttcctcgttc ctggcctggt accagcagaa gccgggacag 540

gcaccccgcc tgctcatcta cggagccagc ggccgggcga ccggcatccc tgaccgcttc 600

tccggttccg gctcgggcac cgactttact ctgaccatta gcaggcttga gccgaggat 660

tttgccgtgt actactgcca acactacggg gggagccctc gcctgacctt cggaggcgga 720

actaaggtcg atatcaaaa 739

<210> 171

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 171
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 Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 172
Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 173
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 174
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 174
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 175
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 175
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 176
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 176
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 Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 177
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 178
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 178
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala
50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 179
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 179
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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 180
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 181
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 182
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 183
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 184
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 185
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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 186
Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 187
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 187
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 188
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 189
Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ala Ile Ser 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

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 190
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser 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 Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 191
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 191
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

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

Ser Ala Ile Ser 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 Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 192
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 193
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 194
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 194
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 195
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 196
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 197
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 197
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Ala 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 Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 198
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 198
Ser Tyr Val 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 Leu Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
85 90 95

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 199
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 199
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His
85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 200
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 200
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe
85 90 95

Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 201
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 Gln Ser Val Ser Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 202
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 202
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 203
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 203
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 204
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 204
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 205
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 205
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 206
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 206
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 Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 207
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 207
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 208
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 208
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 209
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 209
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 210
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 210
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 211
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 211
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 212
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 212
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 213
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 213
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala
65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val
165 170 175

Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala
195 200 205

Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala
225 230 235 240

Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 214
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 214

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala
        115                 120                 125

Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
                165                 170                 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu
            180                 185                 190

Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr
        195                 200                 205
```

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 215
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 215
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
180 185 190

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 216
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 216

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly
165 170 175

Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
180 185 190

Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
195 200 205

Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys
225 230 235 240

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 217
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 217
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala
65 70 75 80

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

Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe
115 120 125

Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
165 170 175

Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu
195 200 205

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 218
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 218
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg
115 120 125

Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
245 250 255

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 219
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 219
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

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

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp
115 120 125

Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
165 170 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
180 185 190

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
195 200 205

Val Leu Val Leu Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr
225 230 235 240

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp
245 250 255

Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
260 265 270

Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 220
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 220
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
35 40 45

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
65 70 75 80

Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro
85 90 95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu
115 120 125

Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
165 170 175

Gln Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
195 200 205

Tyr Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala
210 215 220

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His

245 250 255

His Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 221
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 221
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr
195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

```
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
            420                 425                 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
        435                 440                 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
    450                 455                 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465                 470                 475                 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 222
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 222

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                   10                  15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
        35                  40                  45
```

Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 223
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 223

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly

165 170 175

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 224
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 224
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 225
<211> 483

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 225
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg
245 250 255

Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 226
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 226
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala
65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 227
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 227

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
            180                 185                 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
        195                 200                 205
```

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly
245 250 255

Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 228
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 228
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 229
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 229
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp
85 90 95

Lys Asn Ser Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn
180 185 190

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
195 200 205

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 230
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 230
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
195 200 205

Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 231
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 231
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe

245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 232
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 232
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr
115 120 125

Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn
245 250 255

Ser Pro Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265 270

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
275 280 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385 390 395 400

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 233
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 233
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly
115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 234
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 234
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc agcttcagga aagcggaccg ggcctggtca agccatccga aactctctcc 120
ctgacttgca ctgtgtctgg cggttccatc tcatcgtcgt actactactg gggctggatt 180
aggcagccgc ccggaaaggg actggagtgg atcggaagca tctactattc cggctcggcg 240
tactacaacc ctagcctcaa gtcgagagtg accatctccg tggatacctc caagaaccag 300
ttttccctgc gcctgagctc cgtgaccgcc gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgctcgg 360
cattggcagg aatggcccga tgccttcgac atttggggcc agggcactat ggtcactgtg 420
tcatccgggg gtggaggcag cgggggagga gggtccgggg ggggaggttc agagacaacc 480
ttgacccagt cacccgcatt catgtccgcc actccgggag acaaggtcat catctcgtgc 540
aaagcgtccc aggatatcga cgatgccatg aattggtacc agcagaagcc tggcgaagcg 600
ccgctgttca ttatccaatc cgcaacctcg cccgtgcctg gaatcccacc gcggttcagc 660
ggcagcggtt tcggaaccga cttttccctg accattaaca acattgagtc cgaggacgcc 720
gcctactact tctgcctgca acacgacaac ttccctctca cgttcggcca gggaaccaag 780
ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840
tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900
acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg ccccttggc tggtacttgc 960
ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020
ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080
tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140
cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200
cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 235
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 235
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtca atctgcgcga atccggcccc gccttggtca agcctaccca gaccctcact 120

ctgacctgta ctttctccgg cttctccctg cggacttccg ggatgtgcgt gtcctggatc 180

agacagcctc cgggaaaggc cctggagtgg ctcgctcgca ttgactggga tgaggacaag 240

ttctactcca cctcactcaa gaccaggctg accatcagca aagatacctc tgacaaccaa 300

gtggtgctcc gcatgaccaa catggaccca gccgacactg ccacttacta ctgcgcgagg 360

agcggagcgg gcggaacctc cgccaccgcc ttcgatattt ggggccccgg taccatggtc 420

accgtgtcaa gcggaggagg ggggtccggg ggcggcggtt ccgggggagg cggatcggac 480

attcagatga ctcagtcacc atcgtccctg agcgctagcg tgggcgacag agtgacaatc 540

acttgccggg catcccagga catctataac aaccttgcgt ggttccagct gaagcctggt 600

tccgcaccgc ggtcacttat gtacgccgcc aacaagagcc agtcgggagt gccgtccccgg 660

ttttccggtt cggcctcggg aactgacttc accctgacga tctccagcct gcaacccgag 720

gatttcgcca cctactactg ccagcactac taccgctttc cctactcgtt cggacaggga 780

accaagctgg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaaccctte atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaaggggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 236
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 236
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttgtcga atccgggggg ggactggtca agccgggcgg atcactgaga 120

ctgtcctgcg ccgcgagcgg cttcacgttc tcctcctact ccatgaactg ggtccgccaa 180

gcccccggga agggactgga atgggtgtcc tctatctcct cgtcgtcgtc ctacatctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg aagattcacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcactg 300

tacttgcaaa tgaactcact ccgggccgaa gatactgctg tgtactattg cgccaagact 360

attgccgccg tctacgcttt cgacatctgg ggccagggaa ccaccgtgac tgtgtcgtcc 420

ggtggtggtg gctcgggcgg aggaggaagc ggcggcgggg ggtccgagat tgtgctgacc 480

cagtcgccac tgagcctccc tgtgacccct gaggaacccg ccagcatcag ctgccggtcc 540

agccagtccc tgctccactc caacggatac aattacctcg attggtacct tcagaagcct 600

ggacaaagcc cgcagctgct catctacttg ggatcaaacc gcgcgtcagg agtgcctgac 660

cggttctccg gctcgggcag cggtaccgat ttcaccctga aaatctccag ggtggaggca 720

gaggacgtgg gagtgtatta ctgtatgcag gcgctgcaga ctccgtacac atttgggcag 780

ggcaccaagc tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 237
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 237
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc agctcgtgga gtccggcgga ggccttgtga agcctggagg ttcgctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctccgg cttcaccttc tccgactact acatgtcctg gatcagacag 180

gccccgggaa agggcctgga atgggtgtcc tacatctcgt catcgggcag cactatctac 240

tacgcggact cagtgaaggg ccggttcacc atttcccggg ataacgcgaa gaactcgctg 300

tatctgcaaa tgaactcact gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgcccgcgat 360

ctccgcgggg catttgacat ctggggacag ggaaccatgg tcacagtgtc cagcggaggg 420

ggaggatcgg gtggcggagg ttccgggggt ggaggctcct cctacgtgct gactcagagc 480

ccaagcgtca gcgctgcgcc cggttacacg gcaaccatct cctgtggcgg aaacaacatt 540

gggaccaagt ctgtgcactg gtatcagcag aagccgggcc aagctccgct gttggtgatc 600

cgcgatgact ccgtgcggcc tagcaaaatt ccgggacggt tctccggctc caacagcggc 660

aatatggcca ctctcaccat ctcgggagtg caggccggag atgaagccga cttctactgc 720

caagtctggg actcagactc cgagcatgtg gtgttcgggg gcggaaccaa gctgactgtg 780

ctcaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 238
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 238
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gagcggggcc gaagtcaaga agccgggagc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca agccttcggg atacaccgtg acctccccact acattcattg ggtccgccgc 180

gcccccggcc aaggactcga gtggatgggc atgatcaacc ctagcggcgg agtgaccgcg 240

tacagccaga cgctgcaggg acgcgtgact atgacctcgg atacctcctc ctccaccgtc 300

tatatggaac tgtccagcct gcggtccgag gataccgcca tgtactactg cgcccgggaa 360

ggatcaggct ccgggtggta tttcgacttc tggggaagag gcaccctcgt gactgtgtca 420

tctgggggag ggggttccgg tggtggcgga tcgggaggag gcggttcatc ctacgtgctg 480

acccagccac cctccgtgtc cgtgagcccc ggccagactg catcgattac atgtagcggc 540

gacggcctct ccaagaaata cgtgtcgtgg taccagcaga aggccggaca gagcccggtg 600

gtgctgatct caagagataa ggagcggcct agcggaatcc cggacaggtt ctcgggttcc 660

aactccgcgg acactgctac tctgaccatc tcggggaccc aggctatgga cgaagccgat 720

tactactgcc aagcctggga cgacactact gtcgtgtttg gagggggcac caagttgacc 780

gtccttacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcataccggg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 239
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 239
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga gagcggcccg ggactcgtga agccgtccca gaccctgtcc 120

ctgacttgca ccgtgtcggg aggaagcatc tcgagcggag gctactattg gtcgtggatt 180

cggcagcacc ctggaaaggg cctggaatgg atcggctaca tctactactc cggctcgacc 240
tactacaacc catcgctgaa gtccagagtg acaatctcag tggacacgtc caagaatcag 300
ttcagcctga agctctcttc cgtgactgcg gccgacaccg ccgtgtacta ctgcgcacgc 360
gctggaattg ccgcccggct gaggggtgcc ttcgacattt ggggacaggg caccatggtc 420
accgtgtcct ccggcggcgg aggttccggg ggtggaggct caggaggagg ggggtccgac 480
atcgtcatga ctcagtcgcc ctcaagcgtc agcgcgtccg tcggggacag agtgatcatc 540
acctgtcggg cgtcccaggg aattcgcaac tggctggcct ggtatcagca gaagccggga 600
aaggccccca acctgttgat ctacgccgcc tcaaacctcc aatccggggt gccgagccgc 660
ttcagcggct ccggttcggg tgccgatttc actctgacca tctcctccct gcaacctgaa 720
gatgtggcta cctactactg ccaaaagtac aactccgcac cttttacttt cggaccgggg 780
accaaagtgg acattaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840
atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900
gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960
acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020
aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080
gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140
ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200
ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260
gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320
aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380
aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440
cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 240
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 240
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc agctggtcca gtcgggcgcc gaggtcaaga agcccgggag ctctgtgaaa 120
gtgtcctgca aggcctccgg gggcaccttt agctcctacg ccatctcctg ggtccgccaa 180
gcaccgggtc aaggcctgga gtggatgggg ggaattatcc ctatcttcgg cactgccaac 240
tacgcccaga agttccaggg acgcgtgacc attaccgcgg acgaatccac ctccaccgct 300
tatatggagc tgtccagctt gcgctcggaa gataccgccg tgtactactg cgcccggagg 360
ggtggatacc agctgctgag atgggacgtg ggcctcctgc ggtcggcgtt cgacatctgg 420
ggccagggca ctatggtcac tgtgtccagc ggaggaggcg gatcgggagg cggcggatca 480
gggggaggcg gttccagcta cgtgcttact caacccccct cggtgtccgt ggccccggga 540
cagaccgcca gaatcacttg cggaggaaac aacattgggt ccaagagcgt gcattggtac 600
cagcagaagc caggacaggc ccctgtgctg gtgctctacg ggaagaacaa tcggccccagc 660
ggagtgccgg acaggttctc gggttcacgc tccggtacaa ccgcttcact gactatcacc 720
ggggcccagg cagaggatga agcggactac tactgttcct cccgggattc atccggcgac 780
cacctccggg tgttcggaac cggaacgaag gtcaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840
aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900
tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat accccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
tacatttggg ccccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080
cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140
ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260
gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440
gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 241
<211> 1476
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 241
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctccaaca gtcaggaccg gggctcgtga agccatccca gaccctgtcc 120

ctgacttgtg ccatctcggg agatagcgtg tcatcgaact ccgccgcctg gaactggatt 180

cggcagagcc cgtcccgcgg actggagtgg cttggaagga cctactaccg gtccaagtgg 240

tactctttct acgcgatctc gctgaagtcc cgcattatca ttaaccctga tacctccaag 300

aatcagttct ccctccaact gaaatccgtc acccccgagg acacagcagt gtattactgc 360

gcacggagca gccccgaagg actgttcctg tattggtttg accctgtggg ccaggggact 420

cttgtgaccg tgtcgagcgg cggagatggg tccggtggcg gtggttcggg gggcggcgga 480

tcatcatccg aactgaccca ggacccggct gtgtccgtgg cgctgggaca aaccatccgc 540

attacgtgcc agggagactc cctgggcaac tactacgcca cttggtacca gcagaagccg 600

ggccaagccc ctgtgttggt catctacggg accaacaaca gaccttccgg catccccgac 660

cggttcagcg cttcgtcctc cggcaacact gccagcctga ccatcactgg agcgcaggcc 720

gaagatgagg ccgactacta ctgcaacagc agagactcct cgggtcatca cctcttgttc 780

ggaactggaa ccaaggtcac cgtgctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctcccg gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 242
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 242
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agctcgtgga gtcaggaggc ggcctggtcc agccgggagg gtcccttaga 120
ctgtcatgcg ccgcaagcgg attcactttc tcctcctatg ccatgagctg ggtccgccaa 180
gccccggaaa agggactgga atgggtgtcc gccatctcgg ggtctggagg ctcaacttac 240
tacgctgact ccgtgaaggg acggttcacc attagccgcg acaactccaa gaacaccctc 300
tacctccaaa tgaactccct gcgggccgag gataccgccg tctactactg cgccaaagtg 360
gaaggttcag gatcgctgga ctactgggga cagggtactc tcgtgaccgt gtcatcgggc 420
ggaggaggtt ccggcggtgg cggctccggc ggcggagggt cggagatcgt gatgacccag 480
agccctggta ctctgagcct ttcgccggga gaaagggcca ccctgtcctg ccgcgcttcc 540
caatccgtgt cctccgcgta cttggcgtgg taccagcaga agccgggaca gccccctcgg 600
ctgctgatca gcggggccag cacccgggca accggaatcc cagacagatt cgggggttcc 660
ggcagcggca cagatttcac cctgactatt tcgaggttgg agccccgagga ctttgcggtg 720
tattactgtc agcactacgg gtcgtccttt aatggctcca gcctgttcac gttcggacag 780
gggacccgcc tggaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840
accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900
gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020
aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 243
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 243
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtggc ggcctggtgc agcctggagg atcattgagg 120

ctgtcatgcg cggccagcgg tattaccttc tcccggtacc ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccccgggga aagggcttga atgggtgtcc gggatctcgg actccggtgt cagcacttac 240

tacgccgact ccgccaaggg acgcttcacc atttcccggg acaactcgaa gaacaccctg 300

ttcctccaaa tgagctccct ccgggacgag gatactgcag tgtactactg cgtgacccgc 360

gccgggtccg aggcgtctga catttgggga cagggcacta tggtcaccgt gtcgtccggc 420

ggaggggggct cgggaggcgg tggcagcgga ggaggagggt ccgagatcgt gctgacccaa 480

tccccggcca ccctctcgct gagccctgga gaaagggcaa ccttgtcctg tcgcgcgagc 540

cagtccgtga gcaactccct ggcctggtac cagcagaagc ccggacaggc tccgagactt 600

ctgatctacg acgcttcgag ccgggccact ggaatccccg accgcttttc ggggtccggc 660

tcaggaaccg atttcaccct gacaatctca cggctggagc cagaggattt cgccatctat 720

tactgccagc agttcggtac ttcctccggc ctgactttcg gaggcggcac gaagctcgaa 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 244
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 244
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga atcgggtggc ggactggtgc agccgggggg ctcacttaga 120

ctgtcctgcg cggccagcgg attcactttc tcctcctacg ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggcctgga atgggtgtcc gcaatcagcg gcagcggcgg ctcgacctat 240

tacgcggatt cagtgaaggg cagattcacc atttcccggg acaacgccaa gaactccttg 300

taccttcaaa tgaactccct ccgcgcggaa gataccgcaa tctactactg cgctcgggcc 360

acttacaaga gggaactgcg ctactactac gggatggacg tctggggcca gggaaccatg 420

gtcaccgtgt ccagcggagg aggaggatcg ggaggaggcg gtagcggggg tggagggtcg 480

gagatcgtga tgacccagtc ccccggcact gtgtcgctgt cccccggcga acgggccacc 540

ctgtcatgtc gggccagcca gtcagtgtcg tcaagcttcc tcgcctggta ccagcagaaa 600

ccgggacaag ctccccgcct gctgatctac ggagccagca gccgggccac cggtattcct 660

gaccggttct ccggttcggg gtccgggacc gactttactc tgactatctc tcgcctcgag 720

ccagaggact ccgccgtgta ttactgccag cagtaccact cctccccgtc ctggacgttc 780

ggacagggca caaggctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccctt 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc ccgaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 245
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 245
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agcttgtgga aaccggtggc ggactggtgc agccccggagg aagcctcagg 120

ctgtcctgcg ccgcgtccgg cttcaccttc tcctcgtacg ccatgtcctg ggtccgccag 180

gccccccggaa agggcctgga atgggtgtcc gccatctctg gaagcggagg ttccacgtac 240

tacgcggaca gcgtcaaggg aaggttcaca atctcccgcg ataattcgaa gaacactctg 300

taccttcaaa tgaacaccct gaaggccgag gacactgctg tgtactactg cgcacgggcc 360

acctacaaga gagagctccg gtactactac ggaatggacg tctggggcca gggaactact 420

gtgaccgtgt cctcgggagg gggtggctcc ggggggggcg gctccggcgg aggcggttcc 480

gagattgtgc tgacccagtc accttcaact ctgtcgctgt ccccgggaga gagcgctact 540

ctgagctgcc gggccagcca gtccgtgtcc accaccttcc tcgcctggta tcagcagaag 600

ccggggcagg caccacggct cttgatctac gggtcaagca acagagcgac cggaattcct 660

gaccgcttct cggggagcgg ttcaggcacc gacttcaccc tgactatccg gcgcctggaa 720

cccgaagatt tcgccgtgta ttactgtcaa cagtaccact cctcgccgtc ctggaccttt 780

ggccaaggaa ccaaagtgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 246
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 246
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga aactggaggt ggactcgtgc agcctggacg gtcgctgcgg 120

ctgagctgcg ctgcatccgg cttcaccttc gacgattatg ccatgcactg ggtcagacag 180

gcgccaggga agggacttga gtgggtgtcc ggtatcagct ggaatagcgg ctcaatcgga 240

tacgcggact ccgtgaaggg aaggttcacc atttcccgcg acaacgccaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaacagcct ccgggatgag gacactgccg tgtactactg cgcccgcgtc 360

ggaaaagctg tgcccgacgt ctggggccag ggaaccactg tgaccgtgtc cagcggcggg 420

ggtggatcgg gcggtggagg gtccggtgga gggggctcag atattgtgat gacccagacc 480

ccctcgtccc tgtccgcctc ggtcggcgac cgcgtgacta tcacatgtag agcctcgcag 540

agcatctcca gctacctgaa ctggtatcag cagaagccgg ggaaggcccc gaagctcctg 600

atctacgcgg catcatcact gcaatcggga gtgccgagcc ggttttccgg gtccggctcc 660

ggcaccgact tcacgctgac catttcttcc ctgcaacccg aggacttcgc cacttactac 720

tgccagcagt cctactccac ccottactcc ttcggccaag gaaccaggct ggaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 247
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 247
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gagcgggggg ggattggtgc agcccggaag gtccctgcgg 120

ctctcctgca ctgcgtctgg cttcaccttc gacgactacg cgatgcactg ggtcagacag 180

cgcccgggaa agggcctgga atgggtcgcc tcaatcaact ggaagggaaa ctccctggcc 240

tatggcgaca gcgtgaaggg ccgcttcgcc atttcgcgcg acaacgccaa gaacaccgtg 300

tttctgcaaa tgaattccct gcggaccgag gataccgctg tgtactactg cgccagccac 360

cagggcgtgg catactataa ctacgccatg gacgtgtggg gaagagggac gctcgtcacc 420

gtgtcctccg ggggcggtgg atcgggtgga ggaggaagcg gtggcggggg cagcgaaatc 480

gtgctgactc agagccccgg gaactctttca ctgtccccgg gagaacgggc cactctctcg 540

tgccgggcca cccagtccat cggctcctcc ttcctigcct ggtaccagca gaggccagga 600

caggcgcccc gcctgctgat ctacggtgct tcccaacgcg ccactggcat tcctgaccgg 660

ttcagcggca gagggtcggg aaccgatttc acactgacca tttccccggt ggagccccgaa 720

gattcggcag tctactactg tcagcattac gagtcctccc cttcatggac cttcggtcaa 780

gggaccaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac ccccgctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 248
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 248
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaggtgc agttggtcga aagcgggggc gggcttgtgc agcctggcgg atcactgcgg 120
ctgtcctgcg cggcatcagg cttcacgttt tcttcctacg ccatgtcctg ggtgcgccag 180
gcccctggaa agggactgga atgggtgtcc gcgatttcgg ggtccggcgg gagcacctac 240
tacgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcact atctcgcggg acaactccaa gaacaccctc 300
tacctccaaa tgaatagcct gcgggccgag gataccgccg tctactattg cgctaaggtc 360
gtgcgcgacg gaatggacgt gtggggacag ggtaccaccg tgacagtgtc ctcgggggga 420
ggcggtagcg gcggaggagg aagcggtggt ggaggttccg agattgtgct gactcaatca 480
cccgcgaccc tgagcctgtc ccccggcgaa agggccactc tgtcctgtcg ggccagccaa 540
tcagtctcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaagc caggacaggc tccgagactc 600
cttatctatg gcgcatcctc ccgcgccacc ggaatcccgg ataggttctc gggaaacgga 660
tcggggaccg acttcactct caccatctcc cggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720
tactgccagc agtacggcag cccgcctaga ttcactttcg gccccggcac caaagtggac 780
atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840
cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900
ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960
ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020
atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080
tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140
gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200
cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260
aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320
gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380
ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440
gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 249
<211> 1458

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 249
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctgga gtccggcggt ggattggtgc aaccgggggg atcgctcaga 120

ctgtcctgtg cggcgtcagg cttcaccttc tcgagctacg ccatgtcatg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggtctgga atgggtgtcc gccatttccg ggagcggggg atctacatac 240

tacgccgata gcgtgaaggg ccgcttcacc atttcccggg acaactccaa gaacactctc 300

tatctgcaaa tgaactccct ccgcgctgag gacactgccg tgtactactg cgccaaaatc 360

cctcagaccg gcaccttcga ctactgggga caggggactc tggtcaccgt cagcagcggt 420

ggcggaggtt cgggggggagg aggaagcggc ggcggagggt ccgagattgt gctgacccag 480

tcaccccggca ctttgtccct gtcgcctgga gaaagggcca ccctttcctg ccgggcatcc 540

caatccgtgt cctcctcgta cctggcctgg taccagcaga ggccccggaca ggccccacgg 600

cttctgatct acggagcaag cagccgcgcg accggtatcc cggaccggtt ttcgggctcg 660

ggctcaggaa ctgacttcac cctcaccatc tccgcctgg aaccccgaaga tttcgctgtg 720

tattactgcc agcactacgg cagctccccg tcctggacgt tcggccaggg aactcggctg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatctttа agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 250
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 250
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtgga ggactcgtgc agcctggcgg cagcctccgg 120

ctgagctgcg ccgcttcggg attcaccttt tcctcctacg cgatgtcttg ggtcagacag 180

gcccccggaa aggggctgga atgggtgtca gccatctccg gctccggcgg atcaacgtac 240

tacgccgact ccgtgaaagg ccggttcacc atgtcgcgcg agaatgacaa gaactccgtg 300

ttcctgcaaa tgaactccct gaggggtggag gacaccggag tgtactattg tgcgcgcgcc 360

aactacaaga gagagctgcg gtactactac ggaatggacg tctggggaca gggaactatg 420

gtgaccgtgt catccggtgg agggggaagc ggcggtggag gcagcggggg cgggggttca 480

gaaattgtca tgacccagtc cccgggaact ctttccctct ccccccgggga atccgcgact 540

ttgtcctgcc gggccagcca gcgcgtggcc tcgaactacc tcgcatggta ccagcataag 600

ccaggccaag ccccttccct gctgatttcc ggggctagca gccgcgccac tggcgtgccg 660

gataggttct cgggaagcgg ctcgggtacc gatttcaccc tggcaatctc gcggctggaa 720

ccggaggatt cggccgtgta ctactgccag cactatgact catccccctc ctggacattc 780

ggacagggca ccaaggtcga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 251
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成聚核苷酸"

<400> 251
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctcga aaccggtgga gggctggtgc agccaggggg ctccctgagg 120

ctttcatgcg ccgctagcgg attctccttc tcctcttacg ccatgtcgtg ggtccgccaa 180

gcccctggaa aaggcctgga atgggtgtcc gcgatttccg ggagcggagg ttcgacctat 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgctttacc atctcccggg ataactccaa gaacactctg 300

tacctccaaa tgaactcgct gagagccgag gacaccgccg tgtattactg cgcgaaggcg 360

ctggtcggcg cgactggggc attcgacatc tggggacagg gaactcttgt gaccgtgtcg 420

agcggaggcg gcggctccgg cggaggaggg agcgggggcg gtggttccga aatcgtgttg 480

actcagtccc cgggaaccct gagcttgtca ccccggggagc gggccactct ctcctgtcgc 540

gcctcccaat cgctctcatc caatttcctg gcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc 600

ccgggcctgc tcatctacgg cgcttcaaac tgggcaacgg gaaccccctga tcggttcagc 660

ggaagcggat cgggtactga ctttaccctg accatcacca gactggaacc ggaggacttc 720

gccgtgtact actgccagta ctacggcacc tccccatgt acacattcgg acagggtacc 780

aaggtcgaga ttaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggccccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 252
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 252
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgcttga gagcggtgga ggtctggtgc agcccggggg atcactgcgc 120

ctgtcctgtg ccgcgtccgg tttcactttc tcctcgtacg ccatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccgggaa agggactgga atgggtgtca gccatttcgg gttcgggggg cagcacctac 240

tacgctgact ccgtgaaggg ccggttcacc atttcccgcg acaactccaa gaacaccttg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgaa gataccgccg tgtattactg cgtgctgtgg 360

ttcggagagg gattcgaccc gtggggacaa ggaacactcg tgactgtgtc atccggcgga 420

ggcggcagcg gtggcggcgg ttccggcggc ggcggatctg acatcgtgtt gacccagtcc 480

cctctgagcc tgccggtcac tcctggcgaa ccagccagca tctcctgccg gtcgagccag 540

tccctcctgc actccaatgg gtacaactac ctcgattggt atctgcaaaa gccgggccag 600

agccccccagc tgctgatcta ccttgggtca aaccgcgctt ccggggtgcc tgatagattc 660

tccgggtccg ggagcggaac cgactttacc ctgaaaatct cgagggtgga ggccgaggac 720

gtcggagtgt actactgcat gcaggcgctc cagactcccc tgaccttcgg aggaggaacg 780

aaggtcgaca tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca accttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 253
<211> 1485
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 253
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga gtcaggcgga ggactggtgc agccccgggg ctccctgaga 120

ctttcctgcg cggcatcggg ttttaccttc tcctcctatg ctatgtcctg ggtgcgccag 180

gccccgggaa agggactgga atgggtgtcc gcaatcagcg gtagcggggg ctcaacatac 240

tacgccgact ccgtcaaggg tcgcttcact atttcccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctccaaa tgaacagcct cagggccgag gatactgccg tgtactactg cgccaaagtc 360

ggatacgata gctccggtta ctaccgggac tactacggaa tggacgtgtg gggacagggc 420

accaccgtga ccgtgtcaag cggcggaggc ggttcaggag ggggaggctc cggcggtgga 480

gggtccgaaa tcgtcctgac tcagtcgcct ggcactctgt cgttgtcccc gggggagcgc 540

gctaccctgt cgtgtcgggc gtcgcagtcc gtgtcgagct cctacctcgc gtggtaccag 600

cagaagcccg gacaggcccc tagacttctg atctacggca cttcttcacg cgccaccggg 660

atcagcgaca ggttcagcgg ctccggctcc gggaccgact tcaccctgac cattagccgg 720

ctggagcctg aagatttcgc cgtgtattac tgccaacact acggaaactc gccgccaaag 780

ttcacgttcg gacccggaac caagctggaa atcaagacca ctaccccagc accgaggcca 840

cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900

cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960

tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020

tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080

cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200

aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260

cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320

ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1380

ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440

aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485

<210> 254
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 254
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc aactggtgga gtccgggggg gggctcgtgc agcccggagg cagccttcgg 120

ctgtcgtgcg ccgcctccgg gttcacgttc tcatcctacg cgatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccaggaa agggactgga atgggtgtcc gccattagcg gctccggcgg tagcacctac 240

tatgccgact cagtgaaggg aaggttcact atctcccgcg acaacagcaa gaacaccctg 300

tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gataccgcgg tgtactattg cgccaagatg 360

ggttggtcca gcggatactt gggagccttc gacatttggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg atcgggaggc ggcggctcgg gtggaggggg ttccgaaatc 480

gtgttgaccc agtcaccggg aaccctctcg ctgtccccgg gagaacgggc tacactgtca 540

tgtagagcgt cccagtccgt ggcttcctcg ttcctggcct ggtaccagca gaagccggga 600

caggcacccc gcctgctcat ctacggagcc agcggccggg cgaccggcat ccctgaccgc 660

ttctccggtt ccggctcggg caccgacttt actctgacca ttagcaggct tgagccccgag 720

gattttgccg tgtactactg ccaacactac gggggggagcc ctcgcctgac cttcggaggc 780

ggaactaagg tcgatatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 255
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 255
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 256
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 256
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 257
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 258
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 259
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 260
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 260
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

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

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

<210> 261
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 261
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

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

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

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

<210> 262

<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 262
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

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

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

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

<210> 263
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 263
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys

<210> 264
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 264

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
    50                  55                  60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
    130                 135                 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145                 150                 155                 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
```

165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 265
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 265
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys

85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 266
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 266
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

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

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 267
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 267
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
260 265 270

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
275 280 285

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
290 295 300

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
305 310 315 320

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
325 330 335

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
340 345 350

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 268
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 268
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr 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> 269
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 269

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
            100                 105                 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
    130                 135                 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145                 150                 155                 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
```

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 270
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 270
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

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

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 271
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 271
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
180 185 190

Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
245

<210> 272
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 272
caggtgcagc tggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180

aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300

atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360

agcggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctctgg aggtggcgga 420

agcgacatcc agatgaccca gagccctagc tcactgagcg ccagcgtggg cgacagggtg 480

accattacct gctccgccag ccaggacatc agcaactacc tgaactggta ccagcagaag 540

cccggcaagg cccccaagct gctgatctac tacacctcca acctgcactc cggcgtgccc 600

agcaggttca gcggaagcgg cagcggcacc gatttcaccc tgaccatctc cagcctgcag 660

cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagtacagga agctcccctg gactttcggc 720

cagggcacca aactggagat caagcgt 747

<210> 273
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 273
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
145 150 155 160

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 274
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成聚核苷酸"

<400> 274
gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccccctggac tttcggccag 300

ggcaccaaac tggagatcaa gcgtggtgga ggaggtagcg gaggaggcgg gagcggtgga 360

ggtggctctg gaggtggcgg aagccaggtg cagctggtcc agagcggcgc cgaagtgaag 420

aagcccggca gctccgtgaa agtgagctgc aaggccagcg gcggcacctt cagcaactac 480

tggatgcact gggtgaggca ggcccccgga cagggcctgg agtggatggg cgccacctac 540

aggggccaca gcgacaccta ctacaaccag aagttcaagg gccgggtgac catcaccgcc 600

gacaagagca ccagcaccgc ctacatggaa ctgagcagcc tcaggagcga ggacaccgct 660

gtgtattact gcgccagggg cgccatctac aacggctacg acgtgctgga caactggggc 720

cagggcacac tagtgaccgt gtccagc 747

<210> 275
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 275
Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Gly Gly Pro Ser Ser Pro Lys Lys

1 5 10 15

Lys Arg Lys Val Ser Arg Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly
20 25 30

Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr
35 40 45

Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg
50 55 60

Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile
100 105 110

Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu
115 120 125

Glu Thr Ser Tyr
130

<210> 276
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 276
Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys
1 5 10 15

Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly
20 25 30

Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met

35 40 45

Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln
50 55 60

Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala
65 70 75 80

Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu
85 90 95

Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Thr Ser
100 105

<210> 277
<211> 93
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 277
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 278

<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 278
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 279
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 279
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 280
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 280
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 281
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> 任何胺基酸

<400> 281
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Xaa Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Xaa Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 282
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 282
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 283
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 283
Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

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

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp
50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 284
<211> 1132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 284

```
Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser
1               5                  10                  15

His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly
            20                  25                  30

Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg
        35                  40                  45

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro
    50                  55                  60

Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu
65                  70                  75                  80

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val
                85                  90                  95

Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro
            100                 105                 110

Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr
        115                 120                 125

Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val
    130                 135                 140

Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
145                 150                 155                 160

Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr
                165                 170                 175
```

Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly
180 185 190

Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg
195 200 205

Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg
210 215 220

Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
245 250 255

Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val
260 265 270

Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala
275 280 285

Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His
290 295 300

Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro
305 310 315 320

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
325 330 335

Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro
340 345 350

Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser
355 360 365

Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln
370 375 380

Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His
385 390 395 400

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg
405 410 415

Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln
420 425 430

Gly Ser Val Ala Ala Pro Glu Glu Glu Asp Thr Asp Pro Arg Arg Leu
435 440 445

Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe
450 455 460

Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser
465 470 475 480

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser
485 490 495

Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met
500 505 510

Ser Val Arg Gly Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys
515 520 525

Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe
530 535 540

Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe
545 550 555 560

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr
565 570 575

Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
580 585 590

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln
595 600 605

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
610 615 620

Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val
625 630 635 640

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
645 650 655

Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
660 665 670

Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg
675 680 685

Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro
690 695 700

Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile
705 710 715 720

Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln
725 730 735

Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His
740 745 750

Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp
755 760 765

Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser
770 775 780

Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu
785 790 795 800

Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His
805 810 815

Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro
820 825 830

Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp

835 840 845

Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu
850 855 860

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala
865 870 875 880

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys
885 890 895

Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu
900 905 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe
915 920 925

Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser
930 935 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe
945 950 955 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly
965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn
980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln
995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln
1010 1015 1020

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp
1025 1030 1035

Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly
1040 1045 1050

Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu
1055 1060 1065

Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr
1070 1075 1080

Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr
1085 1090 1095

Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr
1100 1105 1110

Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys
1115 1120 1125

Thr Ile Leu Asp
1130

<210> 285
<211> 4027
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成聚核苷酸"

<400> 285
caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc 60

cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc 120

tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcctgg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg 180

gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgcgtg ccctgggacg 240

cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg 300

cccgagtgct gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg 360

cgctgctgga cggggcccgc gggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct 420

acctgcccaa cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc 480

gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg 540

tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca 600

ctcaggcccg gccccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg 660

cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tcccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga 720

ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg 780

ctgcccctga gccggagcgg acgccccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga 840

cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tggtgtcacc tgccagaccc gccgaagaag 900

ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggccgcc 960

agcaccacgc gggcccccca tccacatcgc ggccaccacg tccctgggac acgccttgtc 1020

ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc 1080

ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg 1140

agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tccccgcagg ttgccccgcc 1200

tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc 1260

agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag 1320

cagccggtgt ctgtgccccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg 1380

acacagaccc ccgtcgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt 1440

acggcttcgt gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc 1500

acaacgaacg ccgcttcctc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca 1560

agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgcgct tggctgcgca 1620

ggagccccagg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg 1680

ccaagttcct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt 1740

atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctcttttt ctaccggaag agtgtctgga 1800

gcaagttgca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt 1860

cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggccccgc cctgctgacg tccagactcc 1920

gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag 1980

ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt 2040

tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctgggcgcc tctgtgctgg 2100

gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gcccaggacc 2160

cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatccccc 2220

aggacaggct cacggaggtc atcgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgcgtgc 2280

gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgccc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc 2340
acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg 2400
agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctcctccctg aatgaggcca 2460
gcagtggcct cttcgacgtc ttcctacgct tcatgtgcca ccacgccgtg cgcatcaggg 2520
gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggctc catcctctcc acgctgctct 2580
gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc 2640
tgctcctgcg tttggtggat gatttcttgt tggtgacacc tcacctcacc cacgcgaaaa 2700
ccttcctcag gaccctggtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgcgtggtg aacttgcgga 2760
agacagtggt gaacttccct gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga 2820
tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccgg accctggagg 2880
tgcagagcga ctactccagc tatgcccgga cctccatcag agccagtctc accttcaacc 2940
gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtcttg cggctgaagt 3000
gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacatct 3060
acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatttc 3120
atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tcctgcgcgt catctctgac acggcctccc 3180
tctgctactc catcctgaaa gccaagaacg cagggatgtc gctgggggcc aagggcgccg 3240
ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc 3300
tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc 3360
agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgccct ggaggccgca gccaaccccgg 3420
cactgccctc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgcccac agccaggccg 3480
agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggcggc 3540
ccacacccag gcccgcaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct 3600
gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc 3660
tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc 3720
agggccagct tttcctcacc aggagcccgg cttccactcc ccacatagga atagtccatc 3780
cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgccctcctt tgccttccac ccccaccatc 3840
caggtggaga ccctgagaag gaccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt 3900

gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg 3960

ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaa 4027

<210> 286
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 286
ggaggtccct caccttcta 19

<210> 287
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 287
cggaggatct tatgctgaa 19

<210> 288
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 288
cccgcttcca gatcataca 19

<210> 289
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 289
ggagacctca acaagatat 19

<210> 290
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 290
aaggcatggt cattggtat 19

<210> 291
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 291
gcatggtcat tggtatcat 19

<210> 292
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 292
ggtcattggt atcatgagt 19

<210> 293
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 293
cctagtgggt atccctgta 19

<210> 294
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 294
gaggatggac attgttctt 19

<210> 295
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 295
gcatgcaggc tacagttca 19

<210> 296
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 296
ccagcacatg cactgttga 19

<210> 297
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 297
cacatgcact gttgagtga 19

<210> 298
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 298
ctggaggtcc ctcaccttct a 21

<210> 299
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 299
gtcggaggat cttatgctga a 21

<210> 300
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 300
tgcccgcttc cagatcatac a 21

<210> 301
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 301
ctggagacct caacaagata t 21

<210> 302
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 302
tcaaggcatg gtcattggta t 21

<210> 303
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 303
aggcatggtc attggtatca t 21

<210> 304
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 304
atggtcattg gtatcatgag t 21

<210> 305
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 305
gccctagtgg gtatccctgt a 21

<210> 306
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 306
atgaggatgg acattgttct t 21

<210> 307
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 307
gagcatgcag gctacagttc a 21

<210> 308
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 308
ttccagcaca tgcactgttg a 21

<210> 309

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 309
agcacatgca ctgttgagtg a 21

<210> 310
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 310
tagaaggtga gggacctcca g 21

<210> 311
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 311
ttcagcataa gatcctccga c 21

<210> 312
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 312
tgtatgatct ggaagcgggc a 21

<210> 313
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 313
atatcttgtt gaggtctcca g 21

<210> 314
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 314
ataccaatga ccatgccttg a 21

<210> 315
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 315
atgataccaa tgaccatgcc t 21

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 316
atggtcattg gtatcatgag t 21

<210> 317
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 317
gccctagtgg gtatccctgt a 21

<210> 318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 318
atgaggatgg acattgttct t 21

<210> 319
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 319
gagcatgcag gctacagttc a 21

<210> 320
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 320
ttccagcaca tgcactgttg a 21

<210> 321
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 321
agcacatgca ctgttgagtg a 21

<210> 322
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 322
tagaaggtga gggacctcc 19

<210> 323
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 323
ttcagcataa gatcctccg 19

<210> 324
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 324

tgtatgatct ggaagcgggg 19

<210> 325
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 325
atatcttgtt gaggtctcc 19

<210> 326
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 326
ataccaatga ccatgcctt 19

<210> 327
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 327
atgataccaa tgaccatgc 19

<210> 328
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 328
atggtcattg gtatcatga 19

<210> 329
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 329
gccctagtgg gtatccctg 19

<210> 330
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 330
atgaggatgg acattgttc 19

<210> 331
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 331
gagcatgcag gctacagtt 19

<210> 332
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 332
ttccagcaca tgcactgtt 19

<210> 333
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 333
agcacatgca ctgttgagt 19

<210> 334
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 334
ggccaggatg gttcttaga 19

<210> 335
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 335
gcttcgtgct aaactggta 19

<210> 336
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 336
gggcgtgact tccacatga 19

<210> 337
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 337
caggcctaga gaagtttca 19

<210> 338
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 338
cttggaaccc attcctgaa 19

<210> 339
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 339
ggaacccatt cctgaaatt 19

<210> 340
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 340
gaacccattc ctgaaatta 19

<210> 341
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 341
aacccattcc tgaaattat 19

<210> 342
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 342
acccattcct gaaattatt 19

<210> 343
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 343
cccattcctg aaattattt 19

<210> 344
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 344
ctgtggttct attatatta 19

<210> 345
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 345
aaatatgaga gcatgctaa 19

<210> 346
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 346
tctaagaacc atcctggcc 19

<210> 347
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 347
taccagttta gcacgaagc 19

<210> 348
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 348
tcatgtggaa gtcacgccc 19

<210> 349
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 349
tgaaacttct ctaggcctg 19

<210> 350
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 350
ttcaggaatg ggttccaag 19

<210> 351
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 351
aatttcagga atgggttcc 19

<210> 352
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 352
taatttcagg aatgggttc 19

<210> 353
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 353
ataatttcag gaatgggtt 19

<210> 354
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 354
aataatttca ggaatgggt 19

<210> 355
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 355
aaataatttc aggaatggg 19

<210> 356
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 356
taatataata gaaccacag 19

<210> 357
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 357
ttagcatgct ctcatattt 19

<210> 358
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 358
gcggccagga tggttcttag a 21

<210> 359
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 359
gagcttcgtg ctaaactggt a 21

<210> 360
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 360
acgggcgtga cttccacatg a 21

<210> 361
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 361
tgcaggccta gagaagtttc a 21

<210> 362
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 362
tccttggaac ccattcctga a 21

<210> 363
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 363
ttggaaccca ttcctgaaat t 21

<210> 364

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 364
tggaacccat tcctgaaatt a 21

<210> 365
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 365
ggaacccatt cctgaaatta t 21

<210> 366
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 366
gaacccattc ctgaaattat t 21

<210> 367
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 367
aacccattcc tgaaattatt t 21

<210> 368
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 368
ccctgtggtt ctattatatt a 21

<210> 369
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 369
ttaaatatga gagcatgcta a 21

<210> 370
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 370
tctaagaacc atcctggccg c 21

<210> 371
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 371
taccagttta gcacgaagct c 21

<210> 372
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 372
tcatgtggaa gtcacgcccg t 21

<210> 373
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 373
tgaaacttct ctaggcctgc a 21

<210> 374
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 374
ttcaggaatg ggtccaagg a 21

<210> 375
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 375
aatttcagga atgggtccca a 21

<210> 376
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 376
taatttcagg aatgggttcc a 21

<210> 377
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 377
ataatttcag gaatgggttc c 21

<210> 378
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 378
aataatttca ggaatgggtt c 21

<210> 379
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 379

aaataatttc aggaatgggt t 21

<210> 380
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 380
taatataata gaaccacagg g 21

<210> 381
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 381
ttagcatgct ctcatattta a 21

<210> 382
<211> 150
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成聚核苷酸”

<400> 382
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 150

<210> 383
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 383
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 384
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 384
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 385
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 385
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 386
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 386
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 387

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 387
Asn Phe Gly Ile Asn
1 5

<210> 388
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 388
Ser Asp Ala Met Thr
1 5

<210> 389
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 389
Asn Tyr Gly Ile Thr
1 5

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 390

Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 391
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 391
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 392
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 392
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 393
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 394
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 394
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 395
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 395
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 396
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 397
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 397
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 398

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 398
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 399
Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 400
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 400
Thr Ser Gly Met Cys Val Ser
1 5

<210> 401
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 401

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 402
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 402
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 403
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 403
Ser His Tyr Ile His
1 5

<210> 404
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 404
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 405
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 405
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 406
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 406
Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 407
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 407
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 408
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 408
Arg Tyr Pro Met Ser
1 5

<210> 409

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 409
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 410
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 410
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 411
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 411
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 412
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 412

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 413
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 414
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 414
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 415
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 415
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 416
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 417
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 417
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 418
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 418
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 419
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 419
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 420

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 420
Asn Phe Gly Met Asn
1 5

<210> 421
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 421
Asp Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 422
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 422
His Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 423

His Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 424
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 424
Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 425
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 425
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 426
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 426
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 427
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 427
Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 428
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 428
Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 429
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 429
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 430
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 430
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 431
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 431
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 432
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 432
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 433
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 433
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 434
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 434
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 435
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 435
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 436
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 436
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 437
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 437
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 438
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 438
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 439
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 439
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 440
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 440
Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 441
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 441
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 442
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 442
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 443
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 443
Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 444
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 444
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 445
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 445
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 446
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 446
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 447
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 447
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 448
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 448
Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 449
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 450
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 450
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 451
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 451
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 452
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 452
Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 453
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 453
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 454
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 455

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 455
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 456
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 457
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 457
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 458
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 458
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 459
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 459
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 460
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 460
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 461
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 461
Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 462
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 462
Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 463
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 463
Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 464
Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 465
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 465
His Ser Phe Leu Ala Tyr
1 5

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 466
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 467
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 468
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 468
Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
1 5 10

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 469
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5

<210> 470
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 470
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 471
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 472
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 472
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 473
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 473
Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 474
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 474
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 475
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 475
Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr
1 5

<210> 476
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 476
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 477
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 478
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 478
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 479
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 479
His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 480
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 480
Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 481
Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 482
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 482
Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 483
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 483
Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 484
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 484
Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 485
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 485
Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 486
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 486
Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 487
Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 488
Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
1 5

<210> 489

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 489
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 490
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 490
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 491
Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val
1 5

<210> 492
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 492

His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 493
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 493
Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 494
Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 495
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 495
Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 496
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 496
Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 497
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 497
Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro
1 5

<210> 498
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 498
Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 499
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 499
Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 500
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 500
Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 501
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 501
Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 502
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 502
Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe
1 5

<210> 503
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 503
Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr
1 5

<210> 504
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 504
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 505
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 505
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 506
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 506
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 507
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 507
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 508
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 509
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 509
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp
1 5 10 15

<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 510
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 511
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 511
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala
1 5 10

<210> 512
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 512
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 513
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 513
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 514
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 514
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 515
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 515
Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 516
Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 517
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 517
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 518
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 518
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 519
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 519
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn
1 5 10

<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 520
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 521
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 521
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 522
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 522
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 523
Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 524
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 524
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 525
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 525
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 526
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 526
Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 527
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 527
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 528
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 528
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 529
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 529
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 530
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 530
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 531
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 531
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 532
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 532
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 533
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 533
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 534
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 534
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 535
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 536
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 537
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 537
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 538
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 538
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 539
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 539
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 540
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 540
Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser
1 5 10

<210> 541
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 541
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 542
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 542
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 543
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 543
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 544
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 544
Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 545
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 545
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 546
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 547
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 547
Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 548
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 548
Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 549
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 549
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 550
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 550
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 551
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 551
Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 552
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 552
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 553
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 553
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 554
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 554
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 555
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 555
Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 556
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 556
Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr
1 5

<210> 557
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 557
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 558
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 559
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 559
Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
1 5

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 560
Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser
1 5

<210> 561
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 561
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 562
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 562
Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
1 5

<210> 563
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 563
Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 564
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 564
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 565
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 565
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 566
Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 567
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 567
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 568
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 569
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 569
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 570
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 570
Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 571
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 571
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 572
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 572
Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr
1 5

<210> 573
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 573
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 574
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 574
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 575
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 575
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 576
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 576
Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr

1 5

<210> 577
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 577
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 578
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 578
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 579
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 579
Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr
1 5

<210> 580
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 580
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 581
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 582
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 582
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 583
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 583
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 584
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 584
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 585
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 585
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 586
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 586
Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser
1 5

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 587
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 588
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 588
Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 589
Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 590
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 590
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 591
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr
1 5

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 592
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 593
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 593
Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala
1 5

<210> 594
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 594
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 595
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 595
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr
1 5

<210> 596
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 596
Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 597
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 597
Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr
1 5 10

<210> 598
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 598
Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 599
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 599
Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 600
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 600
Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 601
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 602
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 602
Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val
1 5 10

<210> 603
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 603
Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
1 5

<210> 604
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 604
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 605
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 605
Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val
1 5 10

<210> 606
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 606
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu
1 5 10

<210> 607
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 607
Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 608
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 608
Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 609
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 609
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 610
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 610
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 611
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 611
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser
1 5

<210> 612
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 612
Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 613
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 613
Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr
1 5 10

<210> 614
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 614
Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 615
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 615
Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 616
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 616
Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 617
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 617
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 618
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 618
Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe Thr
1 5 10

<210> 619
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 619
Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 620
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 621
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 621
Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 622
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 622
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 623
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 623
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 624
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 624
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 625
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
1 5

<210> 626
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 626
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 627
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 627
Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
1 5

<210> 628
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 628
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
1 5

<210> 629
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 629
Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 630
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 630
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 631
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 631
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

1 5

<210> 632
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 632
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 633
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 633
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 634
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 634
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 635
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 635
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 636
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 636
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 637
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 637
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 638
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 638
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
1 5

<210> 639
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 639
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 640
Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met
1 5

<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 641
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 642
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 642
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 643
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 643
Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
1 5

<210> 644
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 644
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr
1 5

<210> 645
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 645
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 646
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 646
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala
1 5

<210> 647
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 647
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 648
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 648
Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr
1 5

<210> 649
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 649
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 650
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 650
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 651
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 651
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
1 5

<210> 652
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 652
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
1 5

<210> 653
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 653
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 654
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 654
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 655
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 655
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 656
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 656
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 657
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 657
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 658
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 658
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 659
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 659
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 660
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 660
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
1 5

<210> 661
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 661
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 662
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 662
Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
1 5

<210> 663
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 663
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
1 5

<210> 664
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 664
Ser Arg Ser Gly Glu Asn

1 5

<210> 665
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 665
Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 666
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 666
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 667
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 667
Asn Pro Lys Asn Asn Asn
1 5

<210> 668
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 668
Ser Gly Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 669
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 669
Ser Ala Tyr Asn Gly Asn
1 5

<210> 670
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 670
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 671
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 671
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 672
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 672
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 673
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 673
Ser Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 674
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 674
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 675
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 675
Ser Ser Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 676
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 676
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 677
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 677
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 678
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 678
Val Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 679
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 679
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 680
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 680
Asp Trp Asp Glu Asp
1 5

<210> 681
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 681
Ser Ser Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 682
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 682
Ser Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 683
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 683
Asn Pro Ser Gly Gly Val
1 5

<210> 684
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 684
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 685
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 685
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 686
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 686
Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 687
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 687
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 688
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 688
Ser Asp Ser Gly Val Ser
1 5

<210> 689
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 689
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 690
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 690
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 691
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 691
Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 692
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 692
Asn Trp Lys Gly Asn Ser
1 5

<210> 693
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 693
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 694
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 694
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 695
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 695
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 696
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 696
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 697
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 697
Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 698
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 698
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 699
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 699
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 700
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 700
Asn Thr Tyr Thr Gly Glu
1 5

<210> 701
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 701
Asn Thr Glu Thr Arg Glu
1 5

<210> 702
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 702
Asn Thr Glu Ser Gly Val
1 5

<210> 703
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 703
Asn Thr Glu Thr Gly Glu
1 5

<210> 704
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 704
Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 705
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 705
His Ser Phe Leu Ala Tyr
1 5

<210> 706
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 706
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 707
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 707
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 708
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 708
Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

1 5 10

<210> 709
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 709
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5

<210> 710
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 710
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 711
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 711
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 712
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 712
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 713
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 713
Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 714
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 714
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 715
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 715
Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr
1 5

<210> 716
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 716
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 717
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 717
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 718
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 718
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 719
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 719
His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 720
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 720
Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 721
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 721
Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 722
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 722
Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 723
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 723
Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 724
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 724
Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 725
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 725
Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 726
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 726
Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 727
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 727
Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 728
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 728
Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
1 5

<210> 729
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 729
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 730
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 730
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 731
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 731
Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val
1 5

<210> 732
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 732
His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 733
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 733
Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 734
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 734
Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 735
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 735
Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 736
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 736
Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 737
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 737
Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro
1 5

<210> 738
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 738
Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 739
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 739
Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 740
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 740
Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 741
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 741
Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 742
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 742
Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe
1 5

<210> 743
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 743
Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr
1 5

<210> 744
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 744
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe
1 5

<210> 745
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 745
Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 746
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 746
Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro
1 5 10

<210> 747
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 747
Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 748
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 748
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 749
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 749
Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 750
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 750
Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 751
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 751
Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 752
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 752
Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 753
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 753
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 754
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 754
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 755
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 755
Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 756
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 756
Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
1 5

<210> 757
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 757
Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
1 5

<210> 758
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 758
Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser
1 5

<210> 759
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 759
Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala
1 5

<210> 760
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 760
Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn
1 5

<210> 761
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 761
Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 762
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 762
Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser
1 5

<210> 763
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 763
Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr
1 5

<210> 764
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 764
Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
1 5

<210> 765
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 765
Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 766
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 766
Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 767
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 767
Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr
1 5

<210> 768
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 768
Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
1 5

<210> 769
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 769
Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe
1 5

<210> 770
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 770
Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe
1 5

<210> 771
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 771
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 772
Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe
1 5

<210> 773
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 773
Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 774
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 774
Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 775
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 775
Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr
1 5

<210> 776
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 776
Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe
1 5

<210> 777
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 777
Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 778
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 778
Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 779
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 779
Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe
1 5

<210> 780
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 780
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
1 5

<210> 781
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 781
Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu
1 5 10

<210> 782
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 782
Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu
1 5 10

<210> 783
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 783
Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu
1 5 10

<210> 784
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 784
Gly Ala Ser
1

<210> 785
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 785
Leu Gly Ser
1

<210> 786
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 786
Glu Val Ser
1

<210> 787
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 787
Leu Gly Ser
1

<210> 788
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 788
Gly Ala Ser
1

<210> 789
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 789
Leu Gly Ser
1

<210> 790
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 790
Gly Ala Ser
1

<210> 791
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 791
Gly Ala Ser
1

<210> 792
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 792
Asp Ala Ser
1

<210> 793
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 793
Ala Ala Ser
1

<210> 794
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 794
Ala Ala Ser
1

<210> 795
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 795
Glu Val Ser
1

<210> 796
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 796
Asp Ala Ser
1

<210> 797
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 797
Gly Ala Ser
1

<210> 798
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 798
Gly Ala Ser
1

<210> 799
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 799
Ser Ala Thr
1

<210> 800
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 800
Ala Ala Asn
1

<210> 801
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 801
Leu Gly Ser
1

<210> 802
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 802
Asp Asp Ser
1

<210> 803
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 803
Arg Asp Lys
1

<210> 804
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 804
Ala Ala Ser
1

<210> 805
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 805
Gly Lys Asn
1

<210> 806
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 806
Gly Thr Asn
1

<210> 807
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 807
Gly Ala Ser
1

<210> 808
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 808
Asp Ala Ser
1

<210> 809
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 809
Gly Ala Ser
1

<210> 810
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 810
Gly Ser Ser
1

<210> 811
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 811
Ala Ala Ser
1

<210> 812
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 812
Gly Ala Ser
1

<210> 813
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 813
Gly Ala Ser
1

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 814
Gly Ala Ser
1

<210> 815
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 815
Gly Ala Ser
1

<210> 816
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 816
Gly Ala Ser
1

<210> 817
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 817
Leu Gly Ser
1

<210> 818
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 818
Gly Thr Ser
1

<210> 819
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 819
Gly Ala Ser
1

<210> 820
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 820
Ser Ala Ser
1

<210> 821
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 821
Leu Ala Ser
1

<210> 822
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 822
Leu Ala Ser
1

<210> 823
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 823
Leu Ala Ser
1

<210> 824
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 824
Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 825
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 825
Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
1 5

<210> 826
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 826
Asn Ile Gln Phe Pro
1 5

<210> 827
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 827
Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
1 5

<210> 828
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 828
Ser Tyr Lys Arg Ala
1 5

<210> 829
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 829
Gly Arg Gln Phe Pro Tyr
1 5

<210> 830
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 830
Tyr Gly Ser Ser Leu
1 5

<210> 831
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 831
Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
1 5

<210> 832
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 832
Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp
1 5

<210> 833
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 833
Ser Tyr Thr Leu
1

<210> 834
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 834
Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
1 5

<210> 835
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 835
Gly Thr His Trp Pro Gly
1 5

<210> 836
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 836
Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
1 5

<210> 837
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 837
Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val
1 5

<210> 838
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 838
Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe
1 5

<210> 839
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 839
His Asp Asn Phe Pro Leu
1 5

<210> 840
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 840
Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr
1 5

<210> 841
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 841
Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
1 5

<210> 842
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 842
Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val
1 5

<210> 843
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 843
Trp Asp Asp Thr Thr Val
1 5

<210> 844
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 844
Tyr Asn Ser Ala Pro Phe
1 5

<210> 845
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 845
Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg
1 5

<210> 846
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 846
Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu
1 5

<210> 847
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 847
Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe
1 5 10

<210> 848
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 848
Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu
1 5

<210> 849
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 849
Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 850
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 850
Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 851
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 851
Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
1 5

<210> 852
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 852
Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 853
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 853
Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe
1 5

<210> 854
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 854
Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 855
<211> 7
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 855
Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp
1 5

<210> 856
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 856
Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr
1 5

<210> 857
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 857
Ala Leu Gln Thr Pro Leu
1 5

<210> 858
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 858
Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe
1 5

<210> 859
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 859
Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu
1 5

<210> 860
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 860
His Tyr Ser Thr Pro Trp
1 5

<210> 861
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 861
Ser Arg Ile Phe Pro Arg
1 5

<210> 862
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 862
Ser Arg Thr Ile Pro Arg
1 5

<210> 863
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 863
Ser Arg Thr Ile Pro Arg
1 5

<210> 864
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 864
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 865
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 865
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 866
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 866
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 867
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 867
Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 868
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 868
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr
1 5 10

<210> 869
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 869
Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr
1 5 10

<210> 870
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 870
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 871
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 871
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 872
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 872
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 873
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 873
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 874
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 874
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 875
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 875
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 876
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 876
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 877
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 877
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 878
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 878
Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser
1 5 10

<210> 879
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 879
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 880
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 880
Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser
1 5 10

<210> 881
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 881
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 882
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 882
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 883
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 883
Gly Tyr Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His
1 5 10

<210> 884
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 884
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 885
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 885
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 886
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 886
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 887
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 887
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 888
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 888
Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser
1 5 10

<210> 889
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 889
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 890
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 890
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 891
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 891
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 892
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 892
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 893
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 893
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 894
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 894
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 895
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 895
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 896
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 896
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 897
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 897
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 898
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 898
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 899
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 899
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 900
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 900
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly Met Asn
1 5 10

<210> 901
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 901
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn
1 5 10

<210> 902
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 902
Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 903
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 903
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 904
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 904
Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 905
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 905
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 906
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 906
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 907
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 907
Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 908
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 908
Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 909
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 909
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 910
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 910
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 911
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 911
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 912
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 912
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 913
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 913
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 914
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 914
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 915
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 915
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 916
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 916
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 917
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 917
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 918
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 918
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 919

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 919
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 920
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 920
Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 921
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 921
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 922
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 922
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 923
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 923
Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 924
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 924
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 925
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 925
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 926
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 926
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 927
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 927
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 928
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 928
Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 929
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 929
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 930
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 930
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 931
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 931
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 932
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 932
Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 933
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 933
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 934
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 934
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 935
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 935
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 936
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 936
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 937

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 937
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 938
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 938
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 939
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 939
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 940
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 940
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 941
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 941
Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 942
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 942
Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 943
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 943
Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 944
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 944
Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 945
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 945
His Ser Phe Leu Ala Tyr
1 5

<210> 946
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 946
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 947
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 947
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 948
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 948
Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
1 5 10

<210> 949
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 949
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5

<210> 950
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 950
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 951
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 951
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 952
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 952
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 953
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 953
Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 954
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 954
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 955
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 955
Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr
1 5

<210> 956
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 956
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 957
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 957
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 958
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 958
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 959
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 959
His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 960
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 960
Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 961
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 961
Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 962
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 962
Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 963
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 963
Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 964
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 964
Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 965
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 965
Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 966
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 966
Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 967
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 967
Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 968
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 968
Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
1 5

<210> 969
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 969
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 970
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 970
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 971
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 971
Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val
1 5

<210> 972
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 972
His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 973
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 973
Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 974
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 974
Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 975
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 975
Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 976
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 976
Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 977
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 977
Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro
1 5

<210> 978
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 978
Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 979
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 979
Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 980
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 980
Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 981
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 981
Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 982
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 982
Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe
1 5

<210> 983
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 983
Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr
1 5

<210> 984
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 984
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 985
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 985
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 986
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 986
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 987
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 987
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 988
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 988
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 989
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 989
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp
1 5 10 15

<210> 990
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 990
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 991
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 991
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala
1 5 10

<210> 992
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 992
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 993
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 993
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 994
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 994
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 995
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 995
Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 996
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 996
Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 997
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 997
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 998
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 998
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 999
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 999
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn
1 5 10

<210> 1000
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1000
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1001
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1001
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1002
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1002
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 1003
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1003
Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 1004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1004
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1005
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1005
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 1006
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1006
Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 1007
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1007
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1008
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1008
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 1009
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1009
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1010
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1010
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1011
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1011
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1012
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1012
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1013
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1013
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1014
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1014
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1015
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1015
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1016
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1016
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1017
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1017
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1018
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1018
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1019
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1019
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1020
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1020
Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser
1 5 10

<210> 1021
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1021
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 1022
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1022
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1023
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1023
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1024
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1024
Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 1025
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1025
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1026
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1026
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 1027
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1027
Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 1028
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1028
Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 1029
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1029
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1030
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1030
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 1031
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1031
Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 1032
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1032
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1033
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1033
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1034
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1034
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1035
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1035
Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 1036
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1036
Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr
1 5

<210> 1037
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1037
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1038
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1038
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 1039
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1039
Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
1 5

<210> 1040
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1040
Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser
1 5

<210> 1041
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1041
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1042
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1042
Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
1 5

<210> 1043
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1043
Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 1044
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1044
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 1045
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1045
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 1046
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1046
Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 1047
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1047
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1048
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1048
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1049
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1049
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1050
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1050
Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1051
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1051
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1052
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1052
Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr
1 5

<210> 1053
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1053
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1054
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1054
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1055
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1055
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1056
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1056
Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr
1 5

<210> 1057
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1057
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1058
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1058
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1059
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1059
Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr
1 5

<210> 1060
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1060
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 1061
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1061
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1062
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1062
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 1063
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1063
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 1064
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1064
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1065
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1065
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1066
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1066
Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser
1 5

<210> 1067
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1067
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1068
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1068
Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 1069
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1069
Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 1070
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1070
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 1071
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1071
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr
1 5

<210> 1072
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1072
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 1073
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1073
Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala
1 5

<210> 1074
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1074
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1075
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1075
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr
1 5

<210> 1076
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1076
Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1077
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1077
Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr
1 5 10

<210> 1078
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1078
Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 1079
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1079
Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1080
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1080
Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 1081
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1081
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1082
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1082
Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val
1 5 10

<210> 1083
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1083
Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
1 5

<210> 1084
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1084
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 1085
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1085
Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val
1 5 10

<210> 1086
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1086
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu
1 5 10

<210> 1087
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1087
Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 1088
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1088
Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 1089
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1089
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1090
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1090
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1091
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1091
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser
1 5

<210> 1092
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1092
Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1093
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1093
Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr
1 5 10

<210> 1094
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1094
Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1095
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1095
Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 1096
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1096
Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 1097
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1097
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1098
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1098
Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe Thr
1 5 10

<210> 1099
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1099
Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 1100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1100
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1101
Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 1102
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1102
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 1103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /備註="人工序列的描述:合成肽"

<400> 1103
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

申請專利範圍

1. 一種分離之核酸分子，其編碼嵌合抗原受體(CAR)，其中該CAR包含抗-BCMA結合結構域、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域，其中該抗-BCMA結合結構域包含:

(i) 包含SEQ ID NO: 394之胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、包含SEQ ID NO: 434之胺基酸序列之重鏈互補決定區2 (HC CDR2)、包含SEQ ID NO: 474之胺基酸序列之重鏈互補決定區3 (HC CDR3)、包含SEQ ID NO: 514之胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、包含SEQ ID NO: 554之胺基酸序列之輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及包含SEQ ID NO: 594之胺基酸序列之輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)；其中編號係根據Kabat編號方案；

(ii) 包含SEQ ID NO: 634之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 674之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 714之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 754之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 794之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 834之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Chothia編號方案；

(iii) 包含SEQ ID NO: 874之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 914之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 954之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 994之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1034之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1074之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合；

(iv) 包含SEQ ID NO: 396之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 436之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 476之胺

基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 516之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 556之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 596之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案；

(v) 包含SEQ ID NO: 636之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 676之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 716之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 756之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 796之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 836之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Chothia編號方案；

(vi) 包含SEQ ID NO: 876之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 916之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 956之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 996之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1036之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1076之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合；

(vii) 包含SEQ ID NO: 398之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 438之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 478之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 518之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 558之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 598之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案；

(viii) 包含SEQ ID NO: 638之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 678之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 718之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 758之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 798之胺基酸序列之LC CDR2及包含

SEQ ID NO: 838之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Chothia編號方案；或

(ix) 包含SEQ ID NO: 878之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 918之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 958之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 998之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1038之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1078之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合。

2. 如請求項1之分離之核酸分子，其中該CAR包含：

(i) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 79之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；

(ii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 81之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；或

(iii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

3. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其中該CAR包含：

(i) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 79之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列；

(ii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 81之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列；或

(iii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列。

4. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其中該抗-BCMA結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51及SEQ ID NO: 53組成之群之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51或SEQ ID NO: 53任一具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

5. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其包含選自由SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 66及SEQ ID NO: 68組成之群之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

6. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其編碼CAR，該CAR包含：

(i) SEQ ID NO: 109之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(ii) SEQ ID NO: 111之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(iii) SEQ ID NO: 113之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(iv) 與SEQ ID NO: 109具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(v) 與SEQ ID NO: 111具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；或

(vi) 與SEQ ID NO: 113具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列。

7. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其包含SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 128任一之核苷酸序列，或與SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 126或SEQ ID NO: 128任一具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

8. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其中該跨膜結構域包含選自由以下各者組成之群之蛋白質的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。

9. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其中：

(i) 該跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 6之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列；或

(ii) 該分離之核酸分子包含SEQ ID NO: 17之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

10. 如請求項1或2之分離之核酸分子，其中該抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區連接至該跨膜結構域，其中：

(i) 該鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；或

(ii) 該分離之核酸分子包含SEQ ID NO: 13之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

11. 如請求項1或2之核酸分子，其中：

該胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，其中該共同刺激結構域包含源自選自由以下各者組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、4-1BB (CD137)、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、

CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。

12. 如請求項1或2之核酸分子，其中：

(i) 該胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，其中該共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列；或

(ii) 該分離之核酸分子包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

13. 如請求項1或2之核酸分子，其中該胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。

14. 如請求項1或2之核酸分子，其中：

(i) 該胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列；或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列；

(ii) 該胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及

SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，其中包含該胞內信號傳導結構域之該等序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式；或

(iii) 該分離之核酸分子包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列，及/或SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 21之核苷酸序列，或與其具有95%-99%一致性之核苷酸序列。

15. 如請求項1或2之核酸分子，其進一步包含編碼SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列。

16. 一種分離之多肽分子，其由如請求項1至15中任一項之核酸分子編碼。

17. 一種分離之嵌合抗原受體(CAR)多肽，其中該CAR多肽包含抗-BCMA結合結構域、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域，其中該抗-BCMA結合結構域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 394之胺基酸序列之重鏈互補決定區1 (HC CDR1)、包含SEQ ID NO: 434之胺基酸序列之重鏈互補決定區2 (HC CDR2)、包含SEQ ID NO: 474之胺基酸序列之重鏈互補決定區3 (HC CDR3)、包含SEQ ID NO: 514之胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (LC CDR1)、包含SEQ ID NO: 554之胺基酸序列之輕鏈互補決定區2 (LC CDR2)及包含SEQ ID NO: 594之胺基酸序列之輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)；其中編號係根據Kabat編號方案；

(ii) 包含SEQ ID NO: 634之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 674之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 714之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 754之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 794之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 834之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據

Chothia編號方案；

(iii) 包含SEQ ID NO: 874之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 914之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 954之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 994之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1034之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1074之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合；

(iv) 包含SEQ ID NO: 396之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 436之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 476之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 516之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 556之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 596之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案；

(v) 包含SEQ ID NO: 636之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 676之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 716之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 756之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 796之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 836之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Chothia編號方案；

(vi) 包含SEQ ID NO: 876之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 916之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 956之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 996之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1036之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1076之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合；

(vii) 包含SEQ ID NO: 398之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ

ID NO: 438之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 478之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 518之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 558之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 598之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案；

(viii) 包含SEQ ID NO: 638之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 678之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 718之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 758之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 798之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 838之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Chothia編號方案；或

(ix) 包含SEQ ID NO: 878之胺基酸序列之HC CDR1、包含SEQ ID NO: 918之胺基酸序列之HC CDR2、包含SEQ ID NO: 958之胺基酸序列之HC CDR3、包含SEQ ID NO: 998之胺基酸序列之LC CDR1、包含SEQ ID NO: 1038之胺基酸序列之LC CDR2及包含SEQ ID NO: 1078之胺基酸序列之LC CDR3；其中編號係根據Kabat編號方案與Chothia編號方案之組合。

18. 如請求項17之分離之CAR多肽，其包含：

(i) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:79之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:94之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；

(ii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:81之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:96之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；或

(iii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:83之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:98之胺基酸序列或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

19. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其包含：

(i) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 79之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列；

(ii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 81之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列；或

(iii) 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列。

20. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其包含：

(i) 選自由SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51及SEQ ID NO: 53組成之群之胺基酸序列；或

(ii) 與SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51或SEQ ID NO: 53任一具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

21. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其包含：

(i) SEQ ID NO: 109之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(ii) SEQ ID NO: 111之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(iii) SEQ ID NO: 113之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(iv) 與SEQ ID NO: 109具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(v) 與SEQ ID NO: 111具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不

具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列；

(vi) 與SEQ ID NO: 113具有95%-99%一致性之胺基酸序列，不具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的前導序列。

22. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該跨膜結構域包含選自由以下各者組成之群之蛋白質的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。

23. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該跨膜結構域包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 6之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

24. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該抗-BCMA結合結構域藉由鉸鏈區連接至該跨膜結構域，其中該鉸鏈區包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 36之胺基酸序列，或與其具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

25. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，其中該共同刺激結構域包含源自選自由以下各者組成之群之蛋白質的功能性信號傳導結構域：MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞因子受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、Toll配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、4-1BB (CD137)、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、

ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及特異性結合CD83之配位體。

26. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該胞內信號傳導結構域包含共同刺激結構域，其中該共同刺激結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列。

27. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中該胞內信號傳導結構域包含4-1BB之功能性信號傳導結構域及/或CD3ξ之功能性信號傳導結構域。

28. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其中：

(i) 該胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列；或與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及/或SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有95%-99%一致性之胺基酸序列；

(ii) 該胞內信號傳導結構域包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列及SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，其中包含該胞內信號傳導結構域之該等序列在相同框架中表現且呈單個多肽鏈形式。

29. 如請求項17或18之分離之CAR多肽，其進一步包含前導序列，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。

30. 一種抗-BCMA結合結構域，其如請求項1至15中任一項之核酸分子所編碼之抗-BCMA結合結構域所定義、如請求項16之分離之多肽分子所定義、或如請求項17至29中任一項之分離之CAR多肽所定義。

31. 一種載體，其包含編碼如請求項17至29中任一項之CAR多肽的核酸分子，其中該載體係選自由DNA載體、RNA載體、質體、慢病毒載體、腺病毒載體及反轉錄病毒載體組成之群。

32. 如請求項31之載體，其進一步包含含有SEQ ID NO: 11之核苷酸序列的EF-1啟動子。

33. 一種細胞，其包含如請求項1至15中任一項之核酸分子、如請求項16之多肽分子、如請求項17至29中任一項之CAR多肽、如請求項30之抗-BCMA結合結構域或如請求項31或32之載體。

34. 一種製備細胞之方法，其包含用如請求項31或32之載體轉導細胞。

35. 一種產生經RNA工程改造之細胞之群體之活體外方法，其包含將活體外轉錄之RNA或合成RNA引入細胞中，其中該RNA包含編碼如請求項17至29中任一項之CAR多肽的核酸。

36. 一種包含有效量之細胞之組合物之用途，其係用於製備提供哺乳動物中應答表現BCMA之癌細胞之抗腫瘤免疫性之藥物，該細胞包含如請求項1至15中任一項之核酸分子、如請求項16之多肽分子、如請求項17至29中任一項之CAR多肽、如請求項30之抗-BCMA結合結構域或如請求項31或32之載體。

37. 如請求項36之用途，其中該細胞為自體T細胞或同種異體T細胞。

38. 一種包含細胞之組合物之用途，其係用於製備用於治療患有與BCMA表現相關之疾病之哺乳動物的藥物，該細胞包含如請求項1至15中任一項之核酸分子、如請求項16之多肽分子、或如請求項17至29中任一項之CAR多肽、如請求項30之抗-BCMA結合結構域或如請求項31或32之載體。

39. 如請求項38之用途，其中該與BCMA表現相關之疾病為多發性骨髓瘤。

40. 如請求項38之用途，其中該與BCMA表現相關之疾病為難治性多發性骨髓瘤或CD19陰性多發性骨髓瘤。

41. 如請求項38至40中任一項之用途，其中該細胞係用於與以下中之一或多者組合投與：

(i)增加包含該核酸分子或CAR多肽之該細胞之功效的藥劑；

(ii)改善一或多個與投與包含該核酸分子或CAR多肽之該細胞相關之副作用的藥劑；或

(iii)治療該與BCMA表現相關之疾病的藥劑。

42. 如請求項38至40中任一項之用途，其中該細胞係用於與PD-L1抑制劑組合投與。

43. 如請求項1或2之分離之核酸分子、如請求項16之多肽分子、如請求項17或18之分離之CAR多肽、如請求項30之抗-BCMA結合結構域、如請求項31或32之載體、或如請求項33之細胞，其用作藥劑。

44. 如請求項1或2之分離之核酸分子、如請求項16之多肽分子、如請求項17或18之分離之CAR多肽、如請求項30之抗-BCMA結合結構域、如請求項31或32之載體、或如請求項33之細胞，其用於治療與BCMA表現相關之疾病。

45. 一種如請求項1至15中任一項所定義之分離之核酸分子、如請求

項16所定義之多肽分子、如請求項17至18中任一項所定義之分離之CAR多肽、如請求項30所定義之抗-BCMA結合結構域、如請求項31或32所定義之載體、或如請求項33所定義之細胞之用途，其係用於製備治療與BCMA表現相關之疾病的組合物或藥物。

46. 如請求項33之細胞，其進一步表現抑制分子，該抑制分子包含含有抑制分子之至少一部分之第一多肽，該第一多肽與包含來自胞內信號傳導結構域之正信號之第二多肽締合。

47. 如請求項46之細胞，其中該抑制分子包含含有PD1之至少一部分之第一多肽及包含共同刺激結構域及主要信號傳導結構域之第二多肽。

48. 如請求項41之用途，其中該藥劑為mTOR抑制劑且向該個體投與低的免疫增強劑量之mTOR抑制劑。

49. 如請求項48之用途，其中該mTOR抑制劑係用於投與足以在該個體之外周血液中或自該個體分離之T細胞製劑中降低PD-1陽性T細胞之比例、增加PD-1陰性T細胞之比例或提高PD-1陰性T細胞/PD-1陽性T細胞之比率之時間量。

50. 如請求項38至40中任一項之用途，其中該細胞係用於與包含CD19 CAR分子之細胞組合投與，其中：

(i) 該與BCMA表現相關之疾病為多發性骨髓瘤；

(ii) 該表現BCMA CAR分子之細胞係用於在投與包含CD19 CAR分子之細胞投與之前、之後或與其同時投與；

(iii)該BCMA CAR分子及CD19 CAR分子表現於同一細胞；或

(iv)該BCMA CAR分子及CD19 CAR分子為同一，該CAR分子定義具有對CD19特異性之免疫球蛋白可變結構區之雙特異性CAR。

51. 如請求項38至40中任一項之用途，其中該細胞係用於採用分開

劑量投與該個體，其中該細胞係以部分劑量分開投與一次、兩次、三次或三次以上至該個體。

52. 一種醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上或生理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合之細胞群體，其中該細胞群體包含如請求項33之細胞。

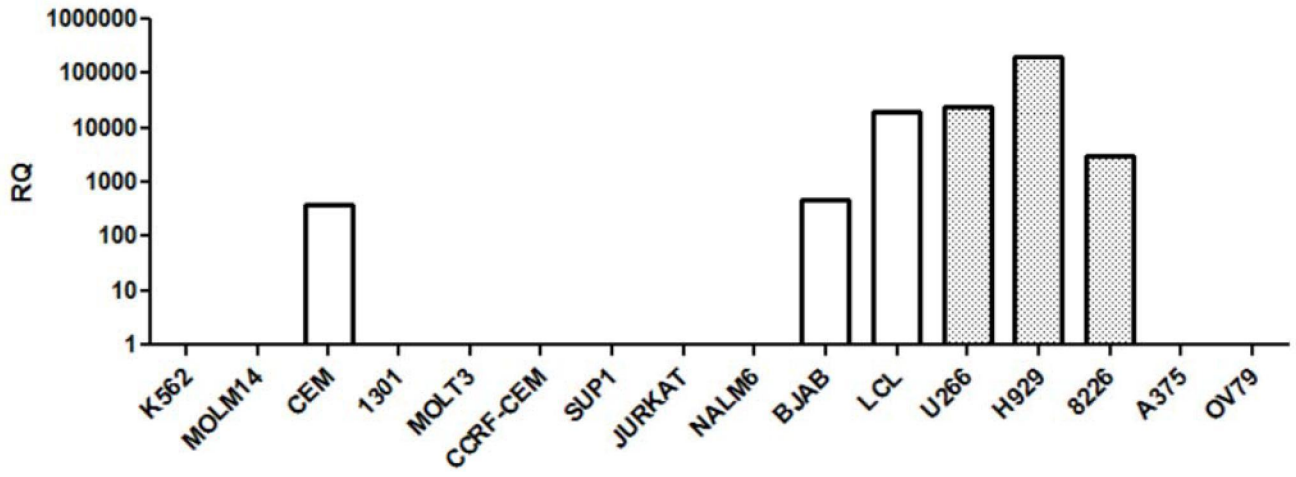

RQ
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
K562
MOLM14
CEM
1301
MOLT3
CCRF-CEM
SUP1
JURKAT
NALM6
BJAB
LCL
U266
H929
8226
A375
OV79

圖1A

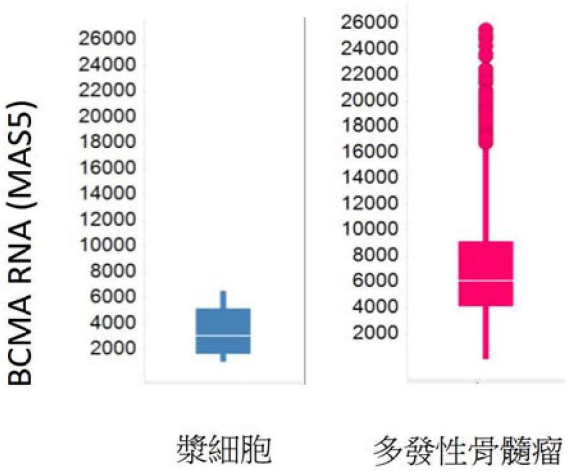

BCMA RNA (MAS5)
26000
24000
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
漿細胞
多發性骨髓瘤

圖1B

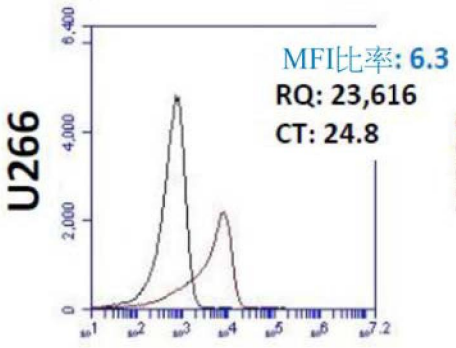


圖2A

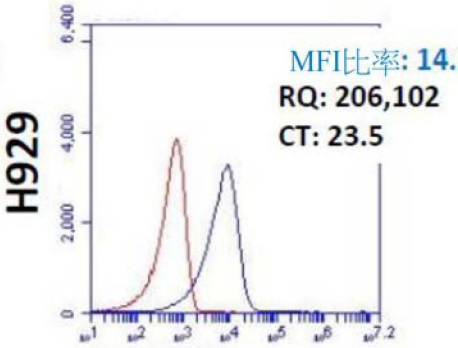


圖2B

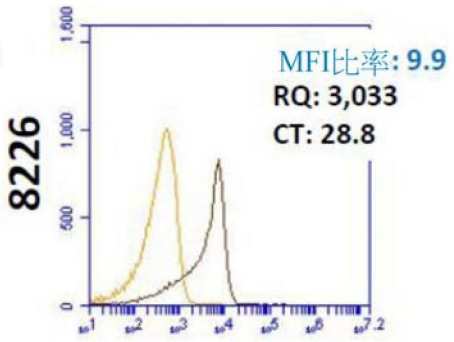


圖2C

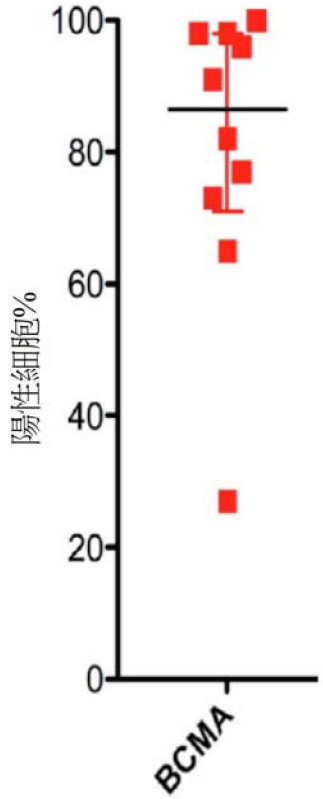


圖2D

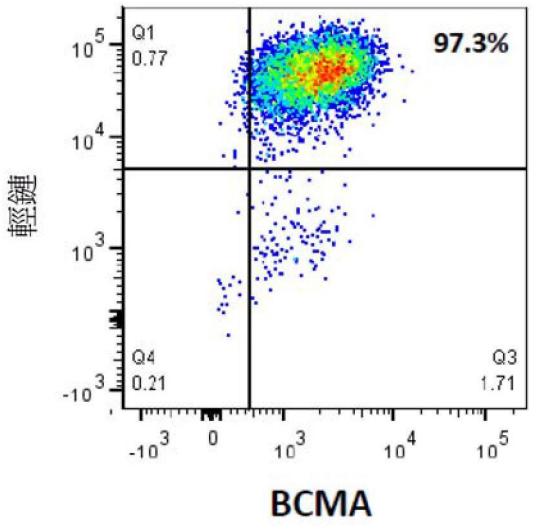


圖2E

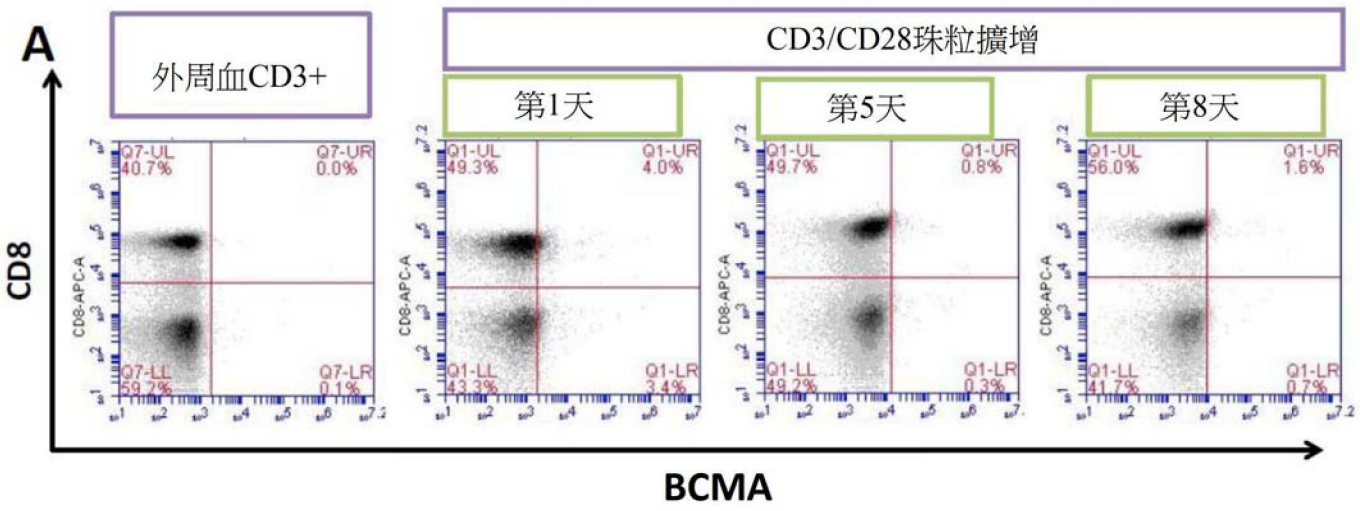

A
外周血CD3+
CD3/CD28珠粒擴增
第1天
第5天
第8天
CD8
BCMA
Q7-UL 40.7%
Q7-UR 0.0%
Q7-LL 59.7%
Q7-LR 0.1%
Q1-UL 49.3%
Q1-UR 4.0%
Q1-LL 43.3%
Q1-LR 3.4%
Q1-UL 49.7%
Q1-UR 0.8%
Q1-LL 49.2%
Q1-LR 0.3%
Q1-UL 56.0%
Q1-UR 1.6%
Q1-LL 41.7%
Q1-LR 0.7%
CD8-APC-A

圖3A

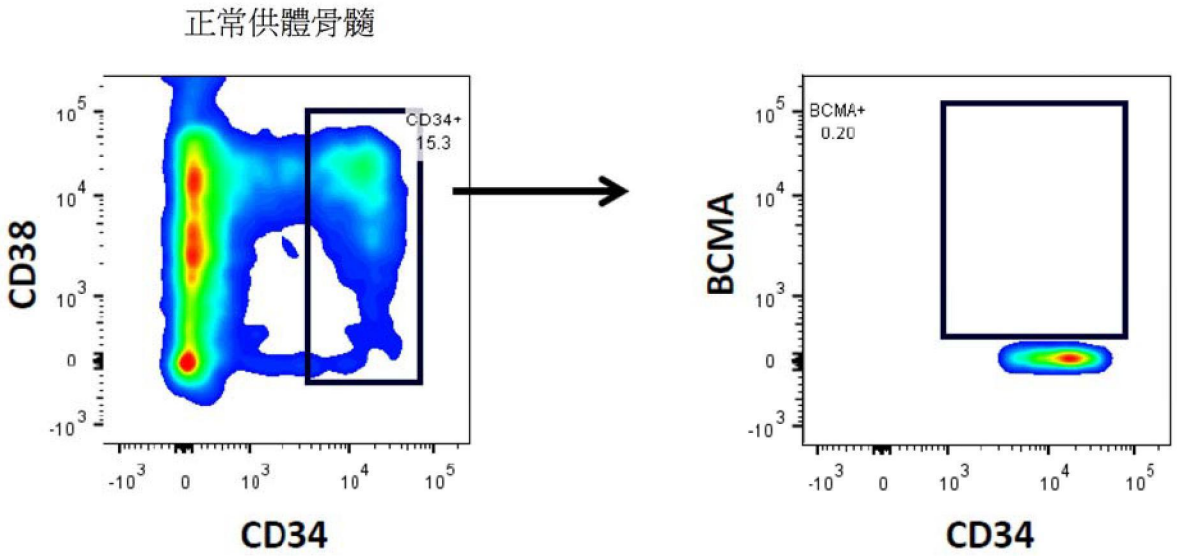

正常供體骨髓
CD38
CD34
CD34+
15.3
BCMA
CD34
BCMA+
0.20

圖3B

淋巴結

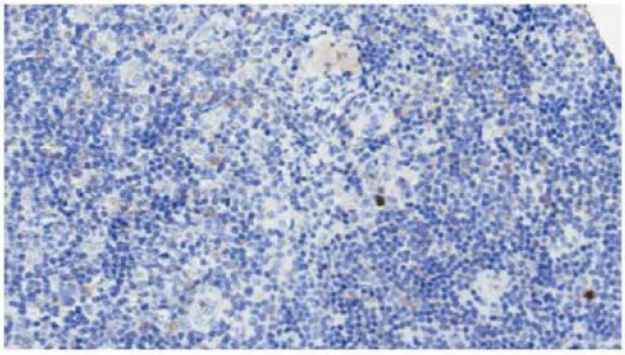


圖4A

扁桃腺

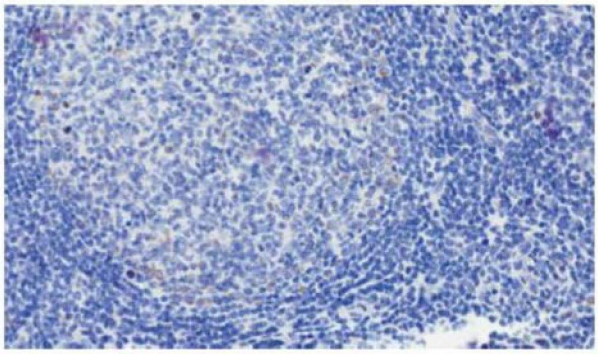


圖4B

肺

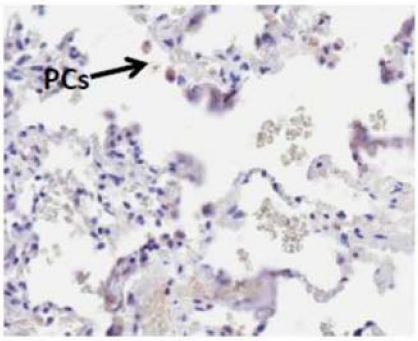


圖4C

胰臟

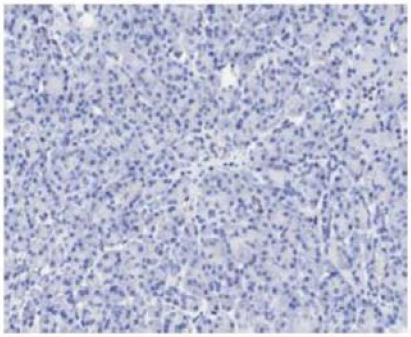


圖4D

甲狀腺

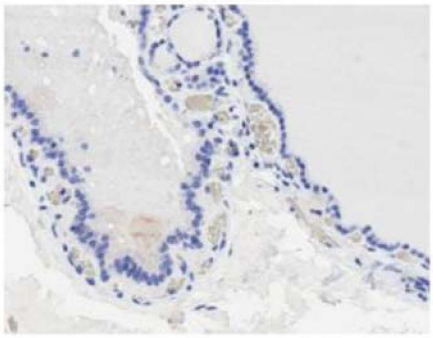
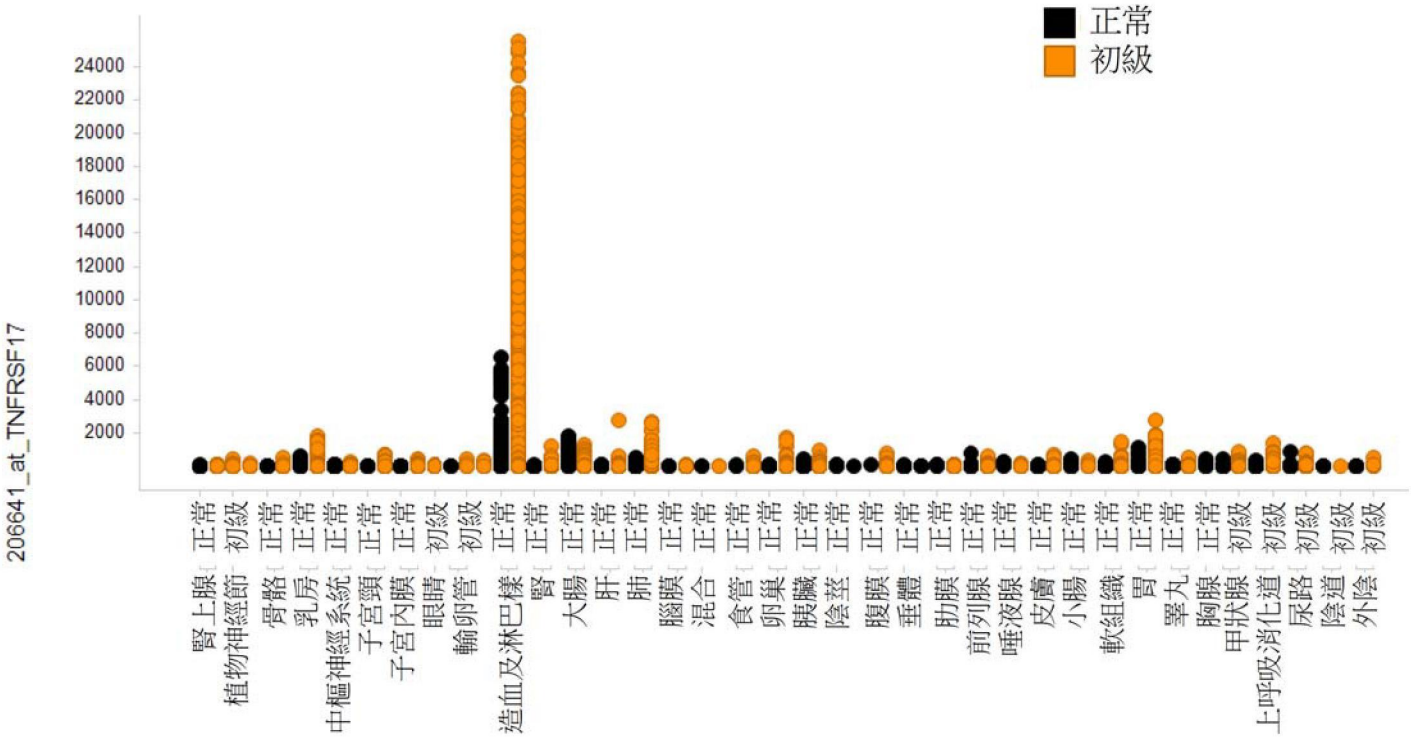


圖4E


正常
初級
206641_at_TNFRSF17
24000
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
正常 初級 正常 正常 正常 正常 正常 正常 初級 初級 正常 正常 正常 正常 正常 正常

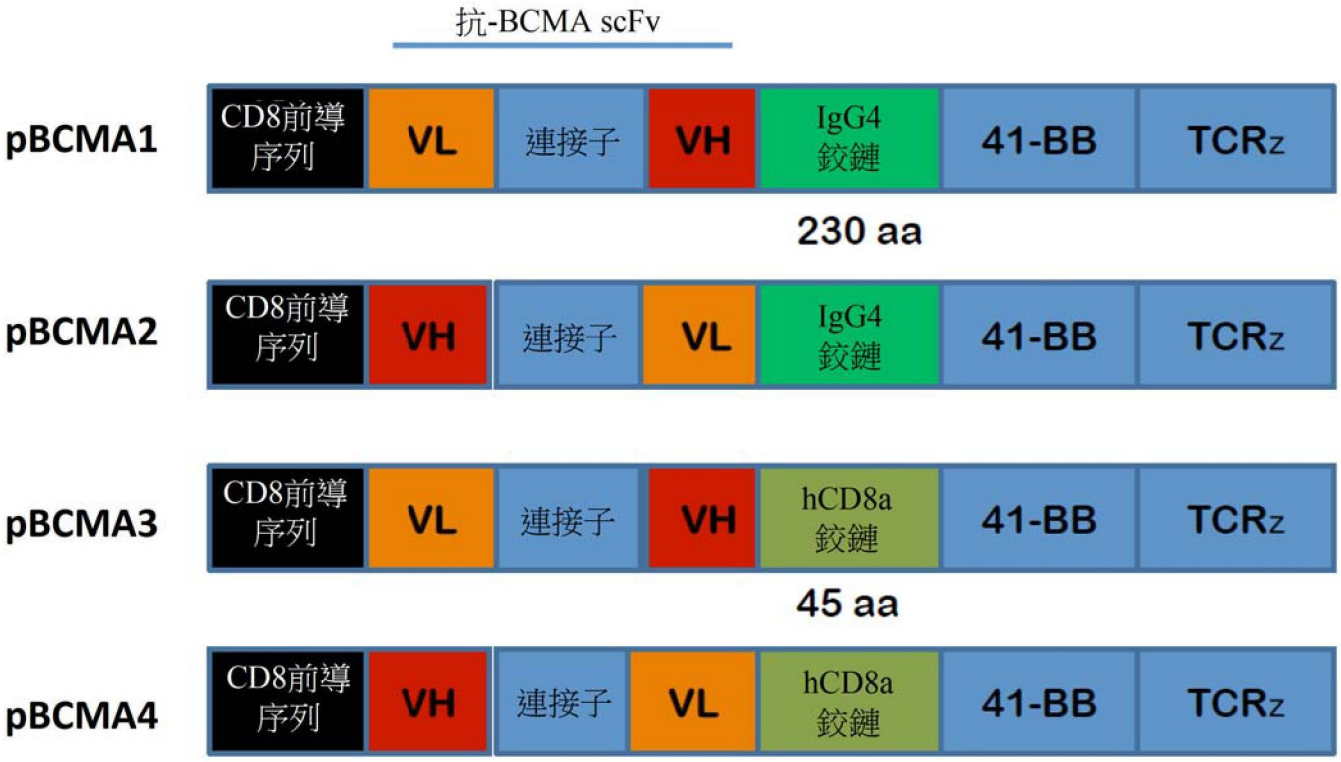
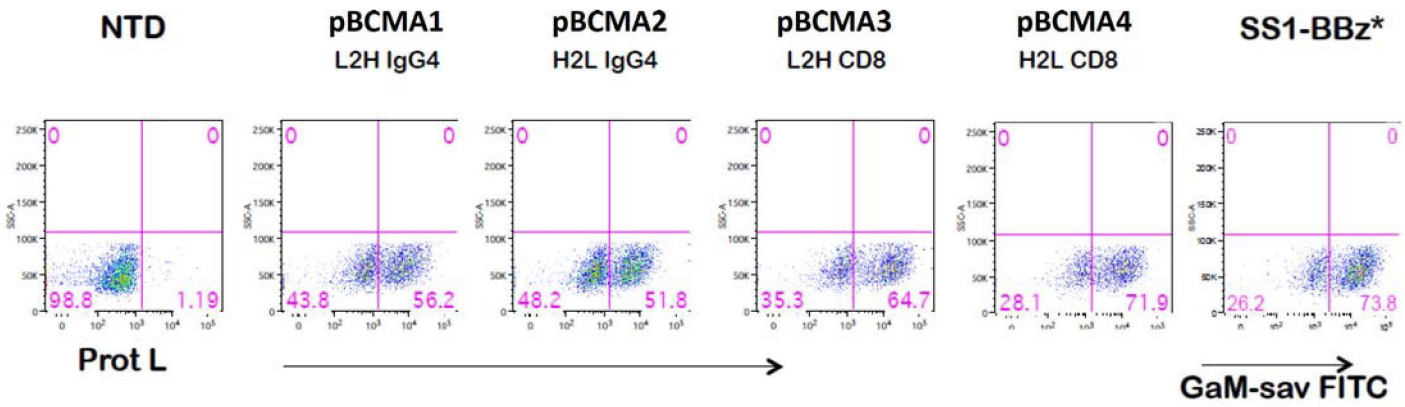

抗-BCMA scFv
pBCMA1
CD8前導序列
VL
連接子
VH
IgG4鉸鏈
41-BB
TCRz
230 aa
pBCMA2
CD8前導序列
VH
連接子
VL
IgG4鉸鏈
41-BB
TCRz
pBCMA3
CD8前導序列
VL
連接子
VH
hCD8a鉸鏈
41-BB
TCRz
45 aa
pBCMA4
CD8前導序列
VH
連接子
VL
hCD8a鉸鏈
41-BB
TCRz

圖5



3.1±1.1	50.3±4.1	44.7±4.8	53.3±5.4	64.9±5.7	86.2±6.8

圖6

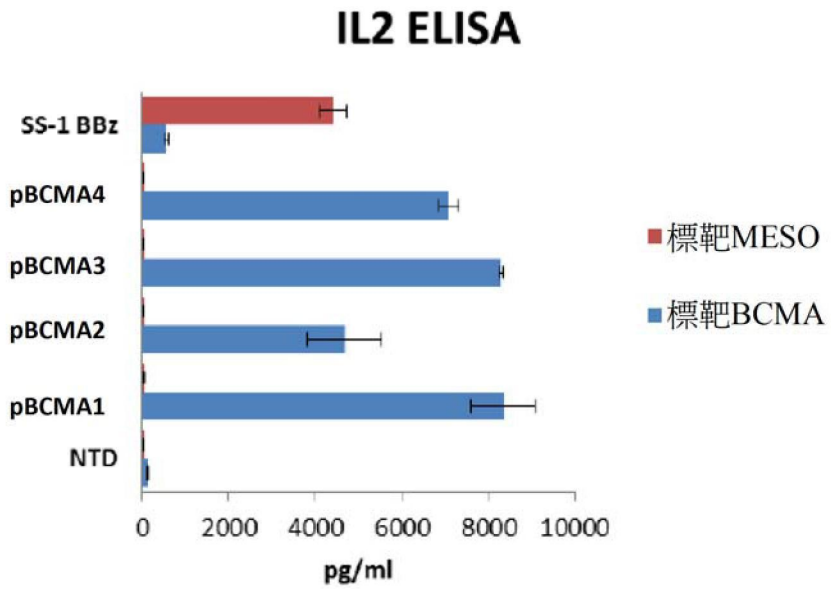

IL2 ELISA
SS-1 BBz
pBCMA4
pBCMA3
pBCMA2
pBCMA1
NTD
0
2000
4000
6000
8000
10000
pg/ml
標靶MESO
標靶BCMA

圖7A

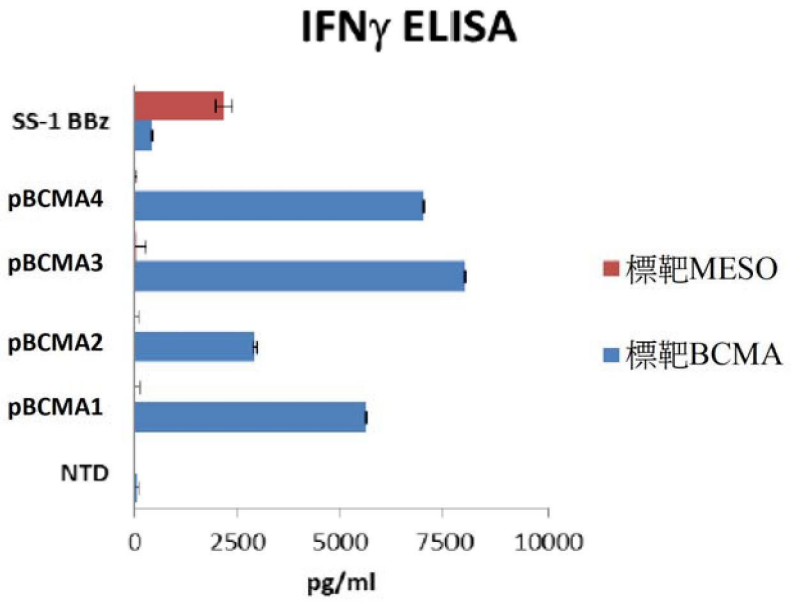

IFNγ ELISA
SS-1 BBz
pBCMA4
pBCMA3
pBCMA2
pBCMA1
NTD
0
2500
5000
7500
10000
pg/ml
標靶MESO
標靶BCMA

圖7B

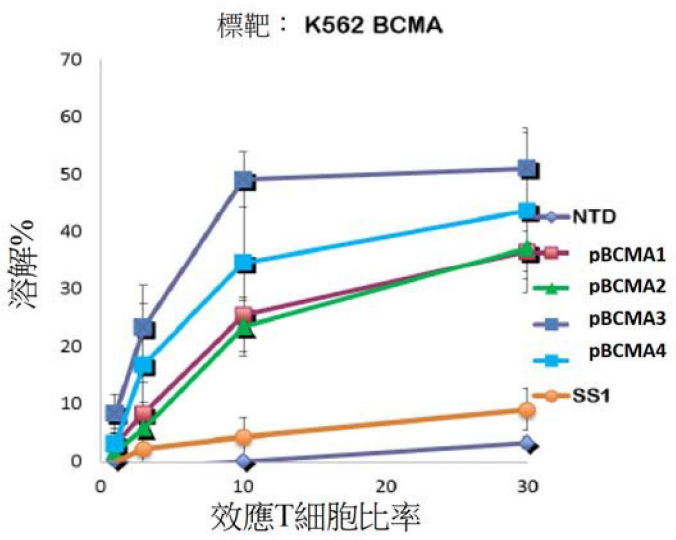


圖8A

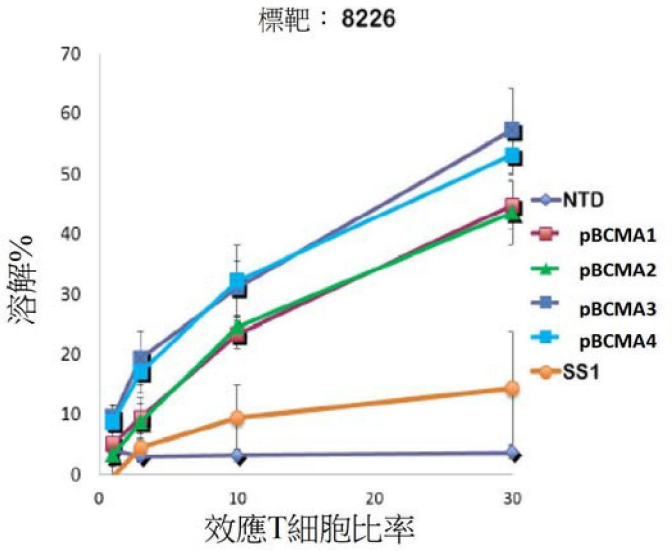


圖8B

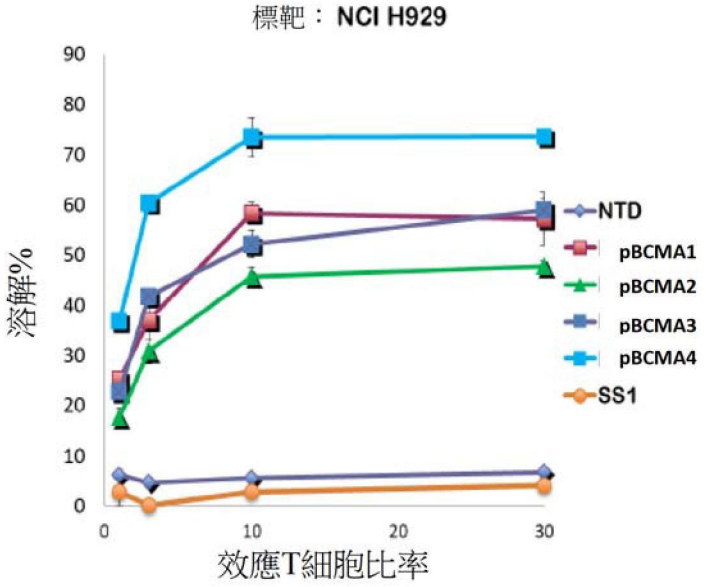


圖8C

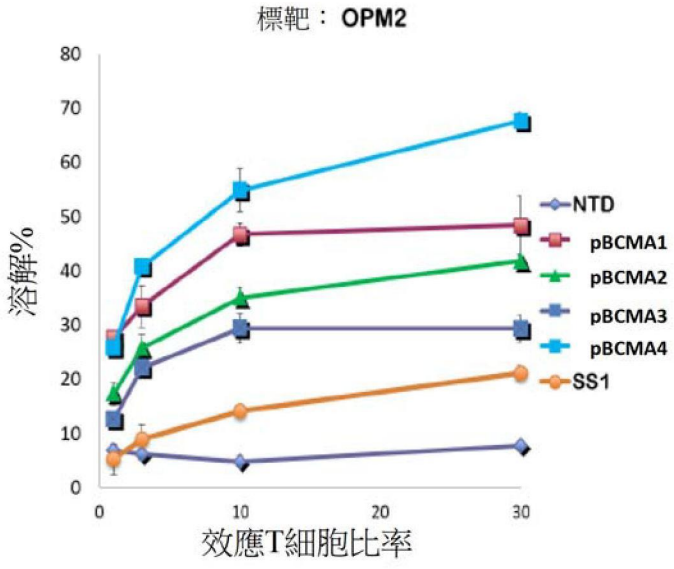


圖8D

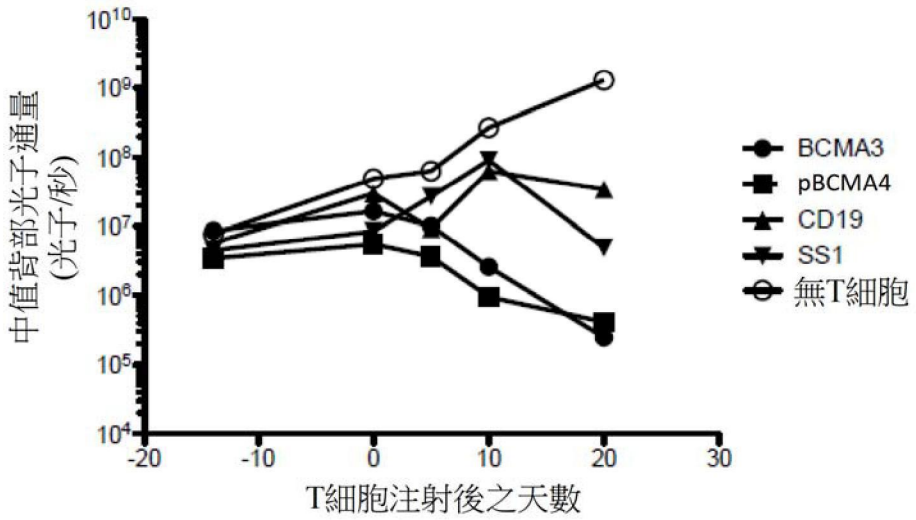

中值背部光子通量
(光子/秒)
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
-20
-10
0
10
20
30
T細胞注射後之天數
BCMA3
pBCMA4
CD19
SS1
無T細胞

圖9A

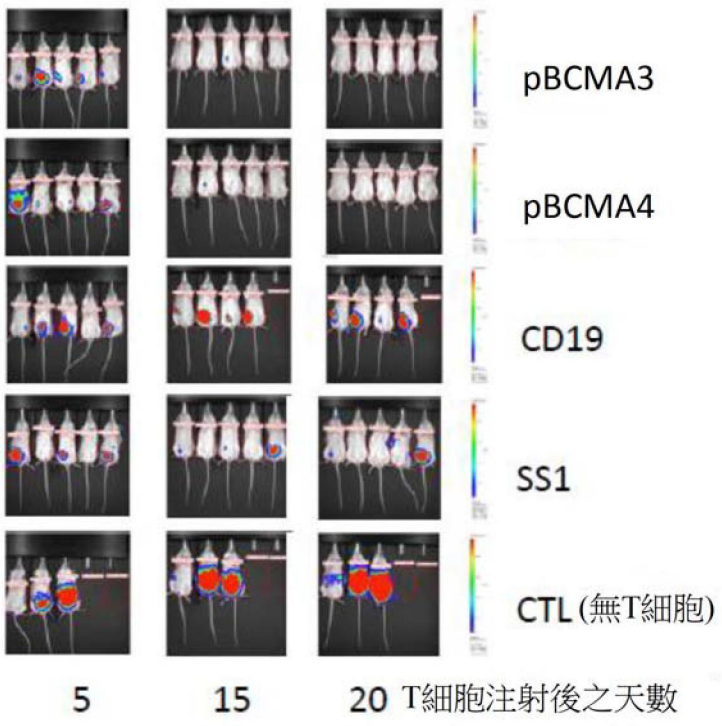

pBCMA3
pBCMA4
CD19
SS1
CTL (無T細胞)
5
15
20
T細胞注射後之天數

圖9B

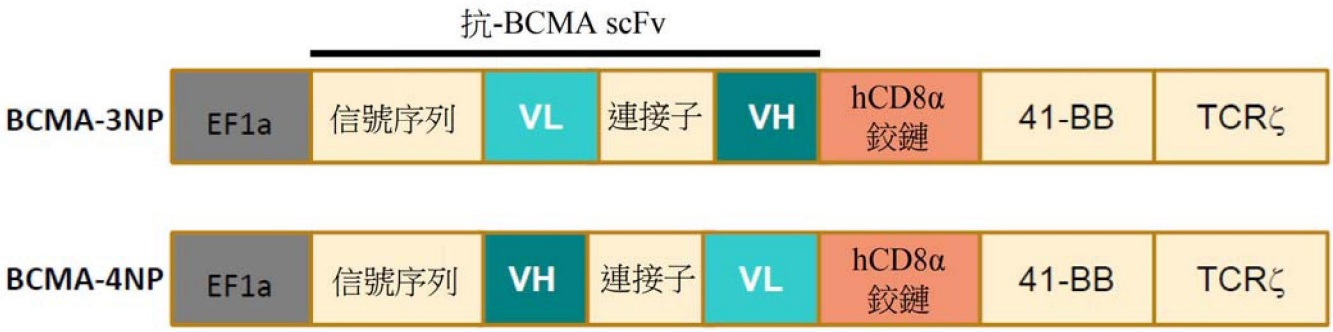

抗-BCMA scFv
BCMA-3NP
EF1a
信號序列
VL
連接子
VH
hCD8α
鉸鏈
41-BB
TCRζ
BCMA-4NP
EF1a
信號序列
VH
連接子
VL
hCD8α
鉸鏈
41-BB
TCRζ

圖10A

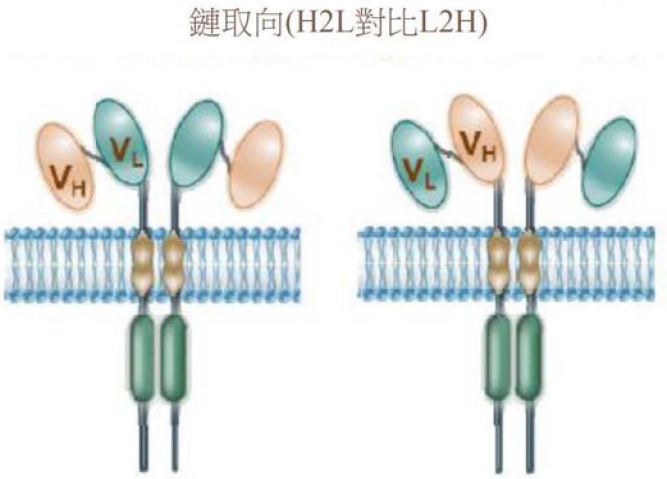

鏈取向(H2L對比L2H)
VH
VL
VL
VH

圖10B

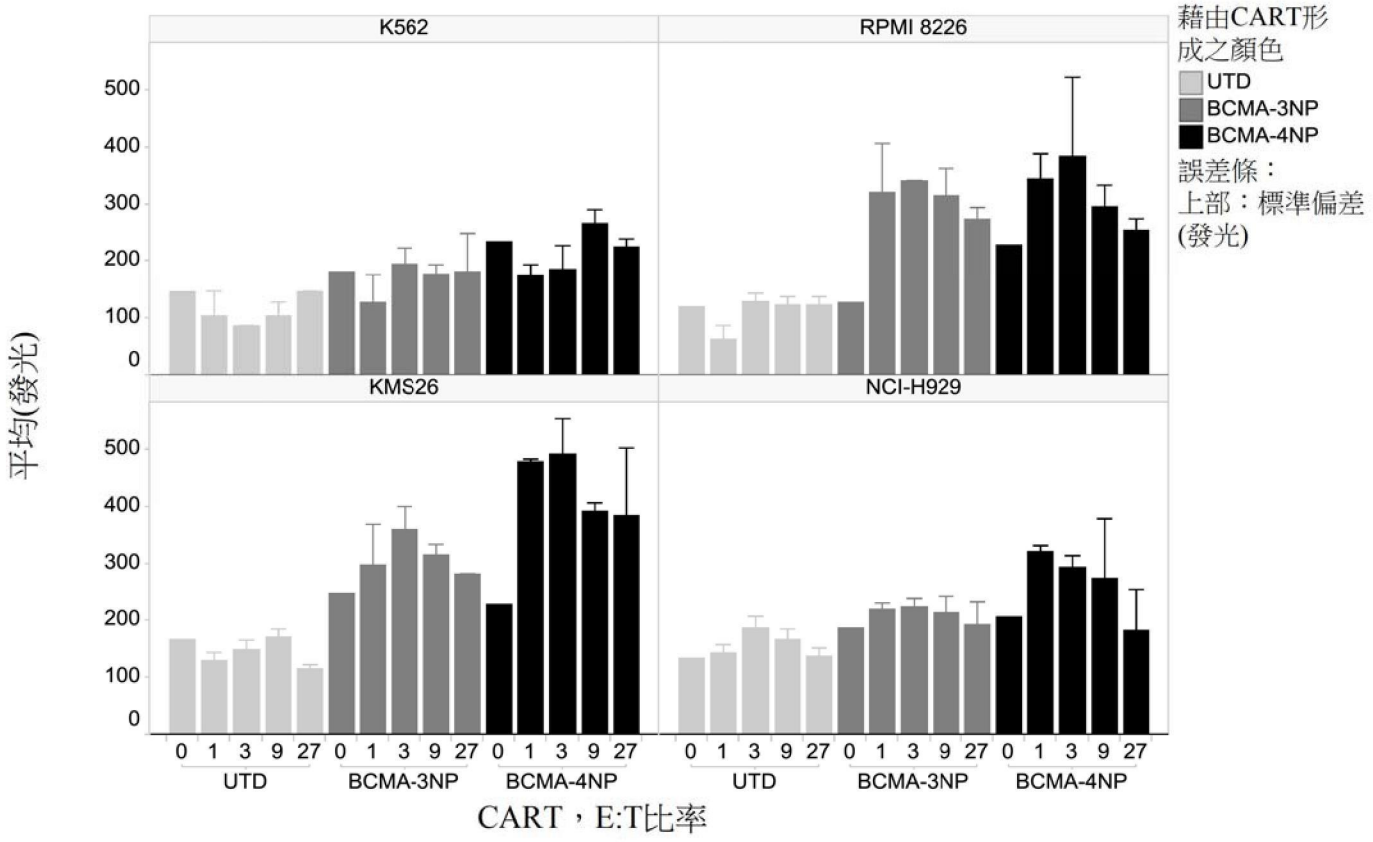

K562
RPMI 8226
KMS26
NCI-H929
平均(發光)
0
100
200
300
400
500
0 1 3 9 27
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
CART，E:T比率
藉由CART形成之顏色
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
誤差條：
上部：標準偏差
(發光)

圖11

第1天：轉導前

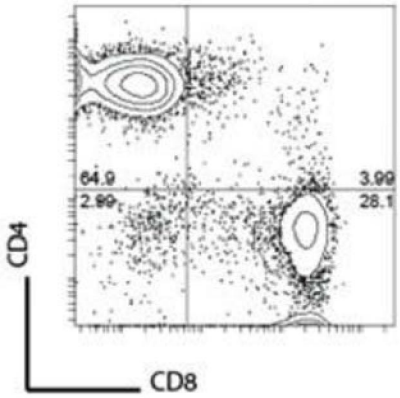
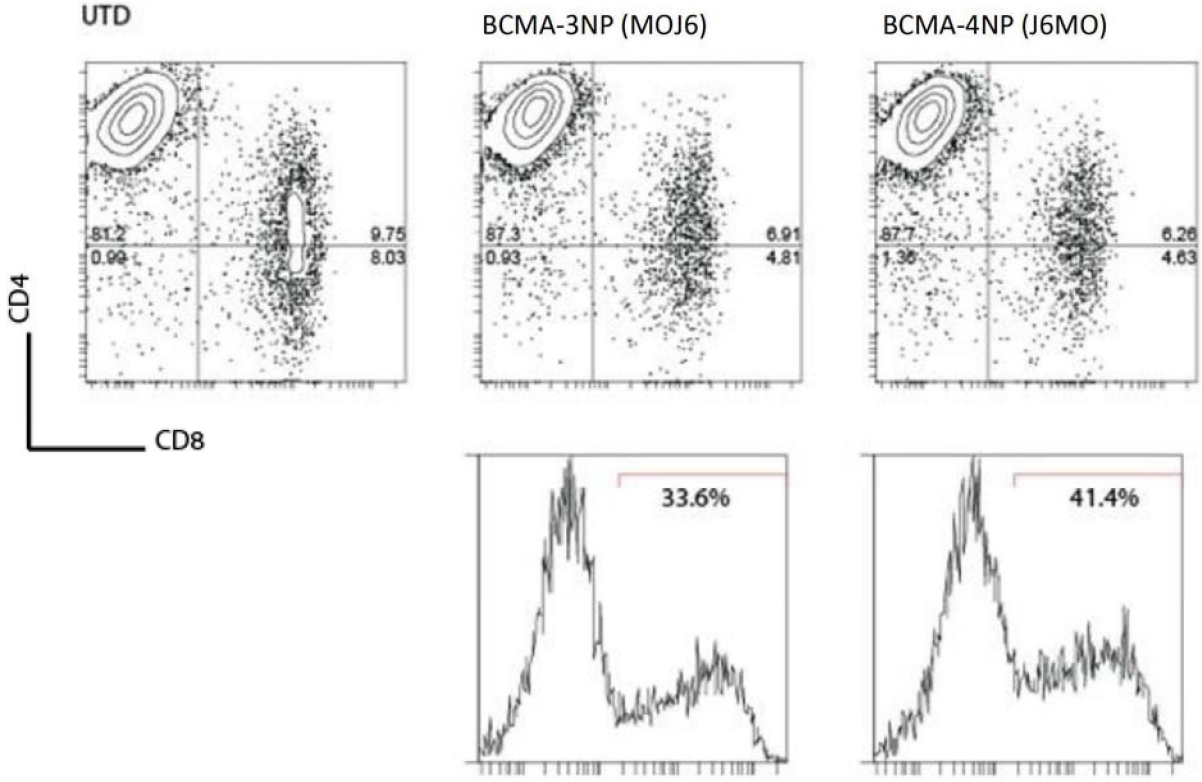


圖12

第10天：轉導後



CART轉導效率
BCMA-Fc偵測

圖13

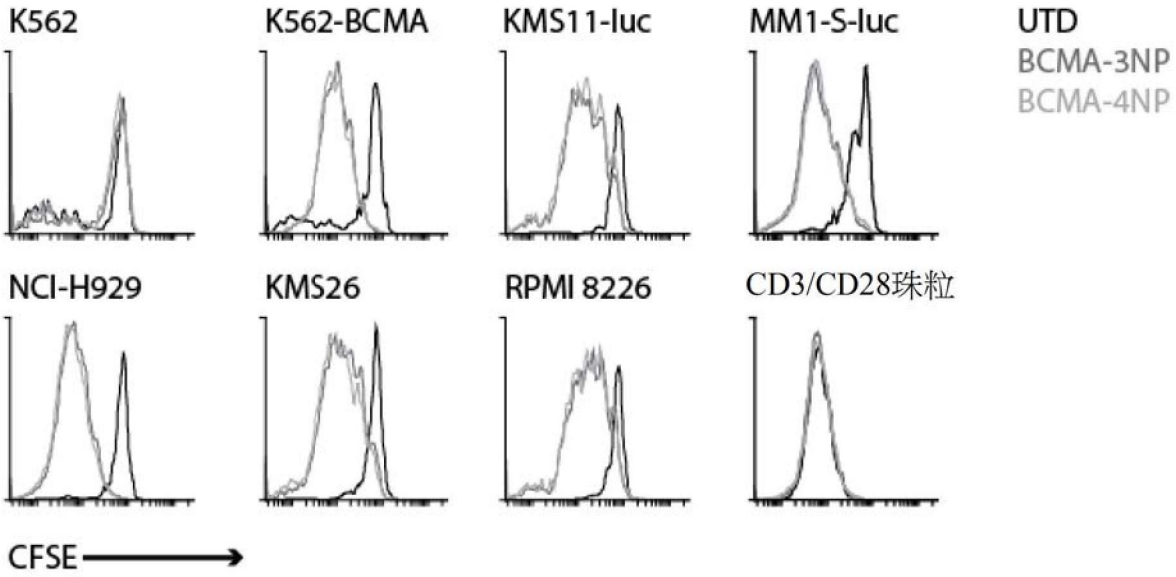

K562
K562-BCMA
KMS11-luc
MM1-S-luc
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
NCI-H929
KMS26
RPMI 8226
CD3/CD28珠粒
CFSE

圖14

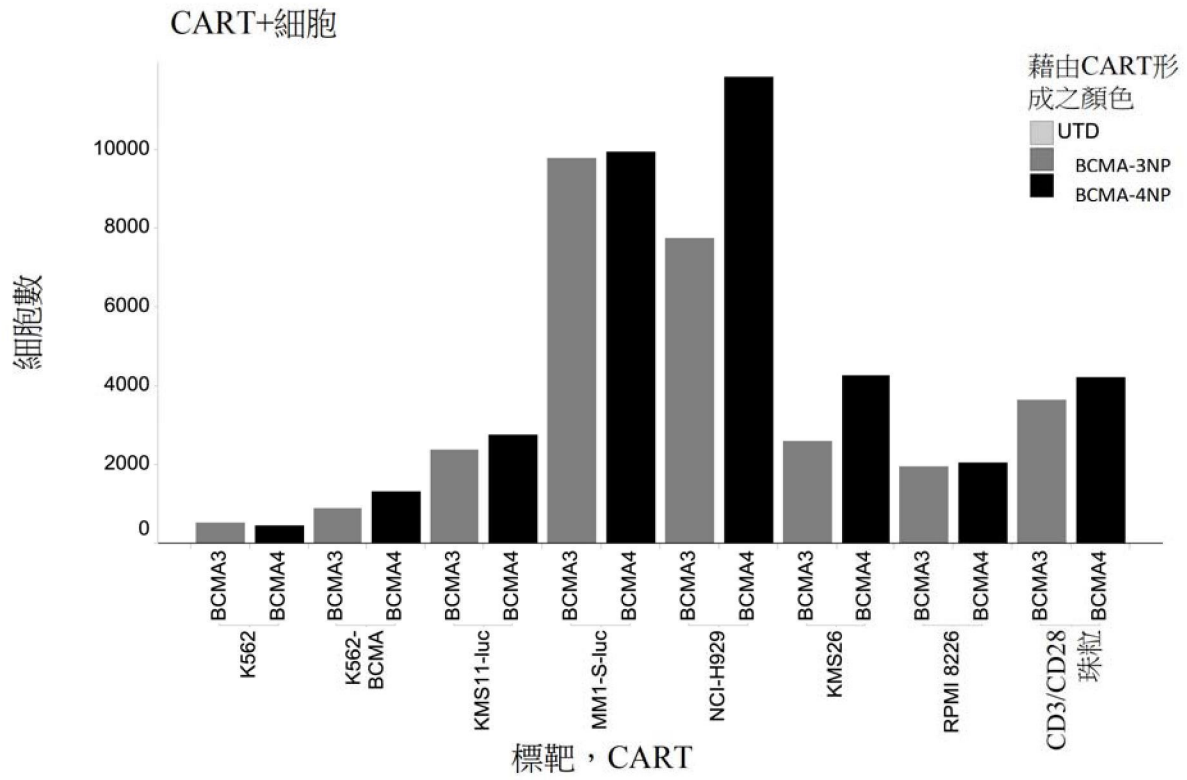

CART+細胞
藉由CART形成之顏色
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
細胞數
0
2000
4000
6000
8000
10000
BCMA3
BCMA4
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
MM1-S-luc
NCI-H929
KMS26
RPMI 8226
CD3/CD28珠粒
標靶，CART

圖15A

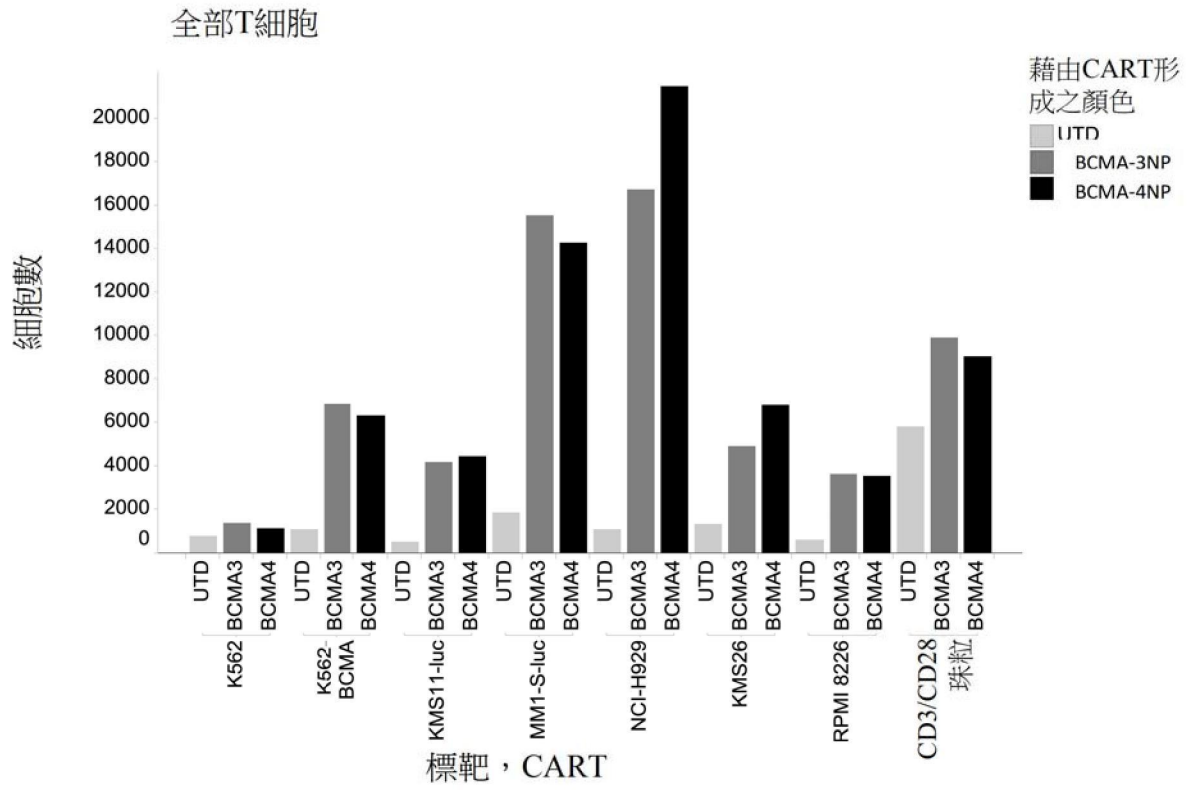

全部T細胞
藉由CART形成之顏色
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
細胞數
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
20000
UTD
BCMA3
BCMA4
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
MM1-S-luc
NCI-H929
KMS26
RPMI 8226
CD3/CD28珠粒
標靶，CART

圖15B

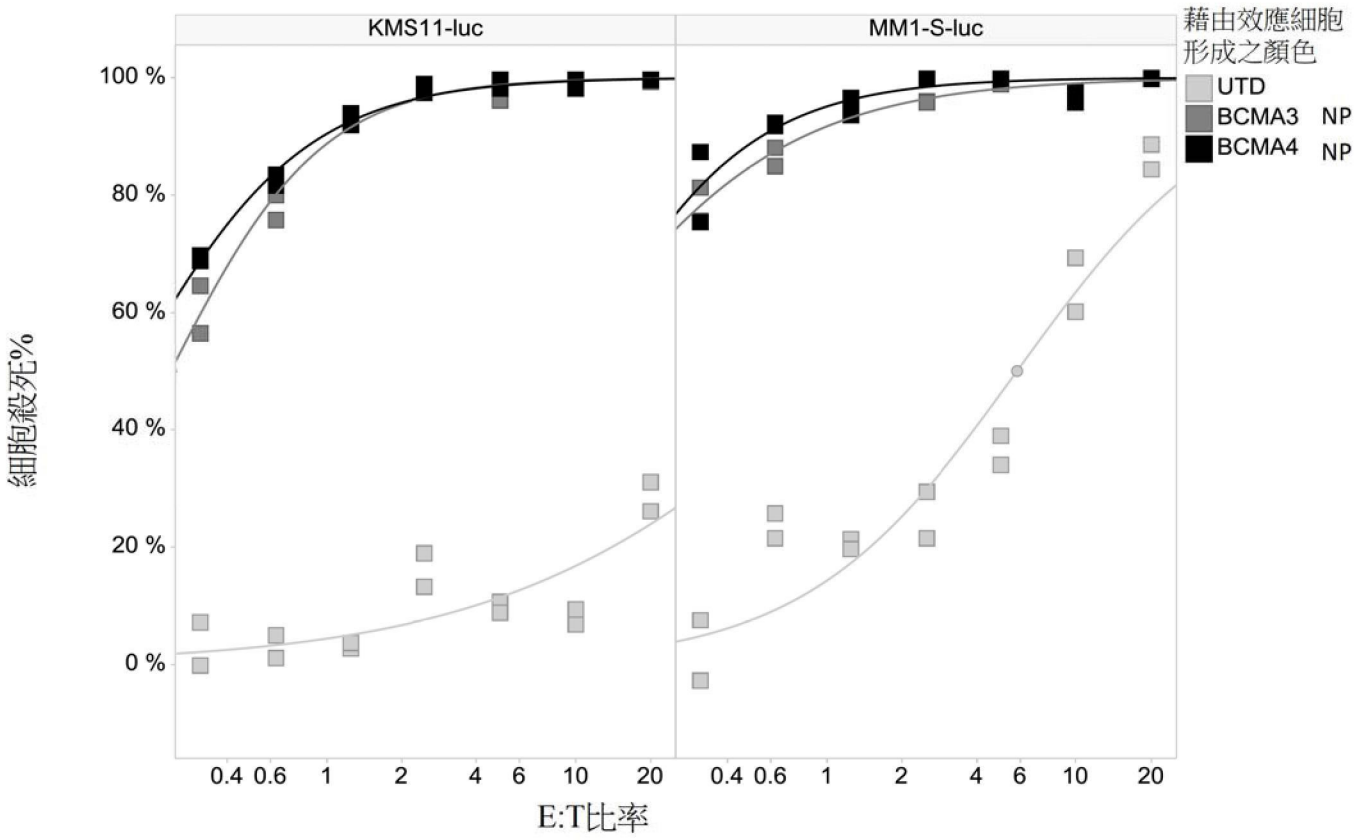

KMS11-luc
MM1-S-luc
藉由效應細胞形成之顏色
UTD
BCMA3 NP
BCMA4 NP
細胞殺死%
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
0.4 0.6 1 2 4 6 10 20
E:T比率

圖16

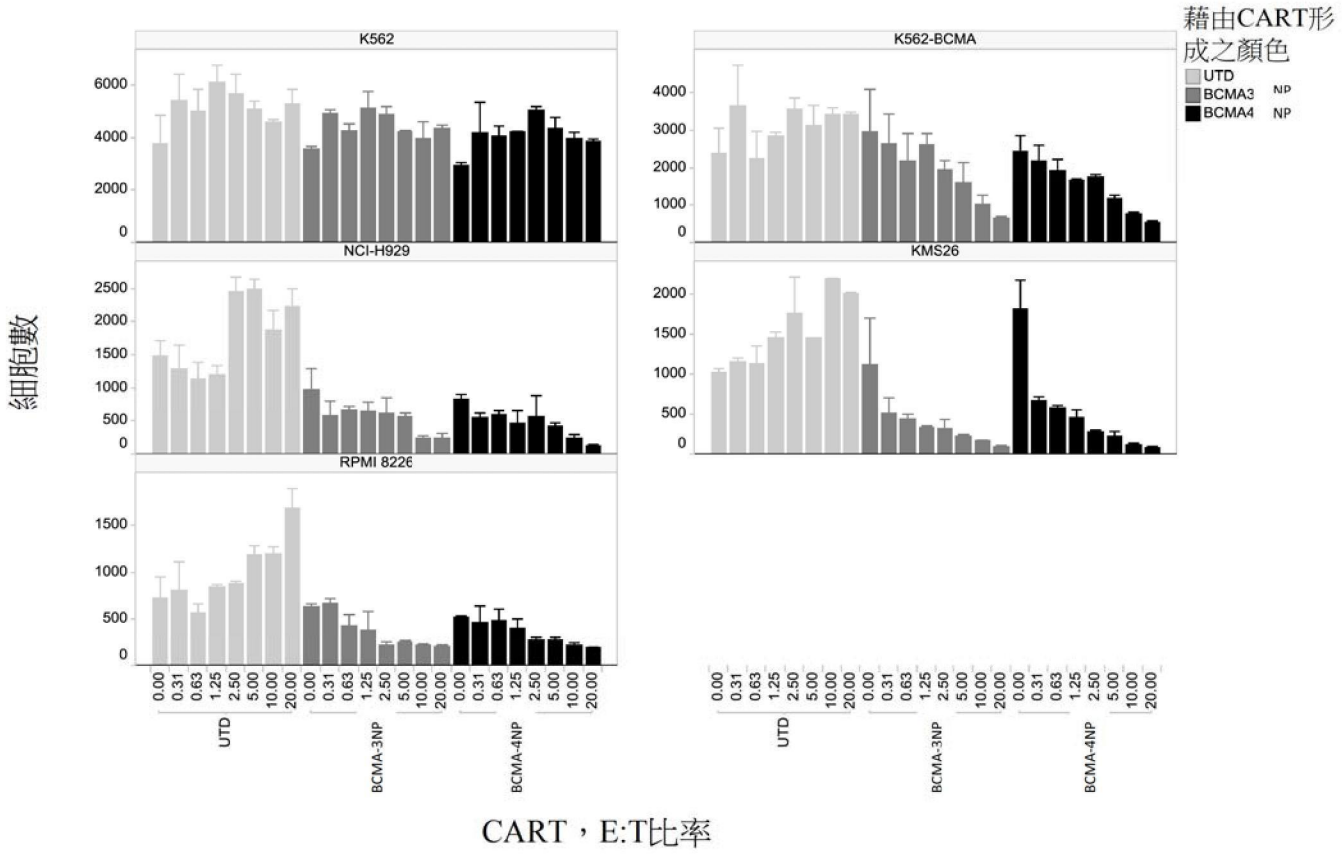

藉由CART形成之顏色
UTD
BCMA3 NP
BCMA4 NP
K562
K562-BCMA
NCI-H929
KMS26
RPMI 8226
細胞數
UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
CART，E:T比率

圖17

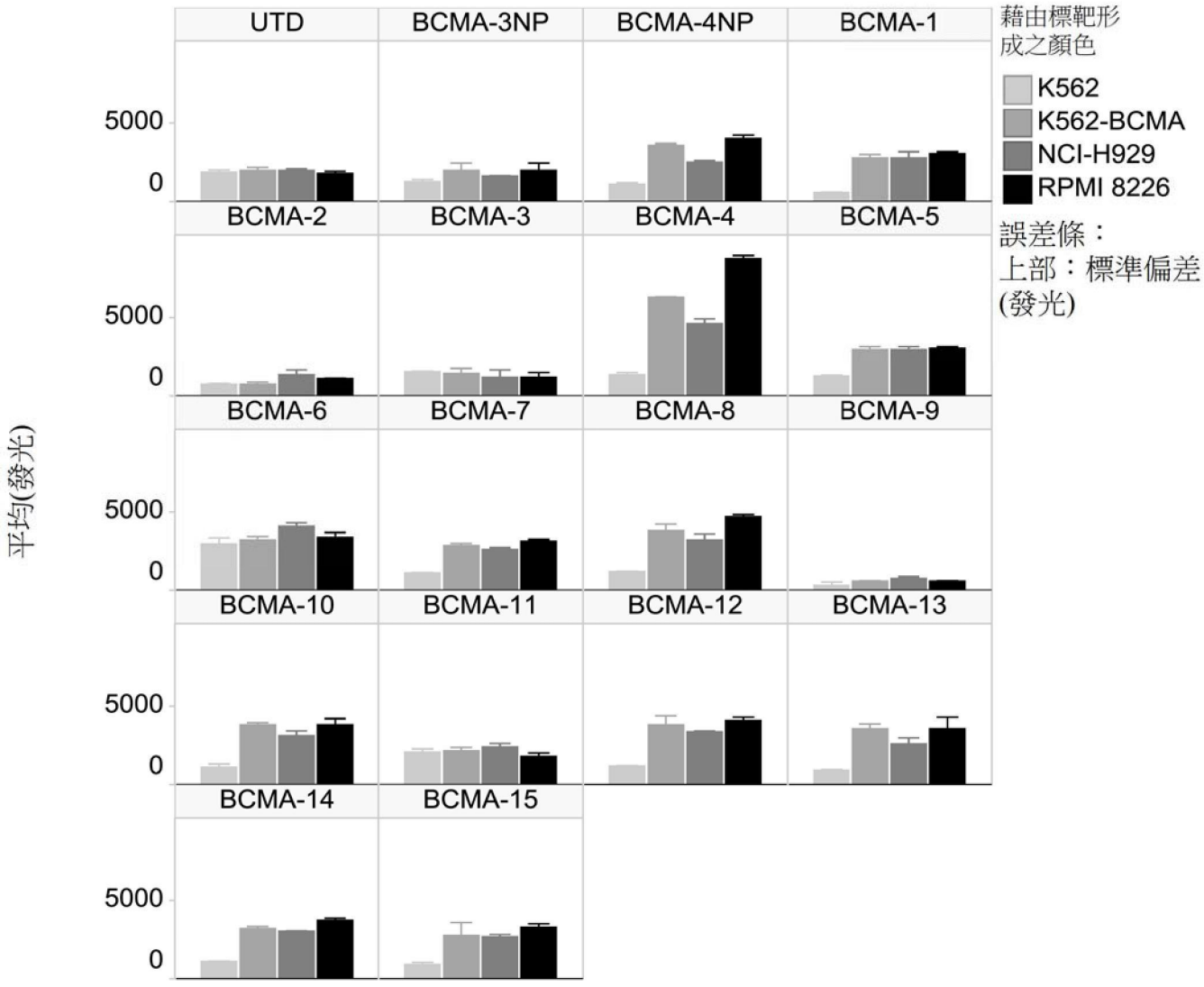

UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-2
BCMA-3
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-11
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
5000
0
平均(發光)
藉由標靶形成之顏色
K562
K562-BCMA
NCI-H929
RPMI 8226
誤差條：
上部：標準偏差
(發光)

圖18

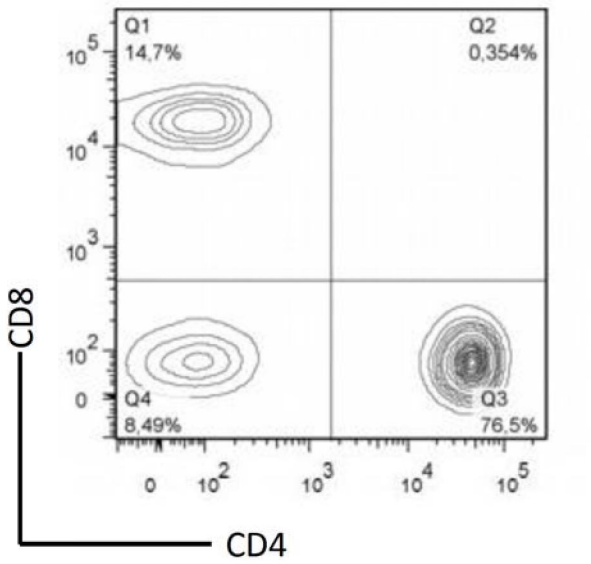


圖19

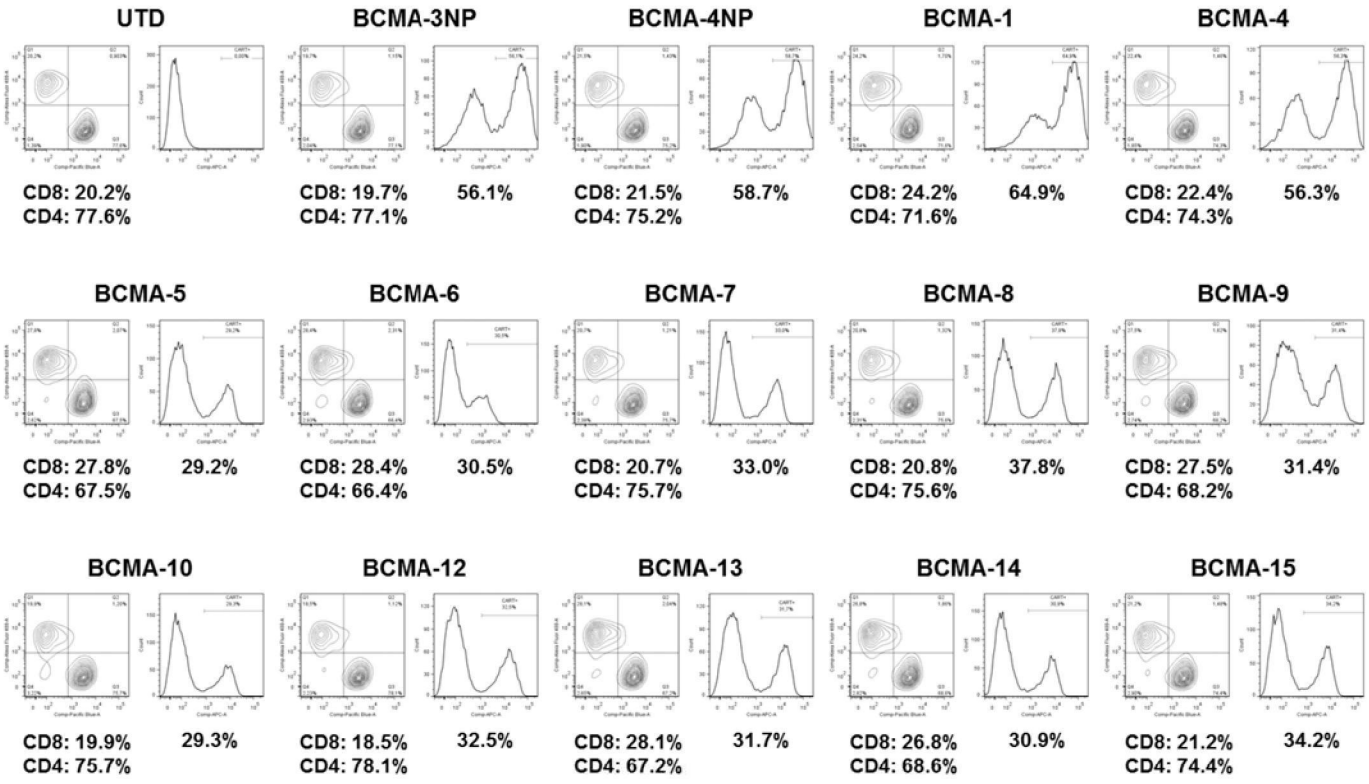

UTD
CD8: 20.2%
CD4: 77.6%
BCMA-3NP
CD8: 19.7%
CD4: 77.1%
56.1%
BCMA-4NP
CD8: 21.5%
CD4: 75.2%
58.7%
BCMA-1
CD8: 24.2%
CD4: 71.6%
64.9%
BCMA-4
CD8: 22.4%
CD4: 74.3%
56.3%
BCMA-5
CD8: 27.8%
CD4: 67.5%
29.2%
BCMA-6
CD8: 28.4%
CD4: 66.4%
30.5%
BCMA-7
CD8: 20.7%
CD4: 75.7%
33.0%
BCMA-8
CD8: 20.8%
CD4: 75.6%
37.8%
BCMA-9
CD8: 27.5%
CD4: 68.2%
31.4%
BCMA-10
CD8: 19.9%
CD4: 75.7%
29.3%
BCMA-12
CD8: 18.5%
CD4: 78.1%
32.5%
BCMA-13
CD8: 28.1%
CD4: 67.2%
31.7%
BCMA-14
CD8: 26.8%
CD4: 68.6%
30.9%
BCMA-15
CD8: 21.2%
CD4: 74.4%
34.2%

圖20

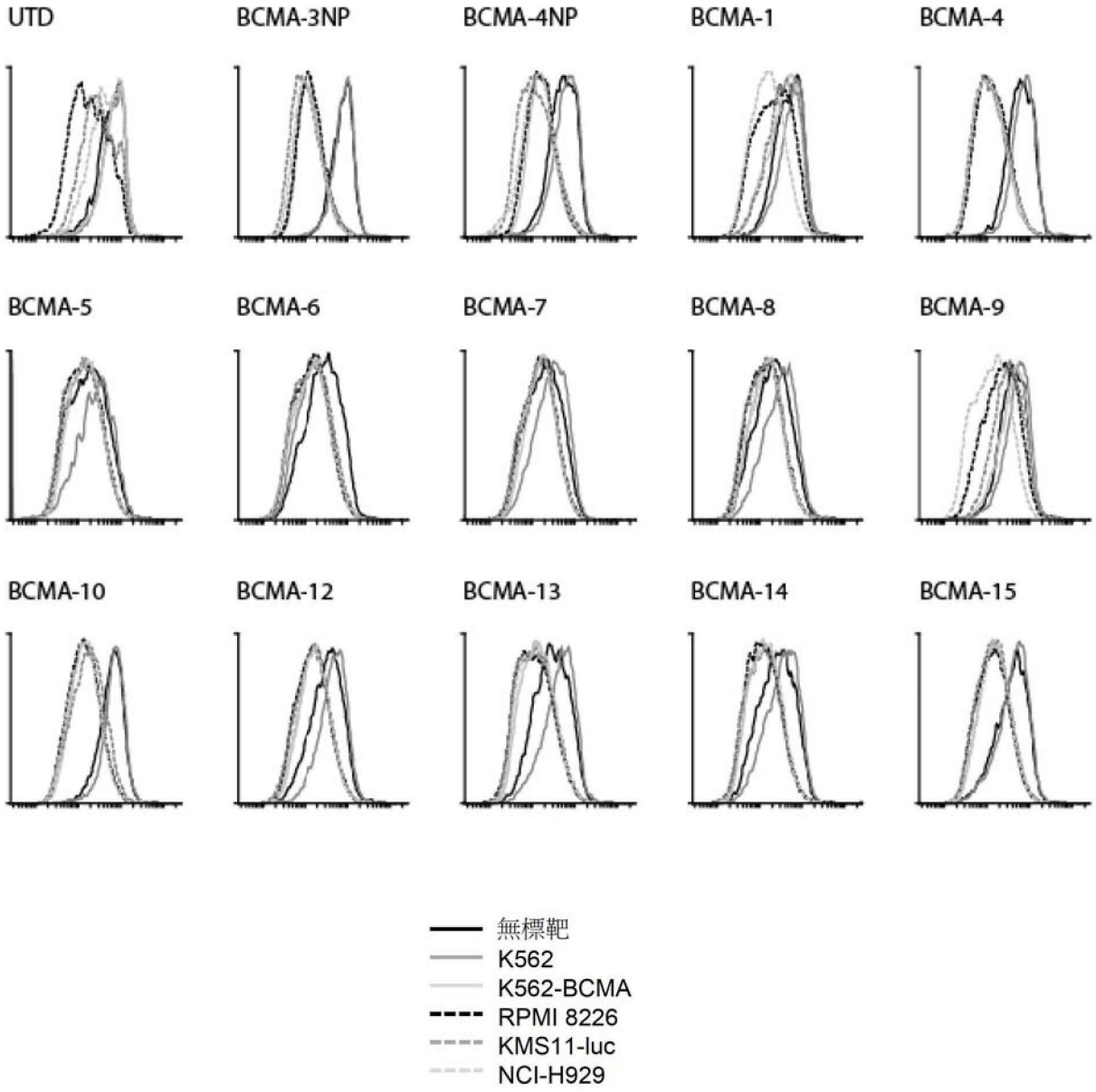

UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
無標靶
K562
K562-BCMA
RPMI 8226
KMS11-luc
NCI-H929

圖21

CD3+細胞

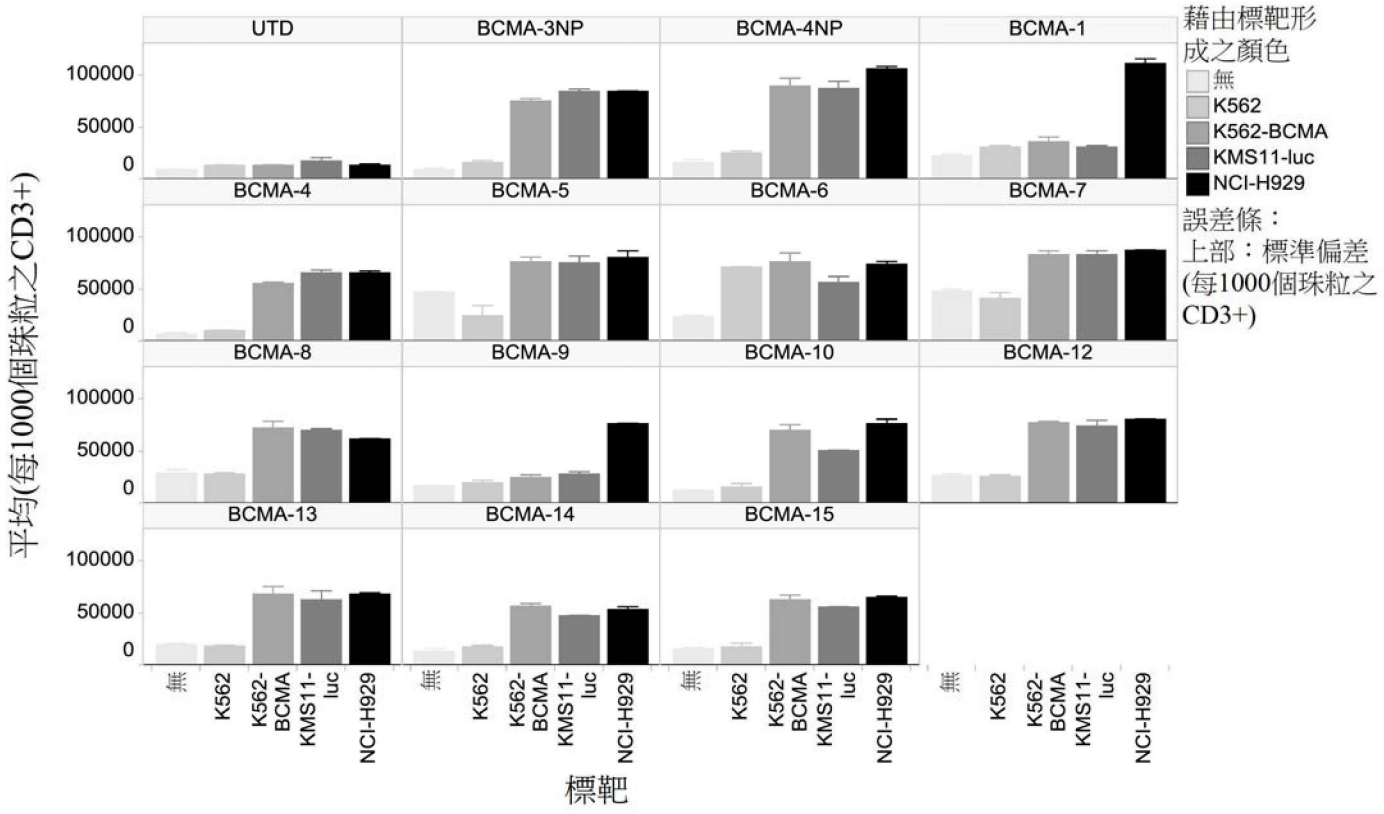

UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
100000
50000
0
平均(每1000個珠粒之CD3+)
無
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
NCI-H929
標靶
藉由標靶形成之顏色
誤差條：
上部：標準偏差
(每1000個珠粒之CD3+)

圖22A

CD4+細胞

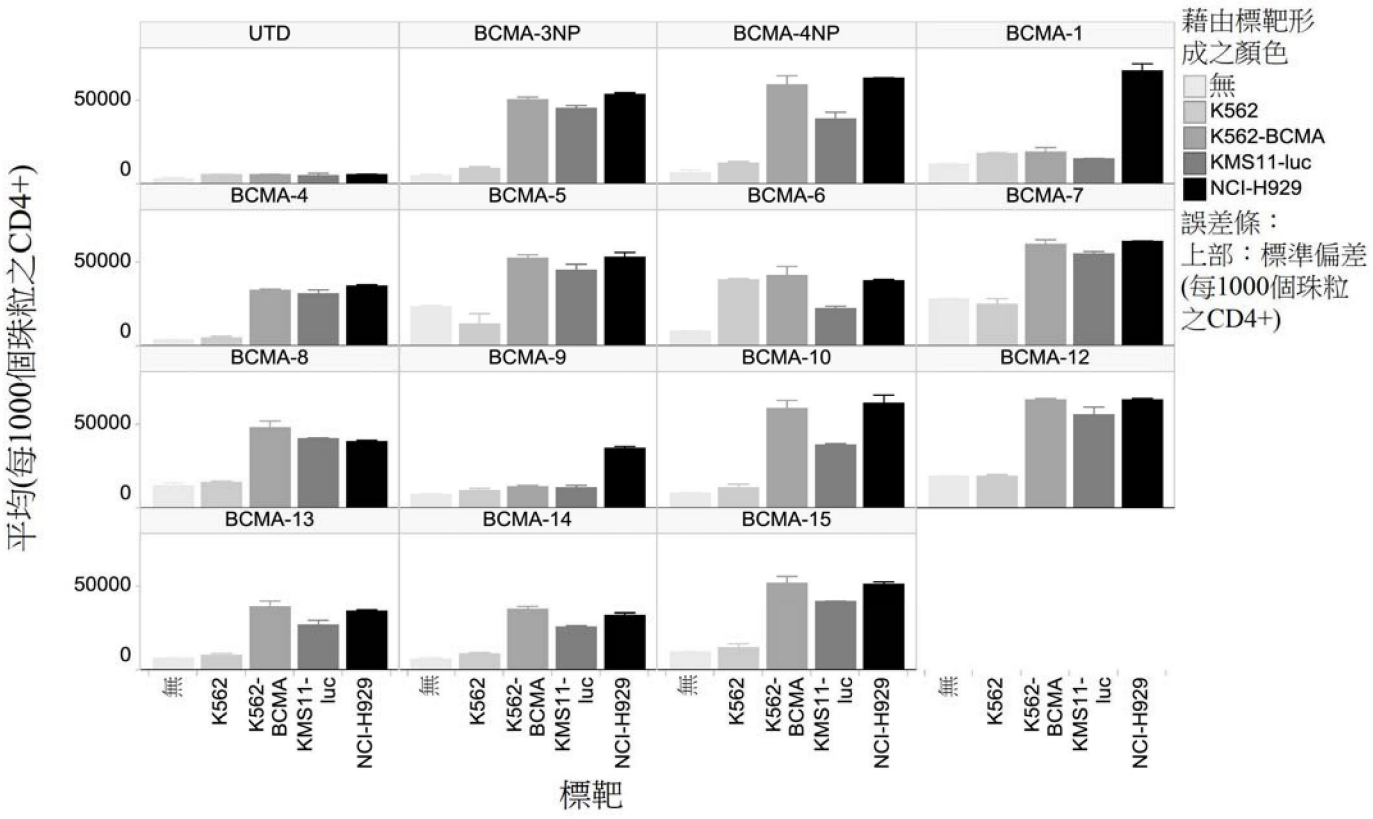

UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
50000
0
平均(每1000個珠粒之CD4+)
無
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
NCI-H929
標靶
藉由標靶形成之顏色
無
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
NCI-H929
誤差條：
上部：標準偏差
(每1000個珠粒之CD4+)

圖22B

CD8+細胞

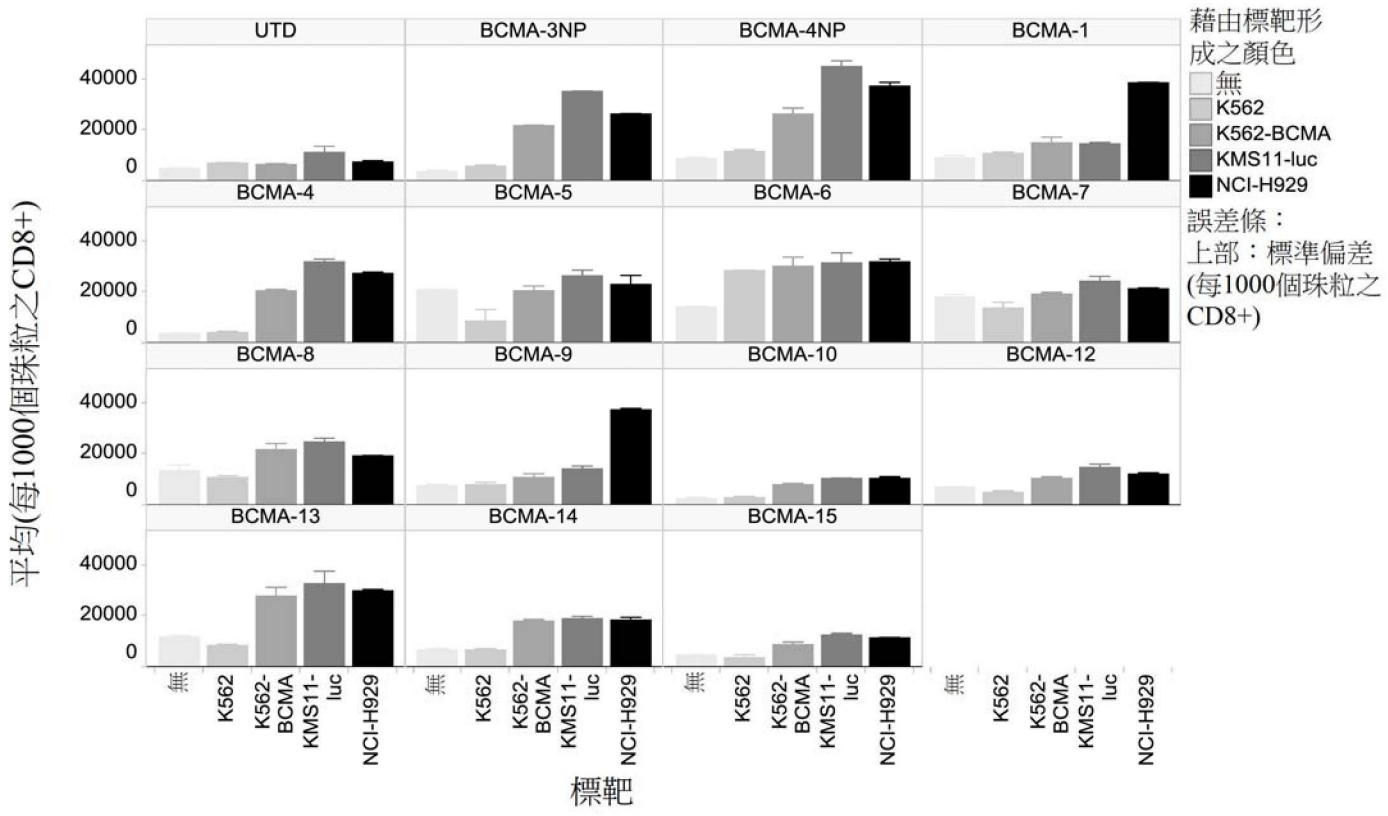

UTD
BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
40000
20000
0
平均(每1000個珠粒之CD8+)
無
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
NCI-H929
標靶
藉由標靶形成之顏色
無
K562
K562-BCMA
KMS11-luc
NCI-H929
誤差條：
上部：標準偏差
(每1000個珠粒之CD8+)

圖22C

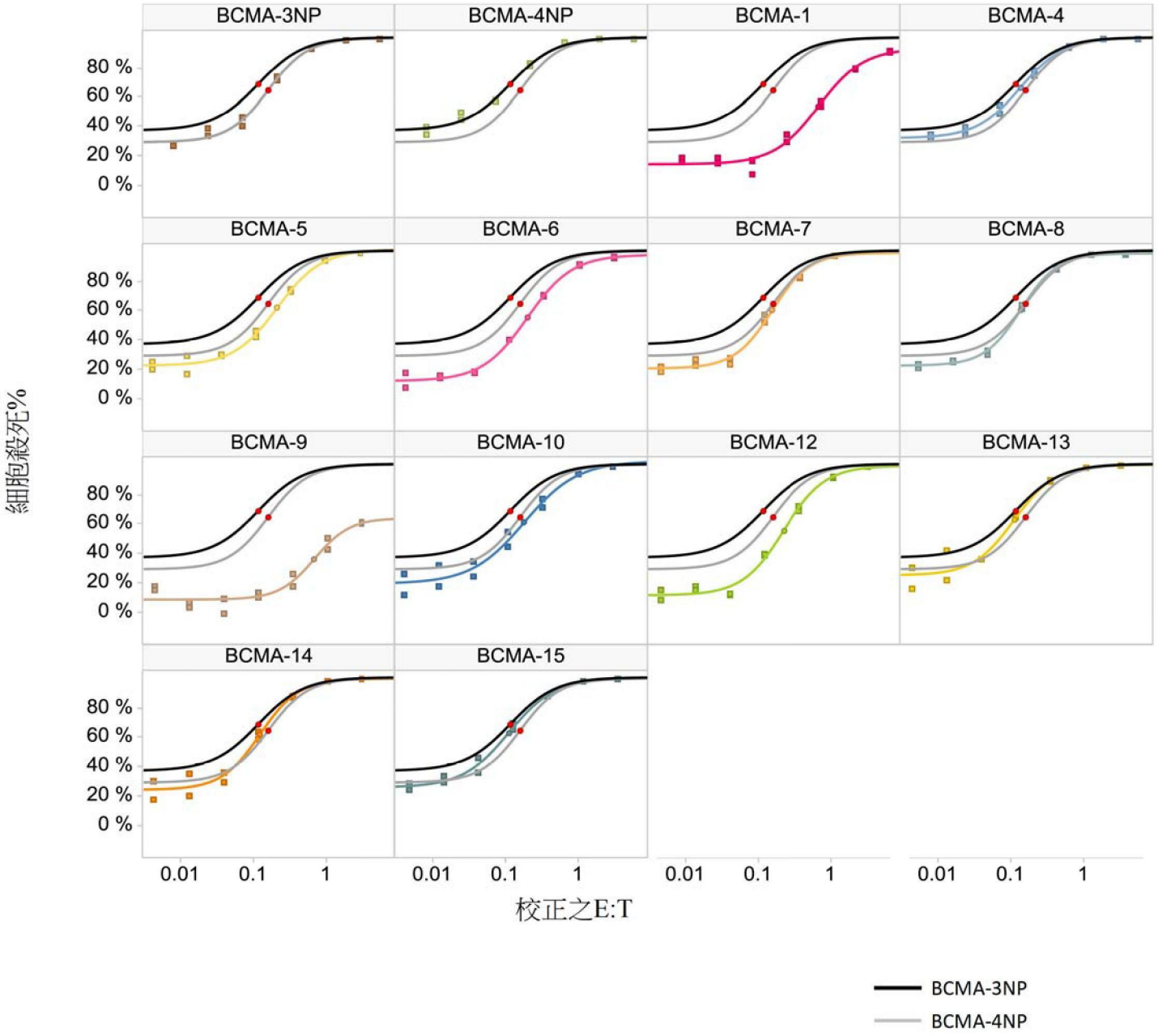

BCMA-3NP
BCMA-4NP
BCMA-1
BCMA-4
BCMA-5
BCMA-6
BCMA-7
BCMA-8
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-12
BCMA-13
BCMA-14
BCMA-15
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
0.01
0.1
1
細胞殺死%
校正之E:T
BCMA-3NP
BCMA-4NP

圖23A

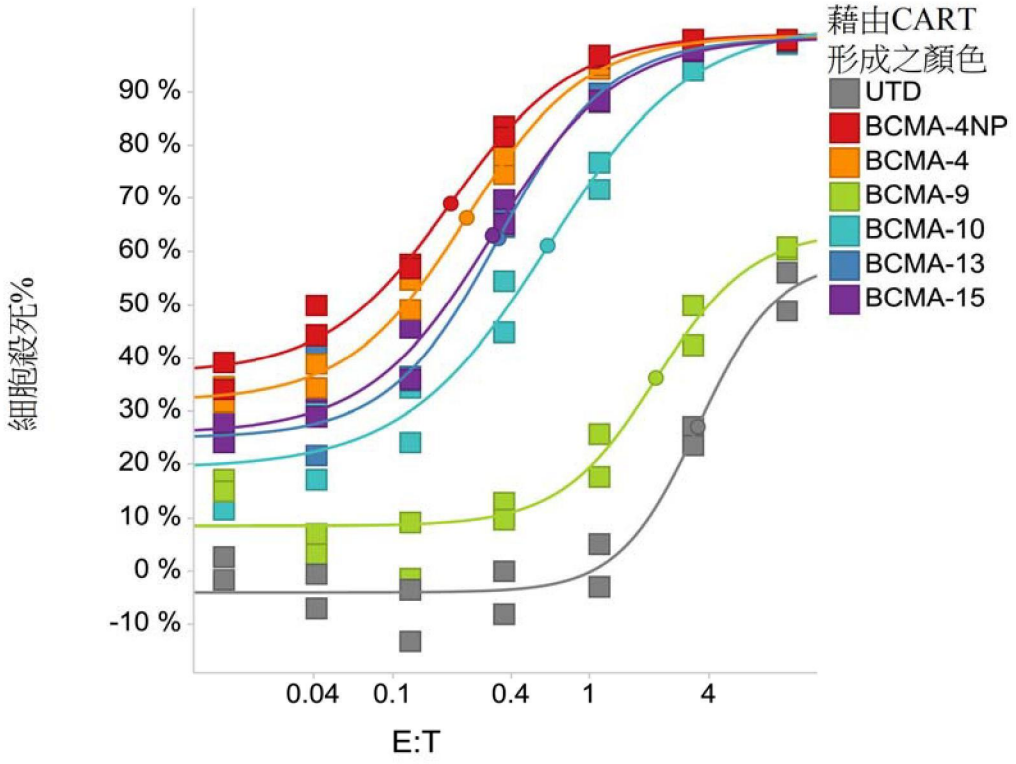

藉由CART
形成之顏色
UTD
BCMA-4NP
BCMA-4
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15
細胞殺死%
90 %
80 %
70 %
60 %
50 %
40 %
30 %
20 %
10 %
0 %
-10 %
0.04
0.1
0.4
1
4
E:T

圖23B

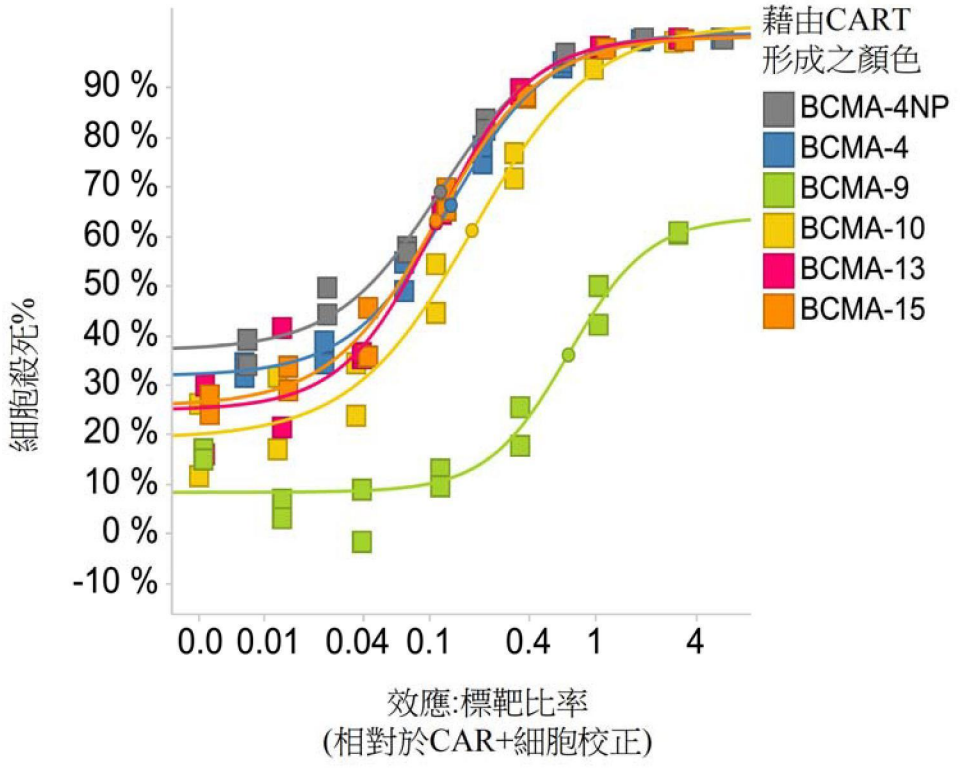

藉由CART
形成之顏色
BCMA-4NP
BCMA-4
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15
細胞殺死%
90 %
80 %
70 %
60 %
50 %
40 %
30 %
20 %
10 %
0 %
-10 %
0.0
0.01
0.04
0.1
0.4
1
4
效應:標靶比率
(相對於CAR+細胞校正)

圖23C

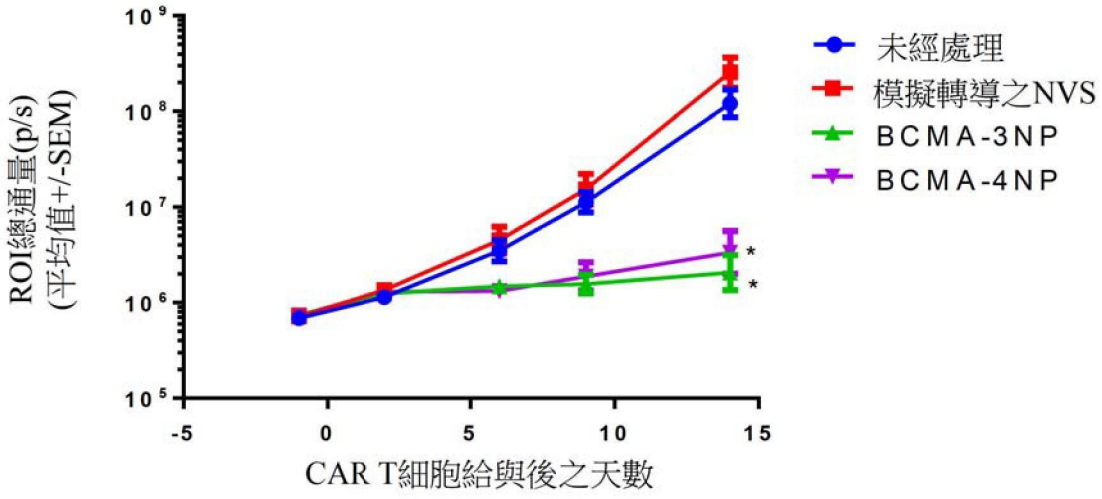

ROI總通量(p/s)
(平均值+/-SEM)
10 9
10 8
10 7
10 6
10 5
-5
0
5
10
15
CAR T細胞給與後之天數
未經處理
模擬轉導之NVS
BCMA-3NP
BCMA-4NP
*
*

圖24

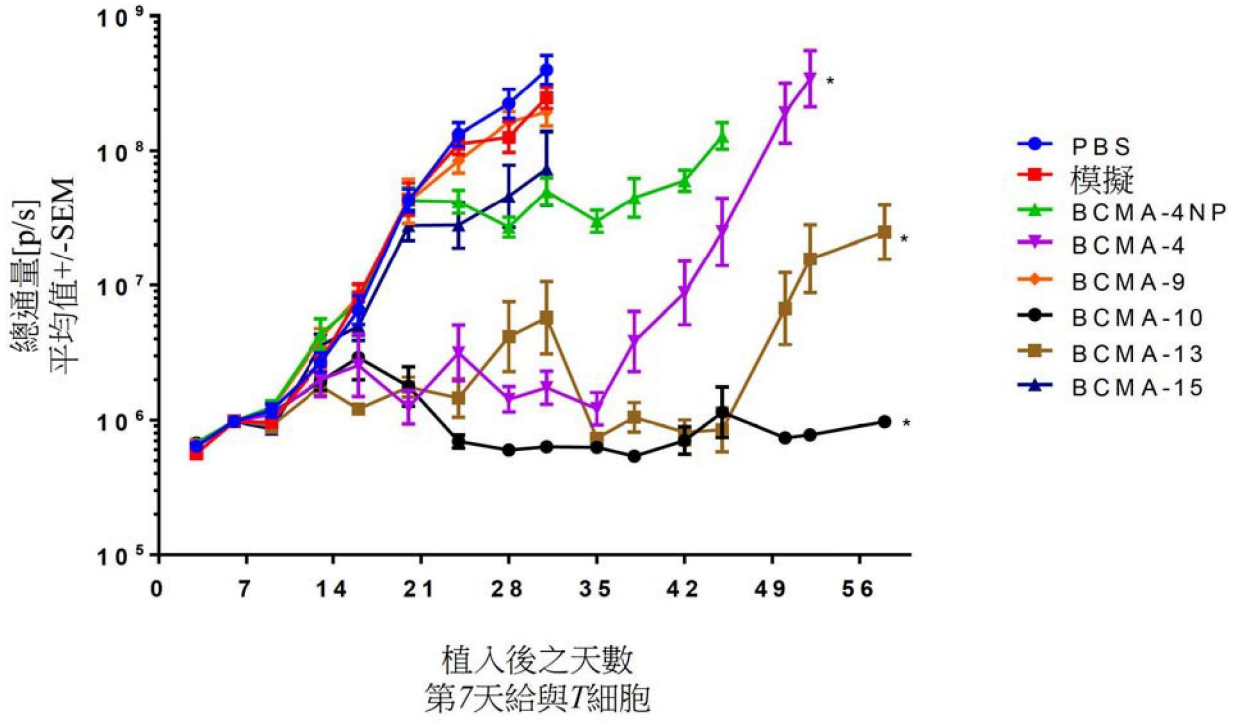

總通量[p/s]
平均值+/-SEM
10 9
10 8
10 7
10 6
10 5
0
7
14
21
28
35
42
49
56
*
*
*
植入後之天數
第7天給與T細胞
PBS
模擬
BCMA-4NP
BCMA-4
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15

圖25A

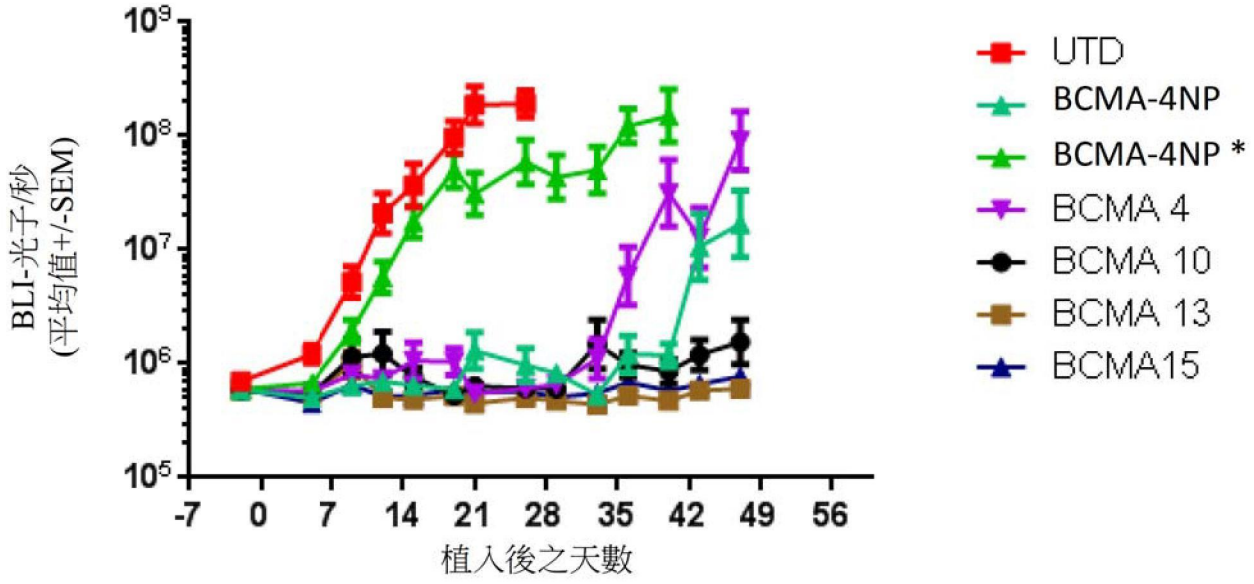

BLI-光子/秒
(平均值+/-SEM)
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
56
植入後之天數
UTD
BCMA-4NP
BCMA-4NP *
BCMA 4
BCMA 10
BCMA 13
BCMA15

圖25B

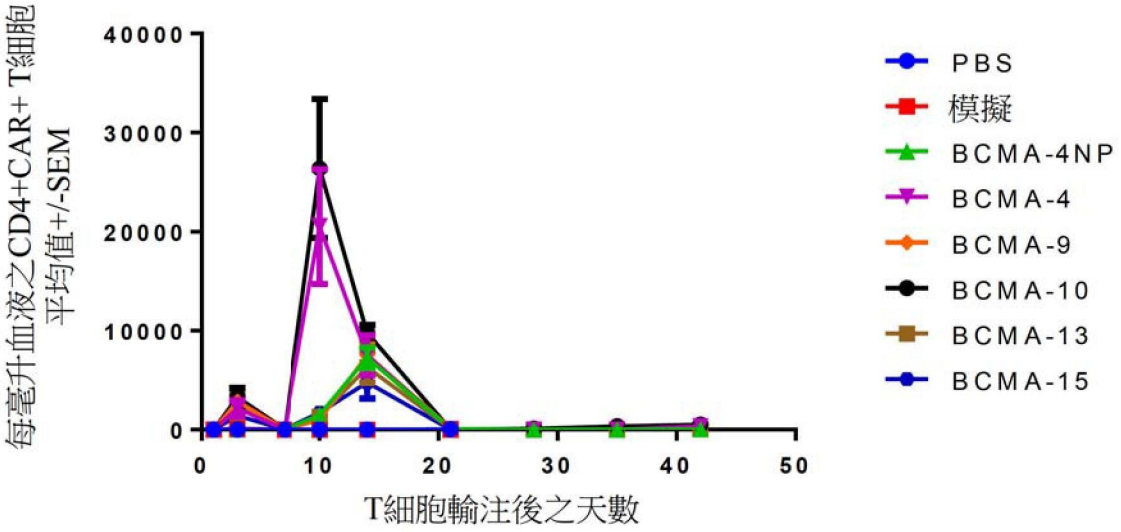

每毫升血液之CD4+CAR+ T細胞
平均值+/-SEM
40000
30000
20000
10000
0
0
10
20
30
40
50
T細胞輸注後之天數
PBS
模擬
BCMA-4NP
BCMA-4
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15

圖26A

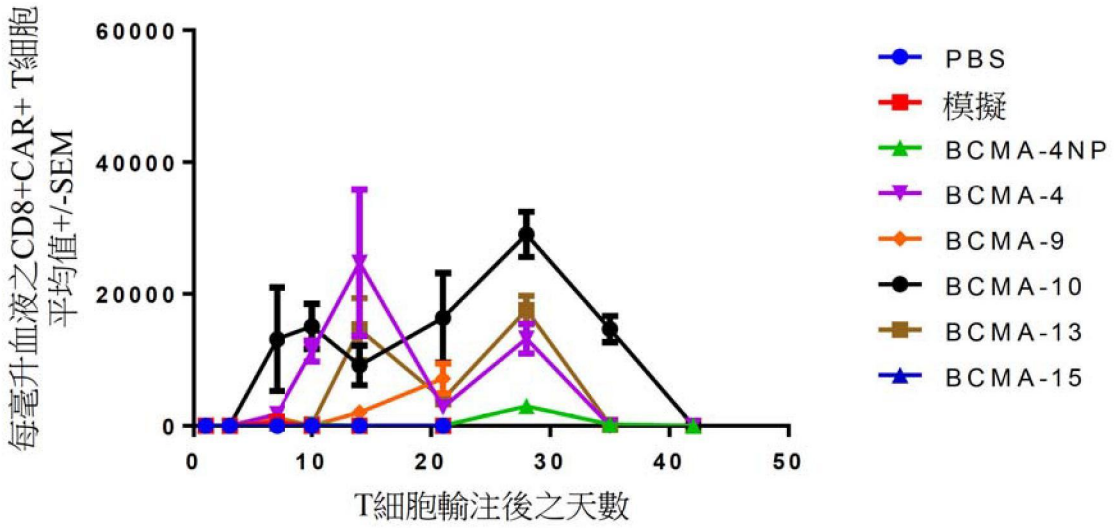

每毫升血液之CD8+CAR+ T細胞
平均值+/-SEM
60000
40000
20000
0
0
10
20
30
40
50
T細胞輸注後之天數
PBS
模擬
BCMA-4NP
BCMA-4
BCMA-9
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15

圖26B

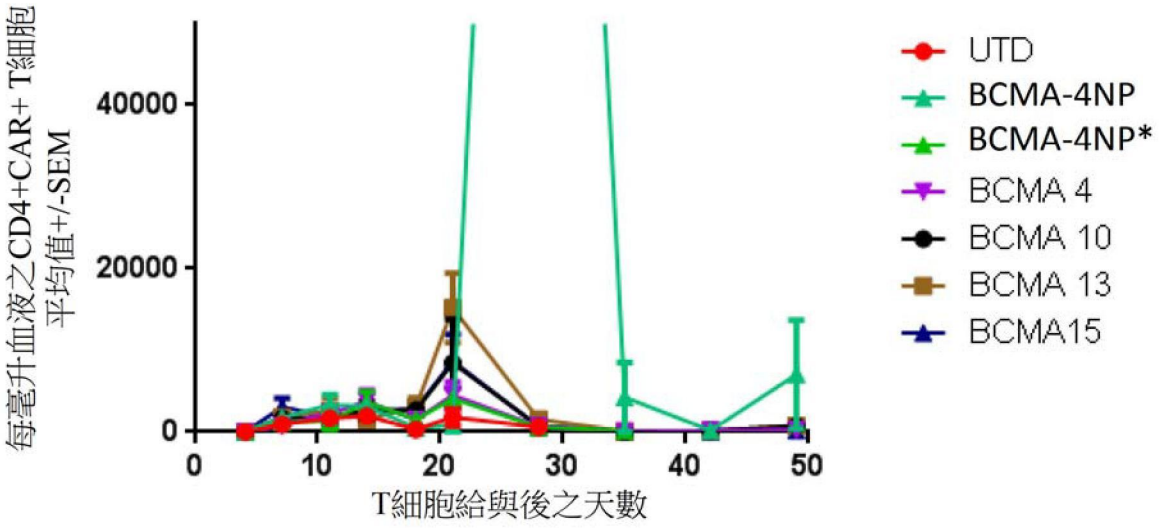

每毫升血液之CD4+CAR+ T細胞
平均值+/-SEM
40000
20000
0
0
10
20
30
40
50
T細胞給與後之天數
UTD
BCMA-4NP
BCMA-4NP*
BCMA 4
BCMA 10
BCMA 13
BCMA15

圖26C

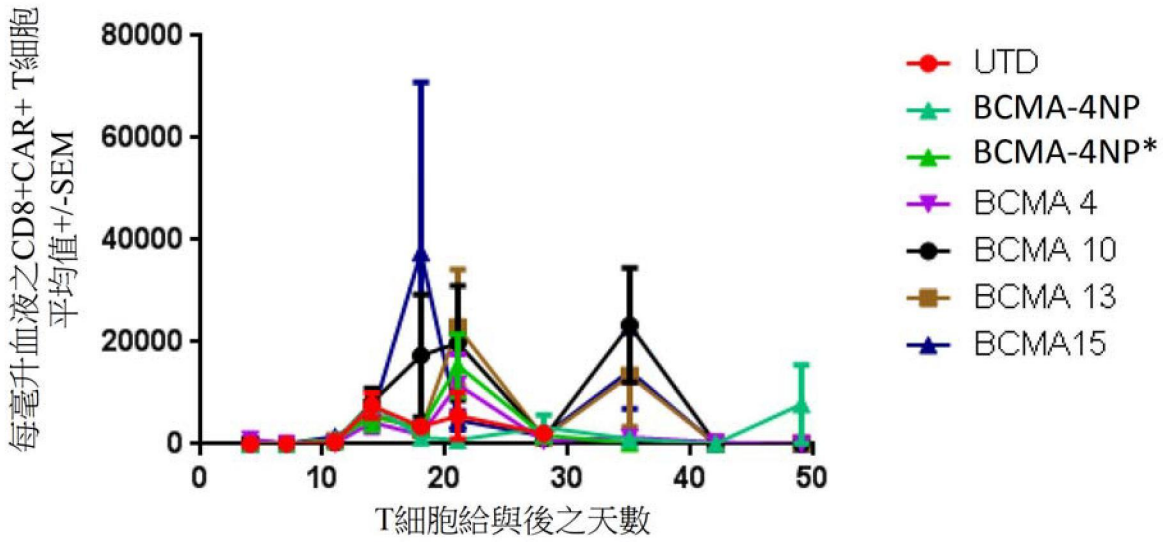

每毫升血液之CD8+CAR+ T細胞
平均值+/-SEM
80000
60000
40000
20000
0
0
10
20
30
40
50
T細胞給與後之天數
UTD
BCMA-4NP
BCMA-4NP*
BCMA 4
BCMA 10
BCMA 13
BCMA15

圖26D

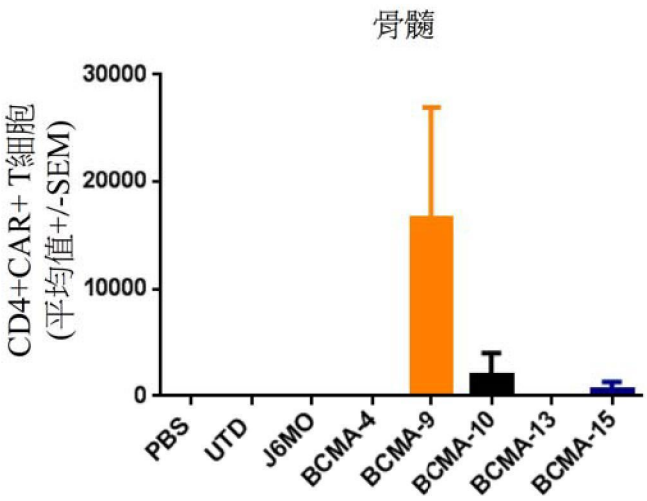


圖27A

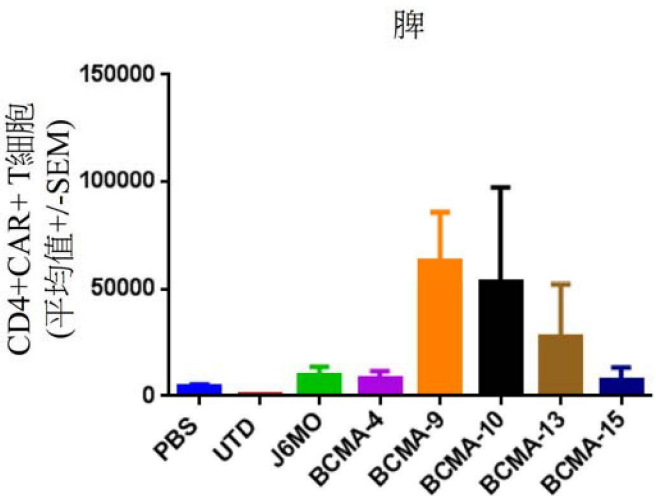


圖27B

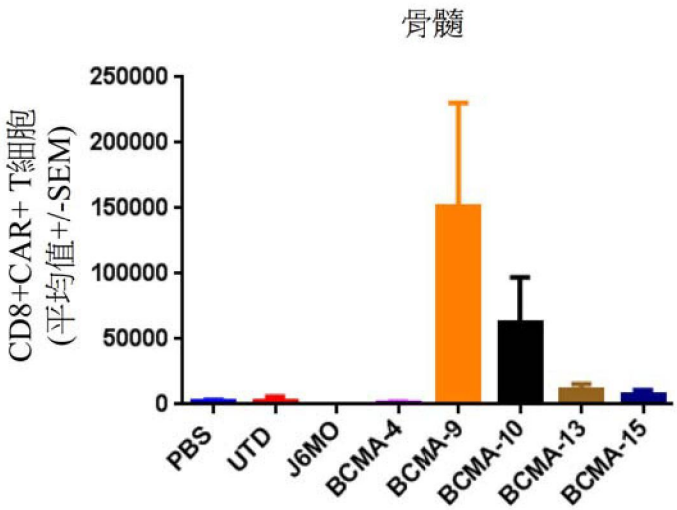


圖27C

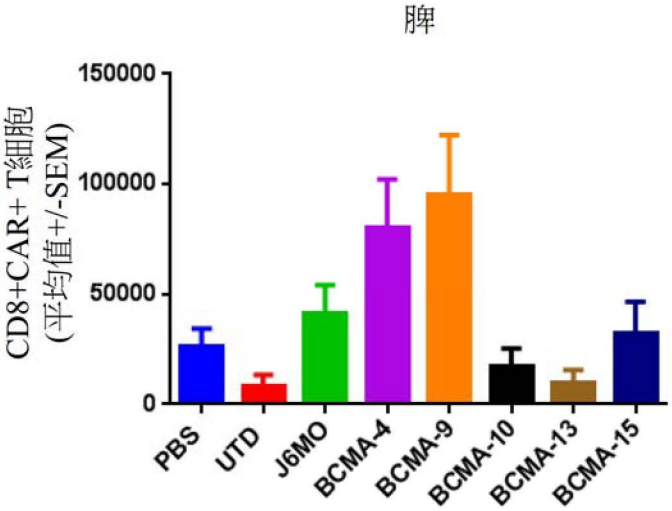


圖27D

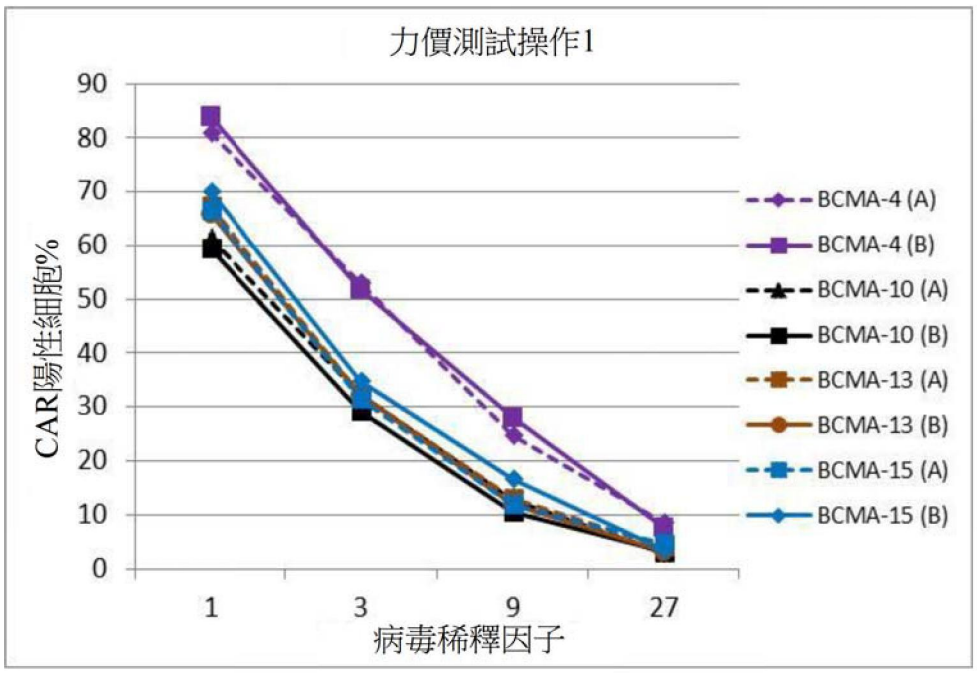

力價測試操作1
CAR陽性細胞%
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
3
9
27
病毒稀釋因子
BCMA-4 (A)
BCMA-4 (B)
BCMA-10 (A)
BCMA-10 (B)
BCMA-13 (A)
BCMA-13 (B)
BCMA-15 (A)
BCMA-15 (B)

圖28A

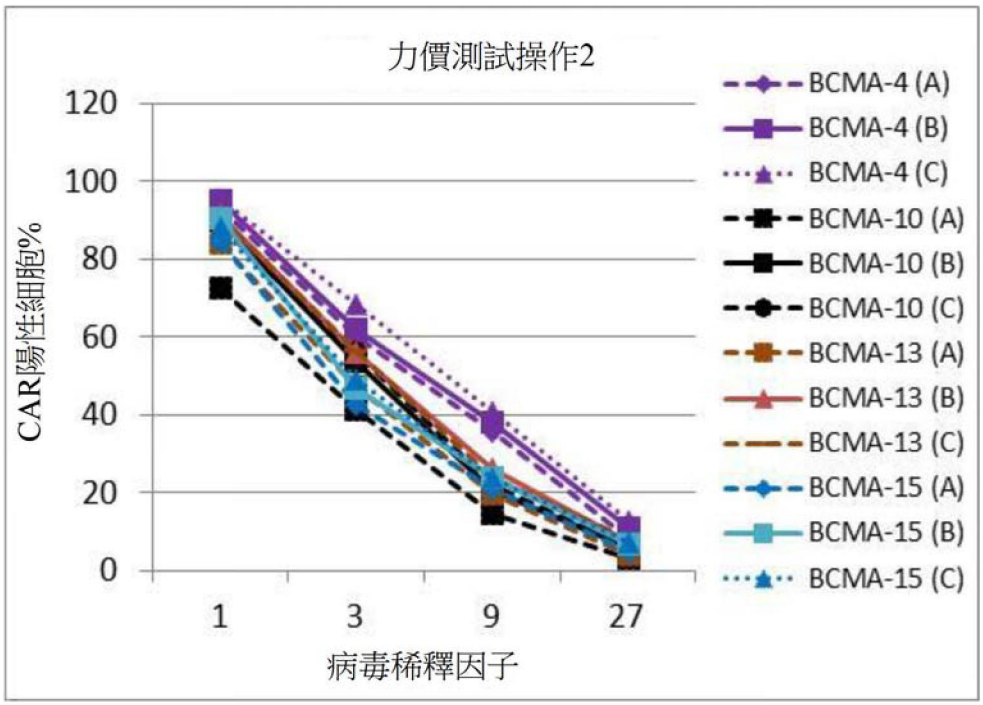

力價測試操作2
CAR陽性細胞%
120
100
80
60
40
20
0
1
3
9
27
病毒稀釋因子
BCMA-4 (A)
BCMA-4 (B)
BCMA-4 (C)
BCMA-10 (A)
BCMA-10 (B)
BCMA-10 (C)
BCMA-13 (A)
BCMA-13 (B)
BCMA-13 (C)
BCMA-15 (A)
BCMA-15 (B)
BCMA-15 (C)

圖28B

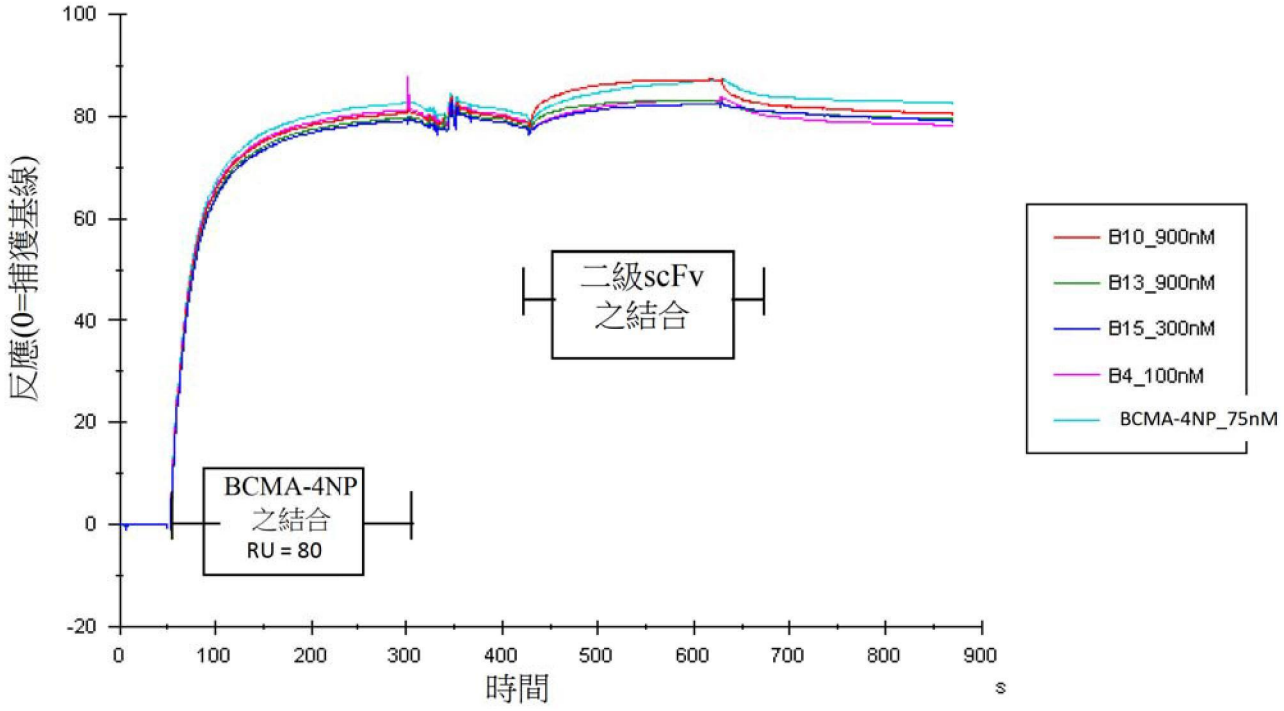

100
80
60
40
20
0
-20
反應(0=捕獲基線)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
時間
s
二級scFv
之結合
BCMA-4NP
之結合
RU = 80
B10_900nM
B13_900nM
B15_300nM
B4_100nM
BCMA-4NP_75nM

圖29

BCMA-10 = 33.6 nM

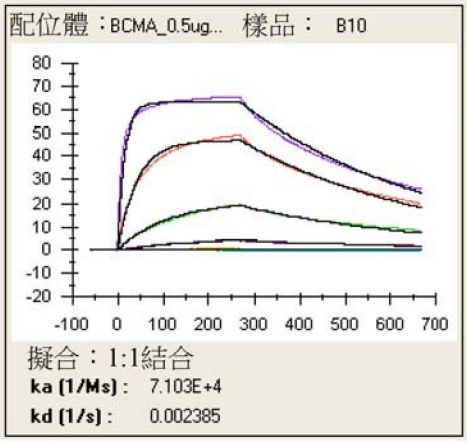


圖30A

BCMA-13 = 24.5 nM

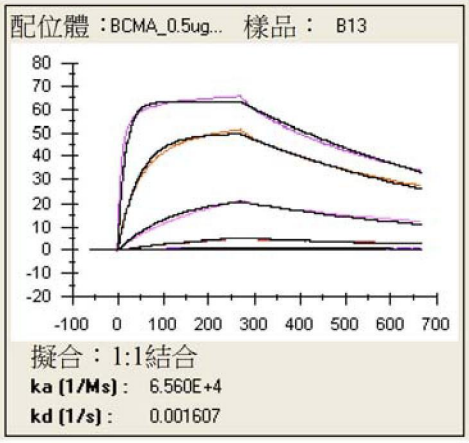


圖30B

BCMA-15 = 9.3 nM

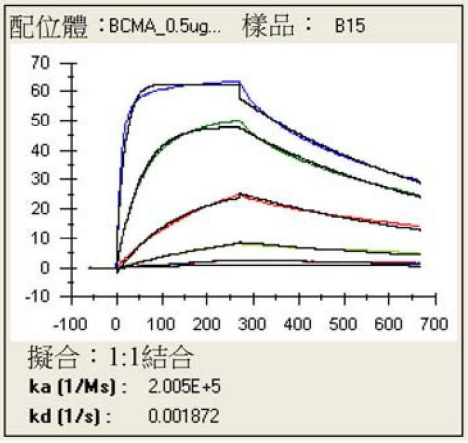


圖30C

BCMA-4 = 1 nM

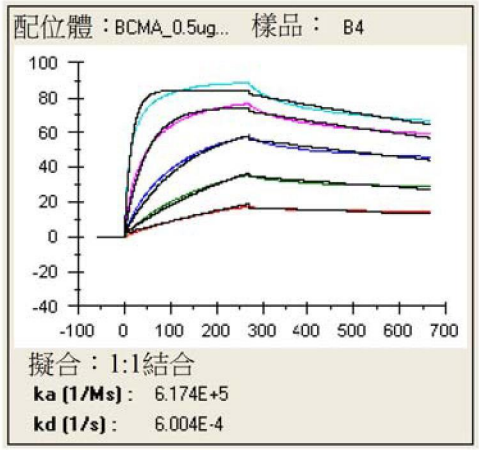


圖30D

BCMA-4NP= 0.1 nM

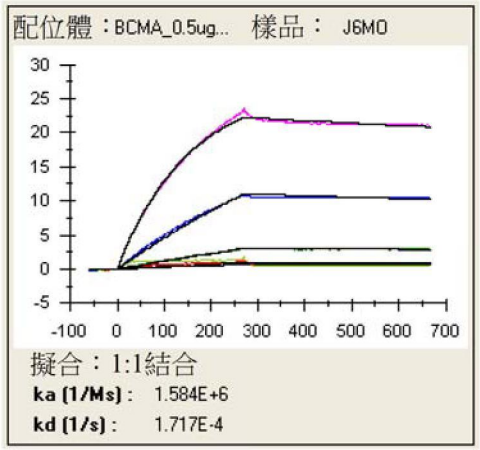


圖30E

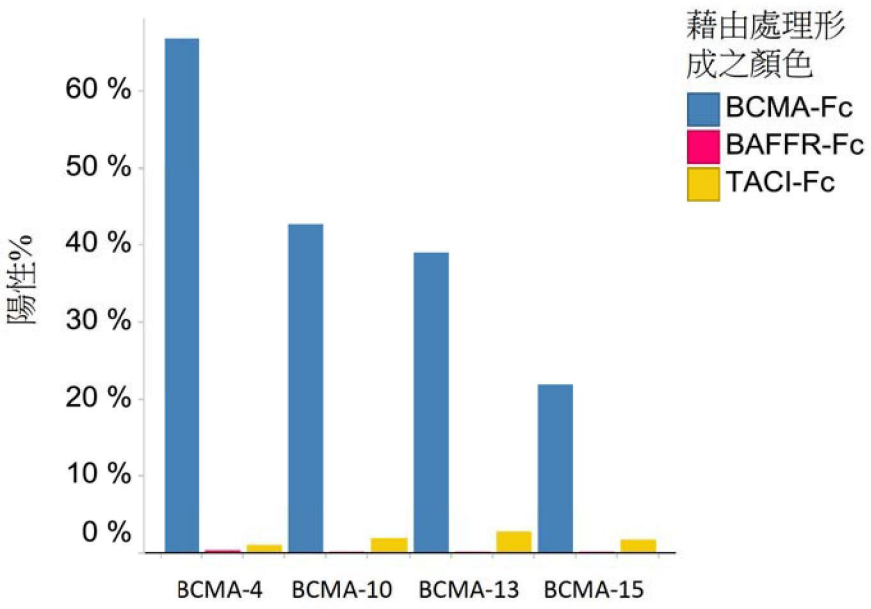

藉由處理形成之顏色
BCMA-Fc
BAFFR-Fc
TACI-Fc
陽性%
60 %
50 %
40 %
30 %
20 %
10 %
0 %
BCMA-4
BCMA-10
BCMA-13
BCMA-15

圖31

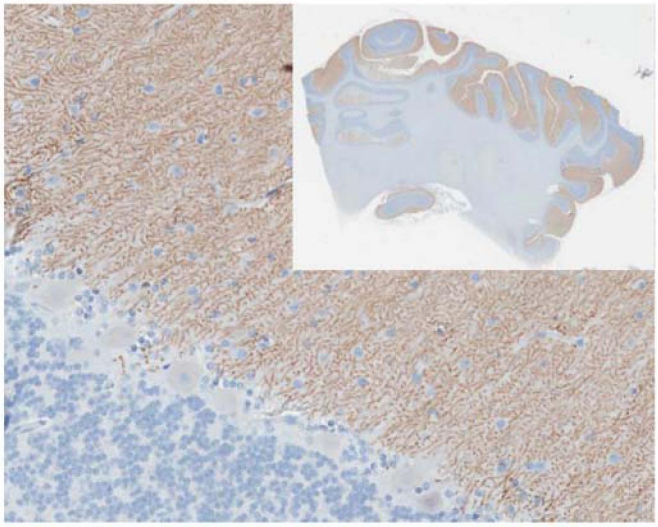


圖32A

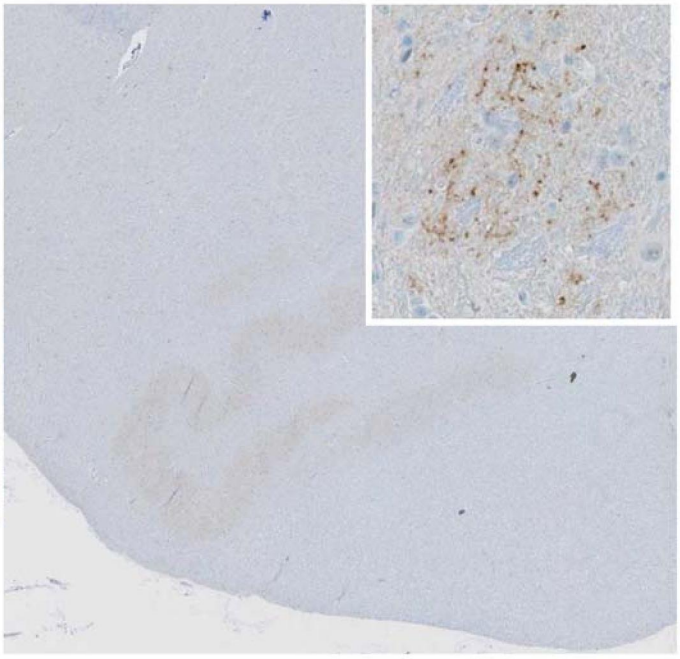


圖32B

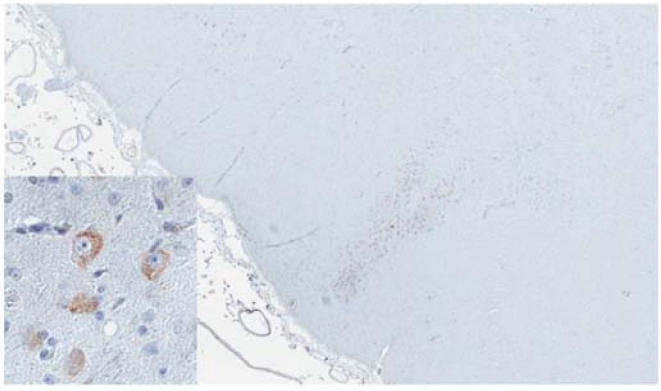


圖32C

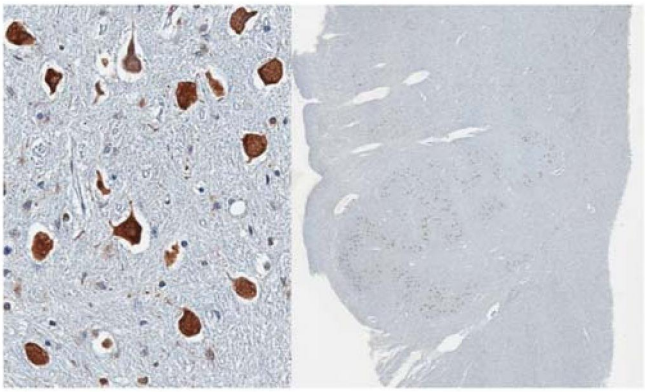


圖32D

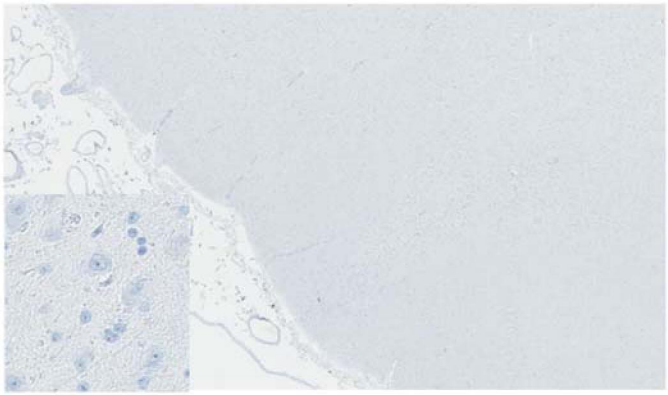


圖32E

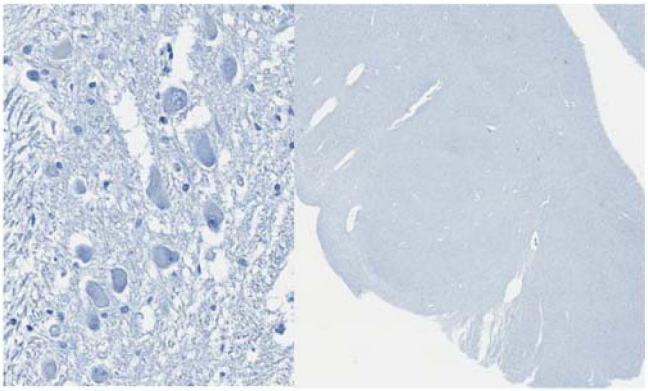


圖32F

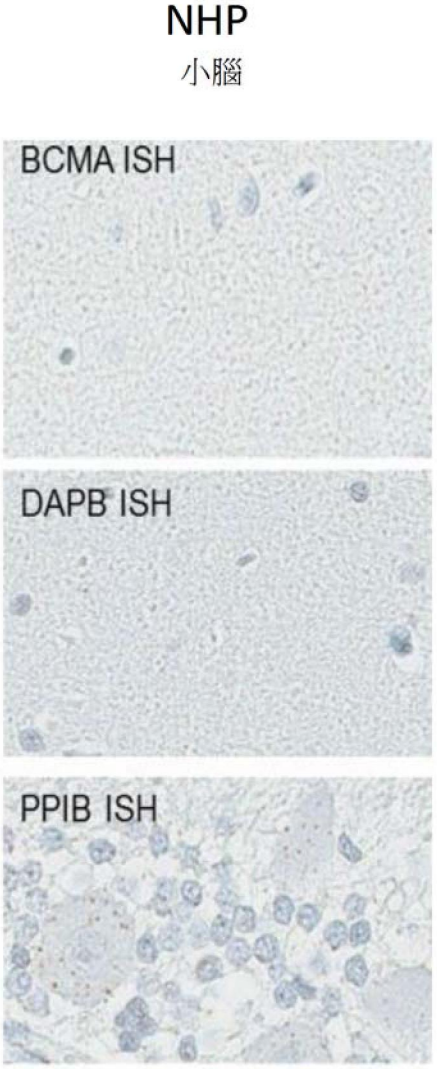

NHP
小腦
BCMA ISH
DAPB ISH
PPIB ISH

圖33A


NHP
延髓
BCMA ISH
DAPB ISH
PPIB ISH

圖33B

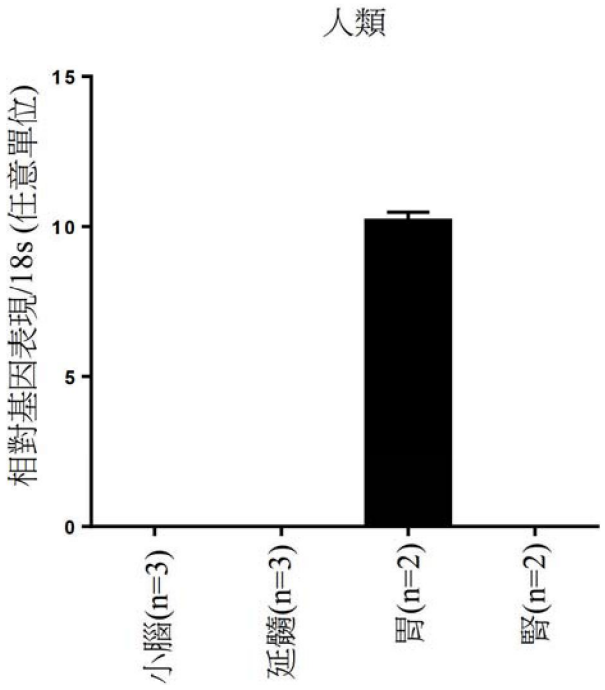

人類
相對基因表現/18s (任意單位)
15
10
5
0
小腦(n=3)
延髓(n=3)
胃(n=2)
腎(n=2)

圖33C

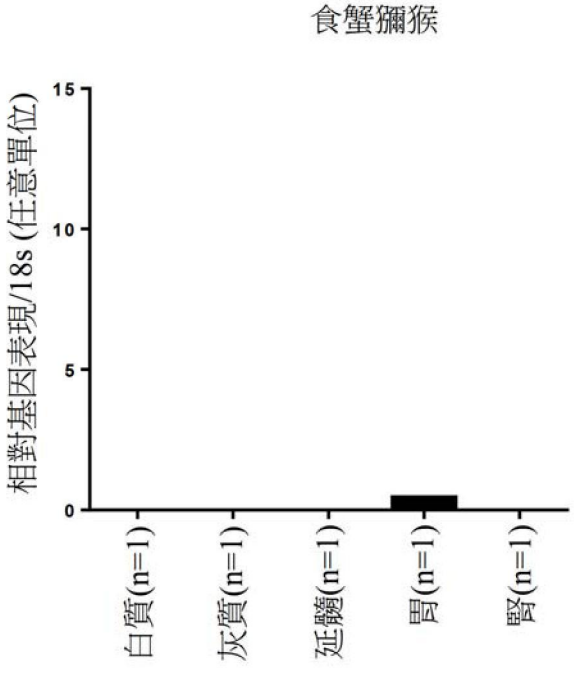

食蟹獼猴
相對基因表現/18s (任意單位)
15
10
5
0
白質(n=1)
灰質(n=1)
延髓(n=1)
胃(n=1)
腎(n=1)

圖33D

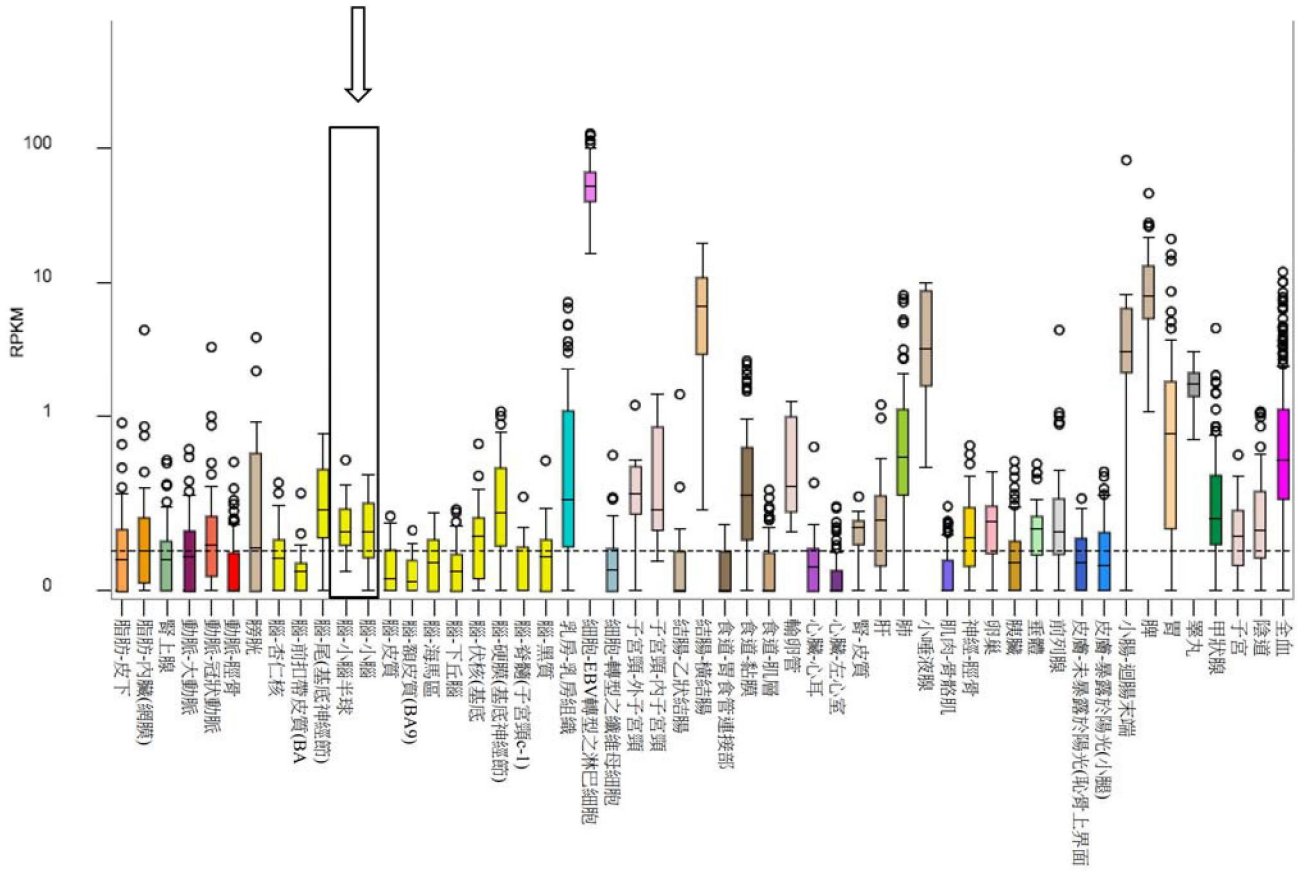

RPKM
100
10
1
0
脂肪-皮下
脂肪-內臟(網膜)
腎上腺
動脈-大動脈
動脈-冠狀動脈
動脈-腦身
膀胱
腦-杏仁核
腦-前扣帶皮質(BA
腦-尾(基底神經節)
腦-小腦半球
腦-小腦
腦-皮質
腦-額皮質(BA9)
腦-海馬區
腦-下丘腦
腦-伏核(基底
腦-視網(基底神經節)
腦-脊髓(子宮頸c-1)
腦-黑質
乳房-乳房組織
細胞-EBV轉型之淋巴細胞
細胞-轉型之纖維母細胞
子宮頸-外子宮頸
子宮頸-內子宮頸
結腸-乙狀結腸
結腸-橫結腸
食道-胃食管連接部
食道-黏膜
食道-肌層
輸卵管
心臟-心耳
心臟-左心室
腎-皮質
肝
肺
小唾液腺
肌肉-骨骼肌
神經-腦身
卵巢
膽囊
垂體
前列腺
皮膚-暴露於陽光(小腿)
皮膚-未暴露於陽光(恥骨上界面
小腸-迴腸末端
脾
胃
睪丸
甲狀腺
子宮
陰道
全血

圖33E

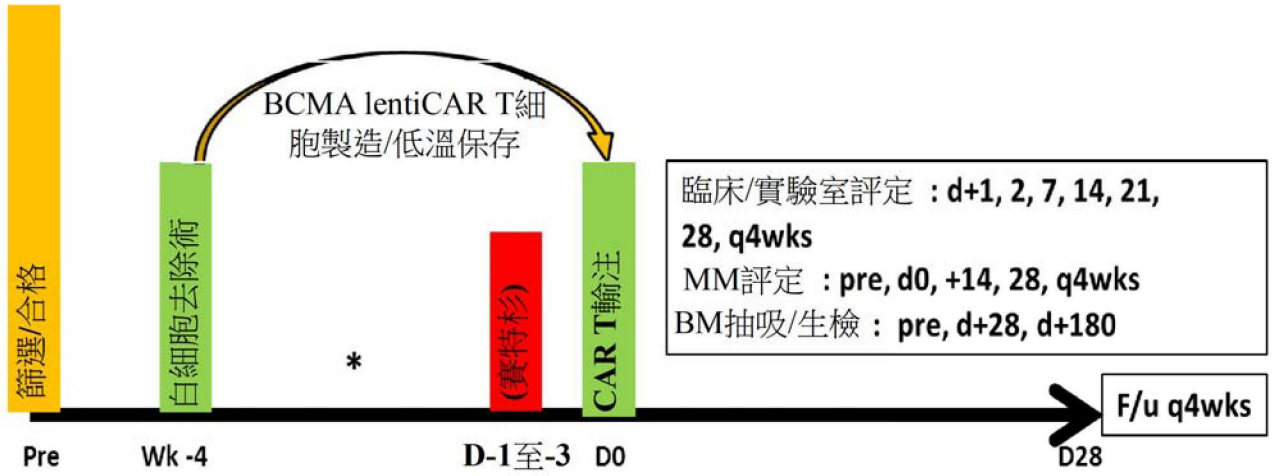

BCMA lentiCAR T細胞製造/低溫保存
篩選/合格
白細胞去除術
*
(賽特杉)
CAR T輸注
臨床/實驗室評定 : d+1, 2, 7, 14, 21, 28, q4wks
MM評定 : pre, d0, +14, 28, q4wks
BM抽吸/生檢 : pre, d+28, d+180
F/u q4wks
Pre
Wk -4
D-1至-3
D0
D28
* 在製造期間患者可接受療法以維持疾病控制

圖34

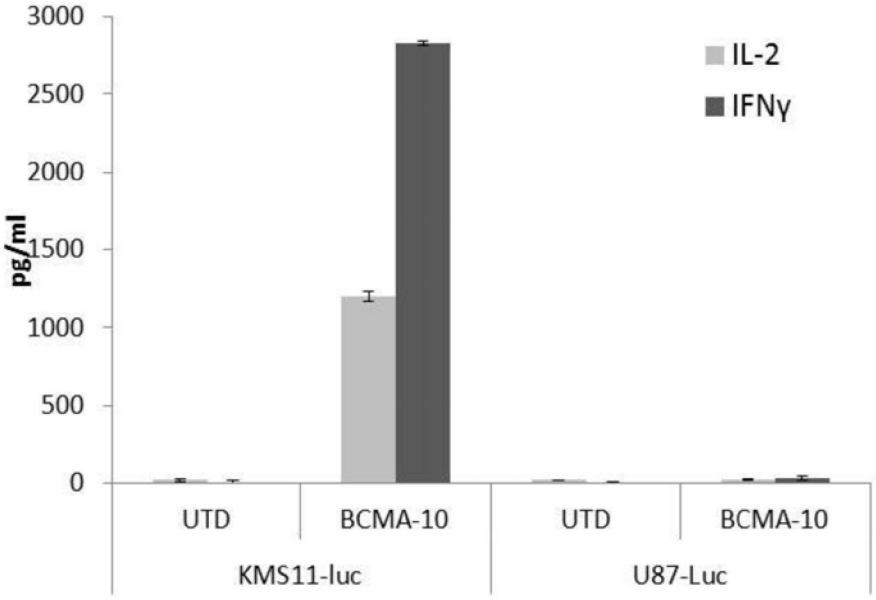

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
pg/ml
IL-2
IFNγ
UTD
BCMA-10
UTD
BCMA-10
KMS11-luc
U87-Luc

圖35A

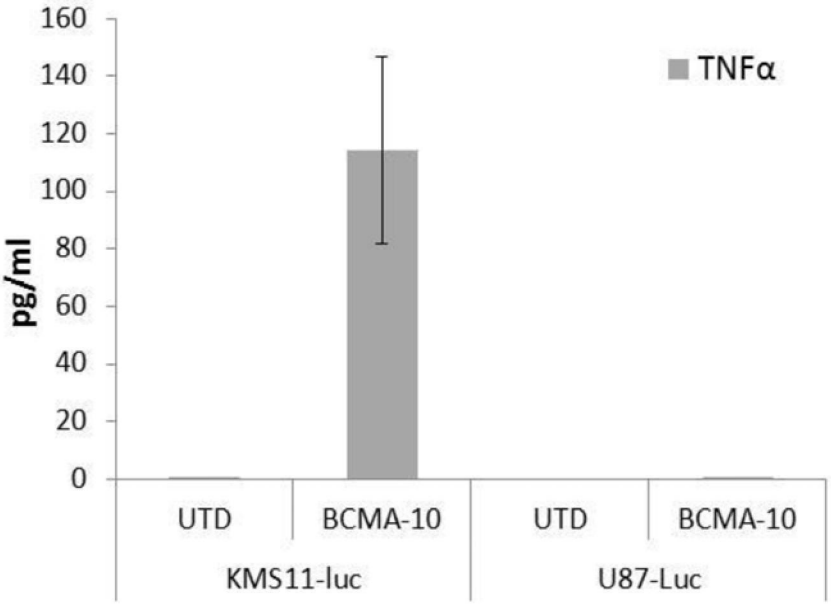

160
140
120
100
80
60
40
20
0
pg/ml
TNFα
UTD
BCMA-10
UTD
BCMA-10
KMS11-luc
U87-Luc

圖35B

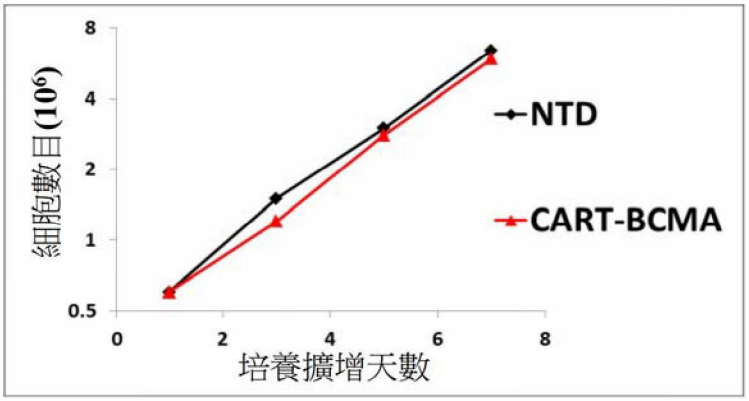

細胞數目(10^6)
8
4
2
1
0.5
0
2
4
6
8
培養擴增天數
NTD
CART-BCMA

圖36A

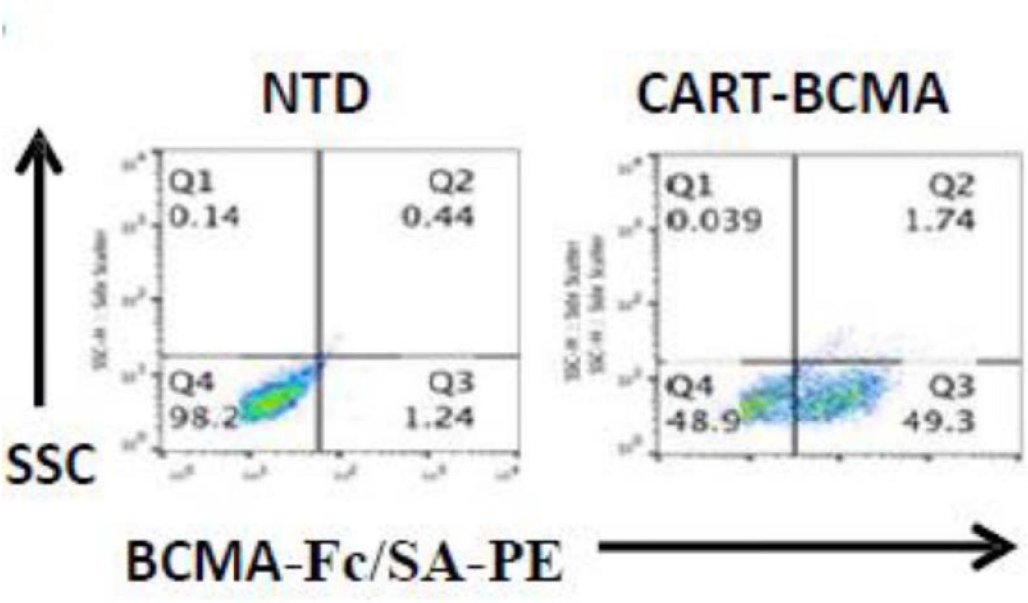

NTD
CART-BCMA
Q1
0.14
Q2
0.44
Q4
98.2
Q3
1.24
Q1
0.039
Q2
1.74
Q4
48.9
Q3
49.3
SSC
BCMA-Fc/SA-PE

圖36B

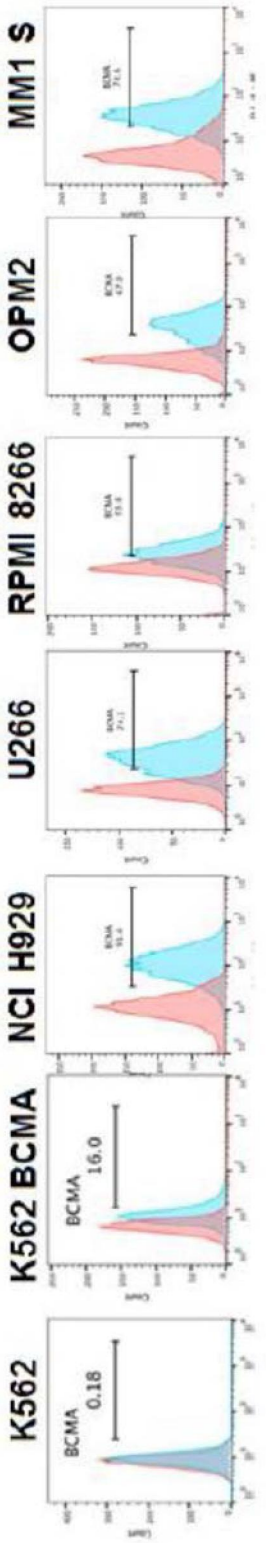

K562
BCMA
0.18
K562 BCMA
BCMA
16.0
NCI H929
U266
RPMI 8266
OPM2
MM1 S

圖37

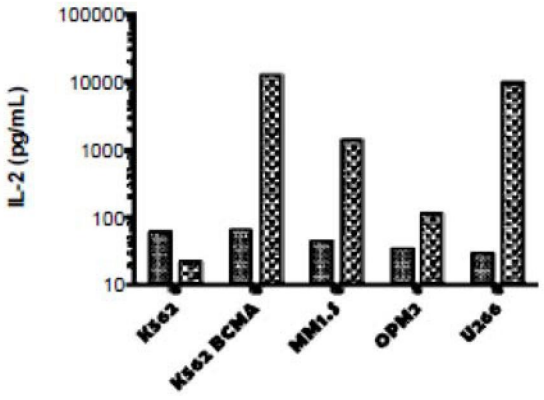

IL-2 (pg/mL)
100000
10000
1000
100
10
K562
K562 BCMA
MM1.S
OPM2
U266

圖38A

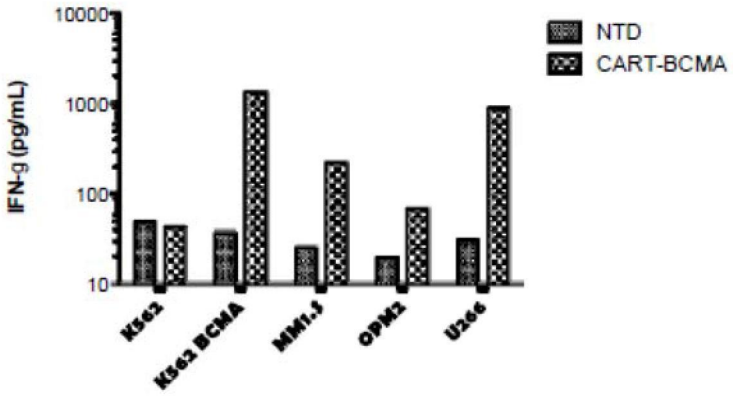

IFN-g (pg/mL)
10000
1000
100
10
K562
K562 BCMA
MM1.S
OPM2
U266
NTD
CART-BCMA

圖38B

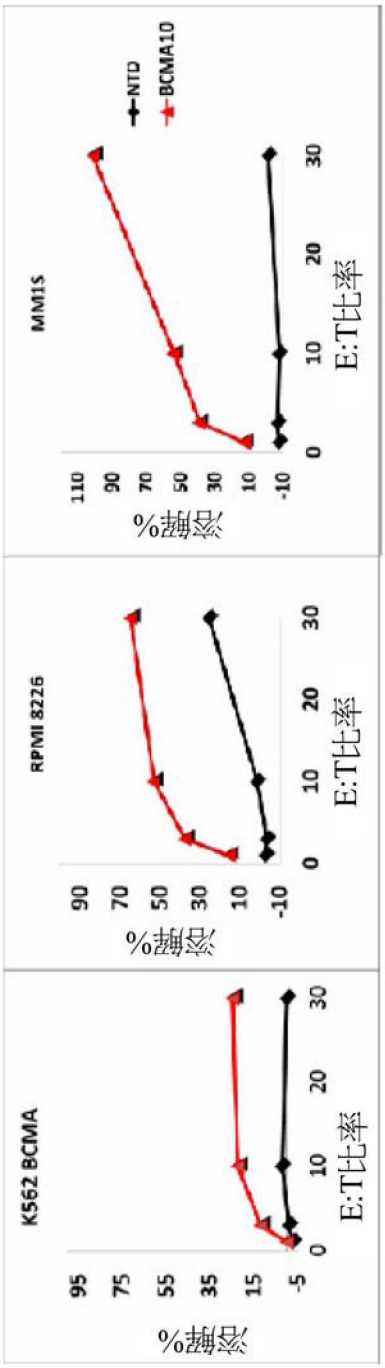


圖39A 圖39B 圖39C

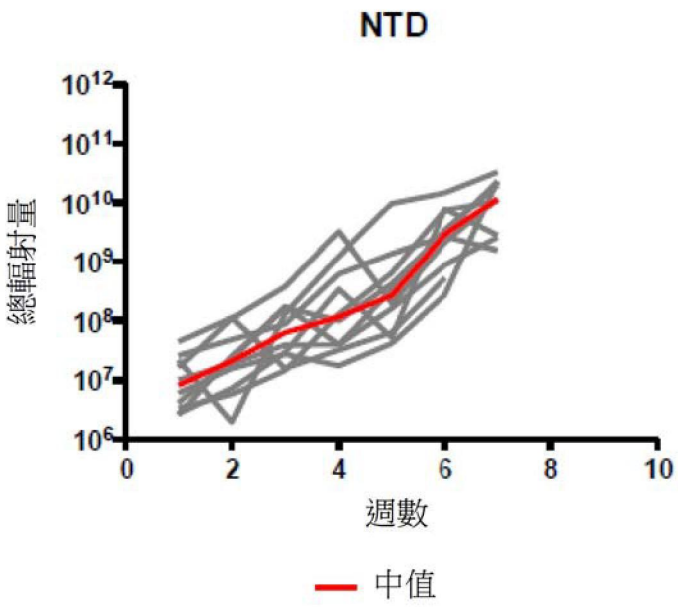


圖40A

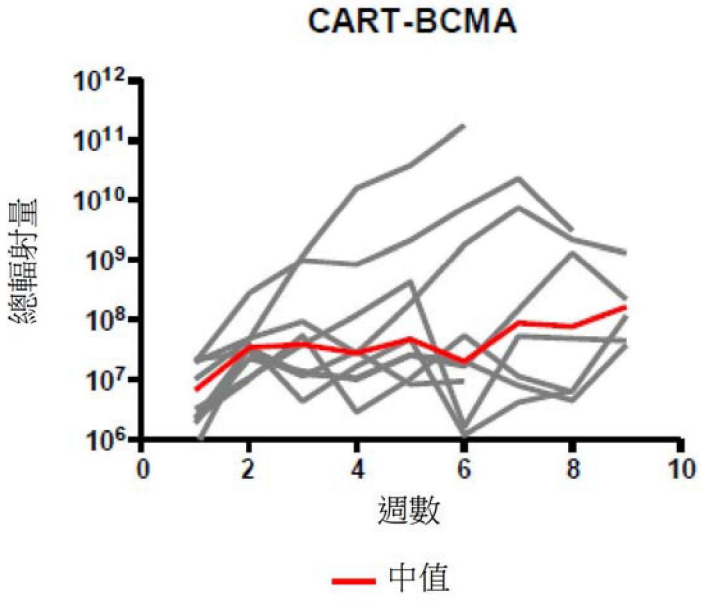


圖40B

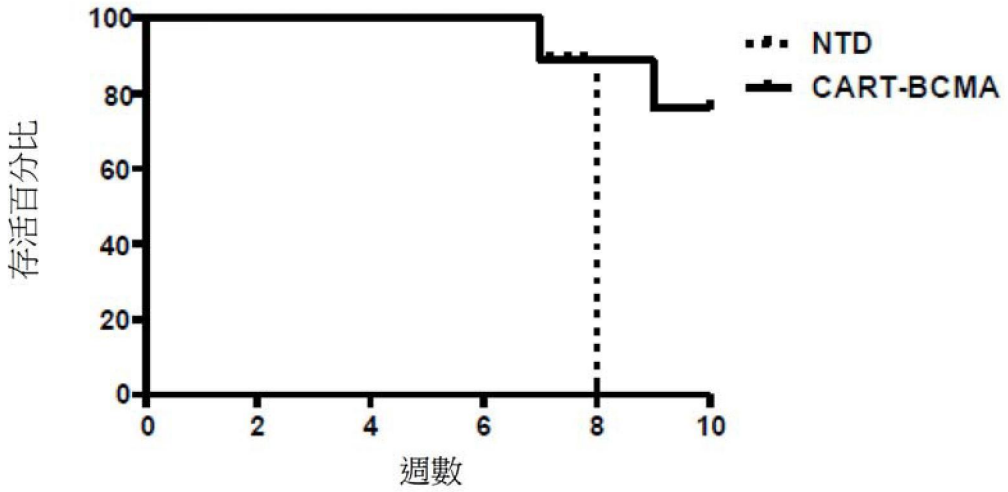


圖40C

載體構築體

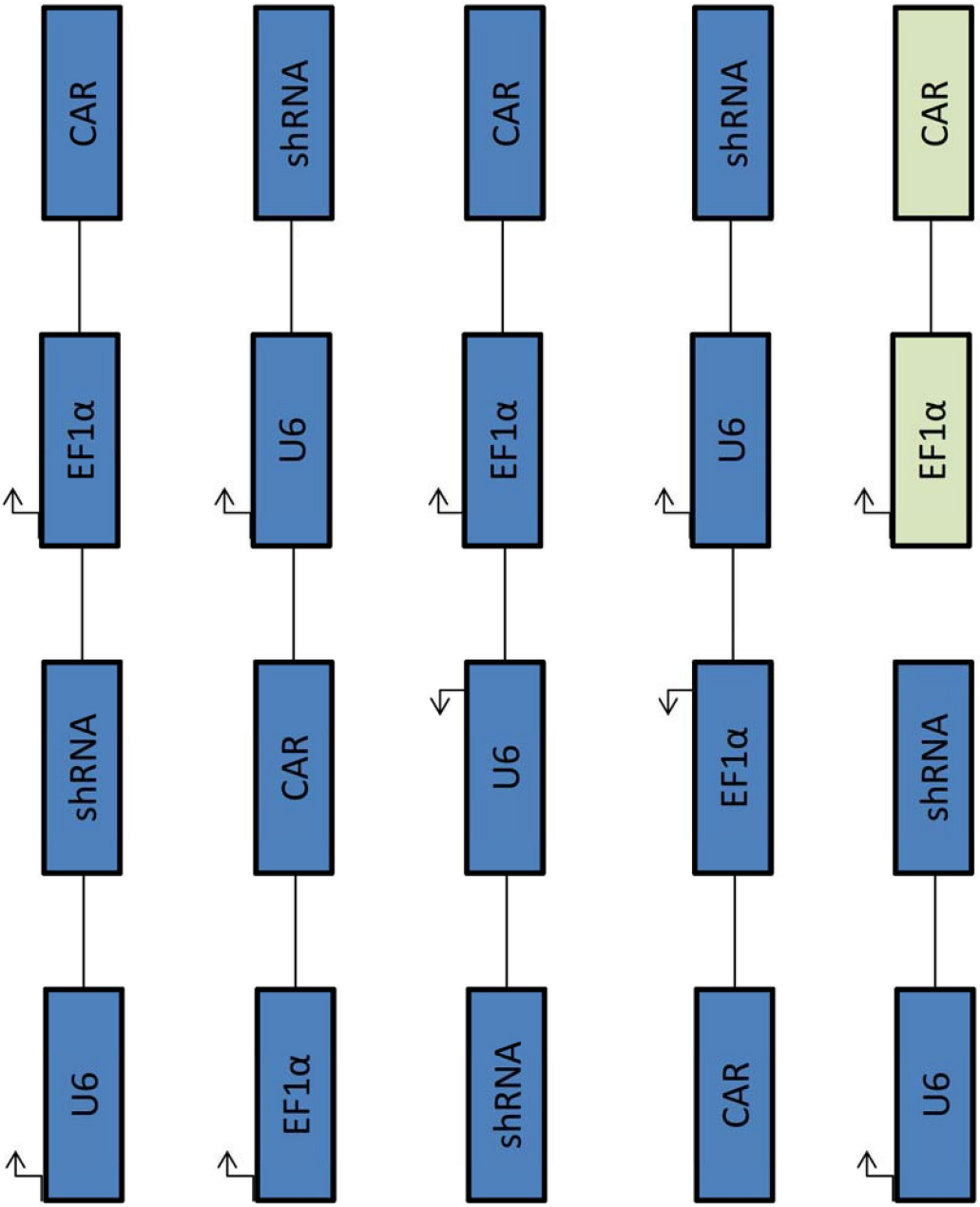


圖41A 圖41B 圖41C 圖41D 圖41E

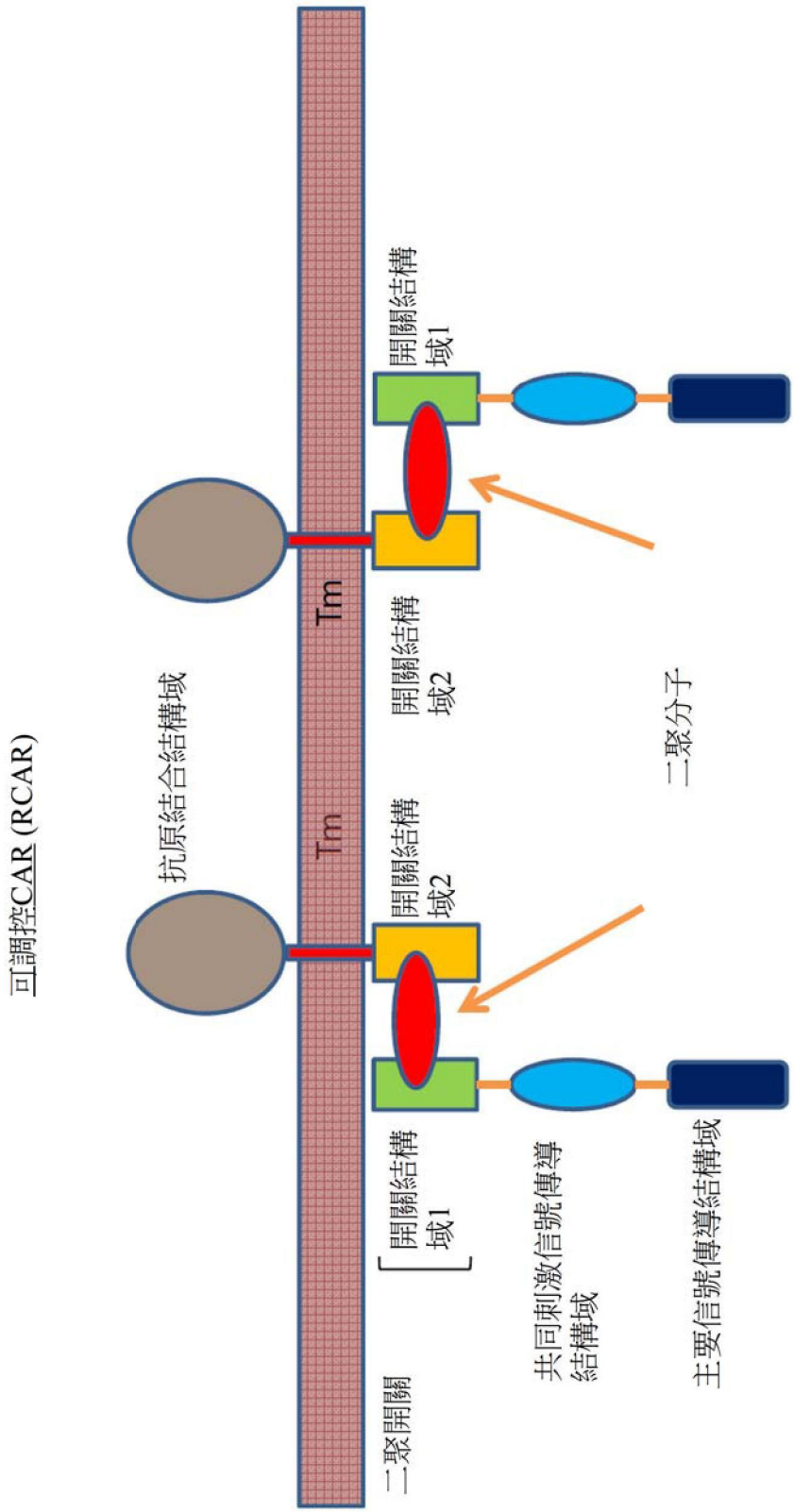

可調控CAR (RCAR)
抗原結合結構域
Tm
Tm
開關結構域1
開關結構域2
開關結構域2
開關結構域1
二聚分子
二聚開關
共同刺激信號傳導結構域
主要信號傳導結構域

圖42

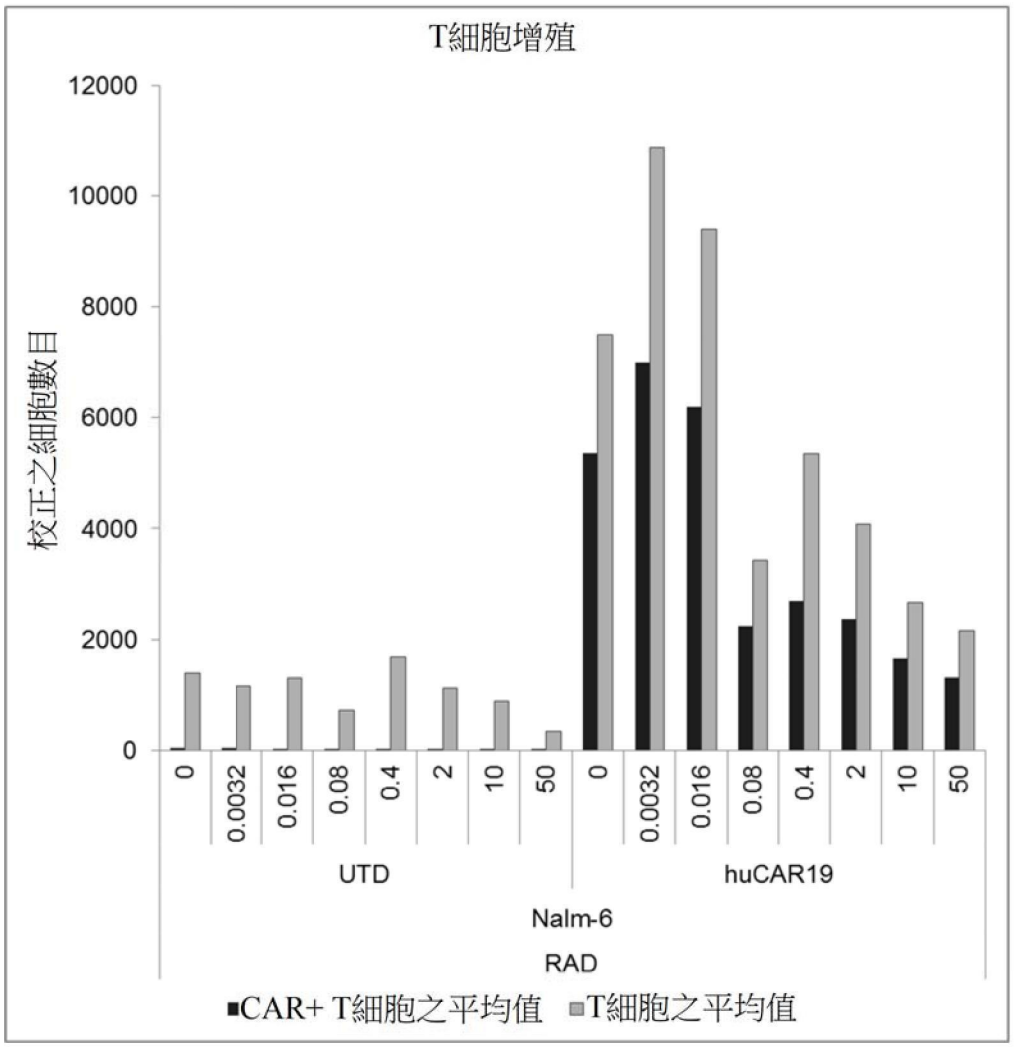

T細胞增殖
校正之細胞數目
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
0.0032
0.016
0.08
0.4
2
10
50
0
0.0032
0.016
0.08
0.4
2
10
50
UTD
huCAR19
Nalm-6
RAD
CAR+ T細胞之平均值
T細胞之平均值

圖43

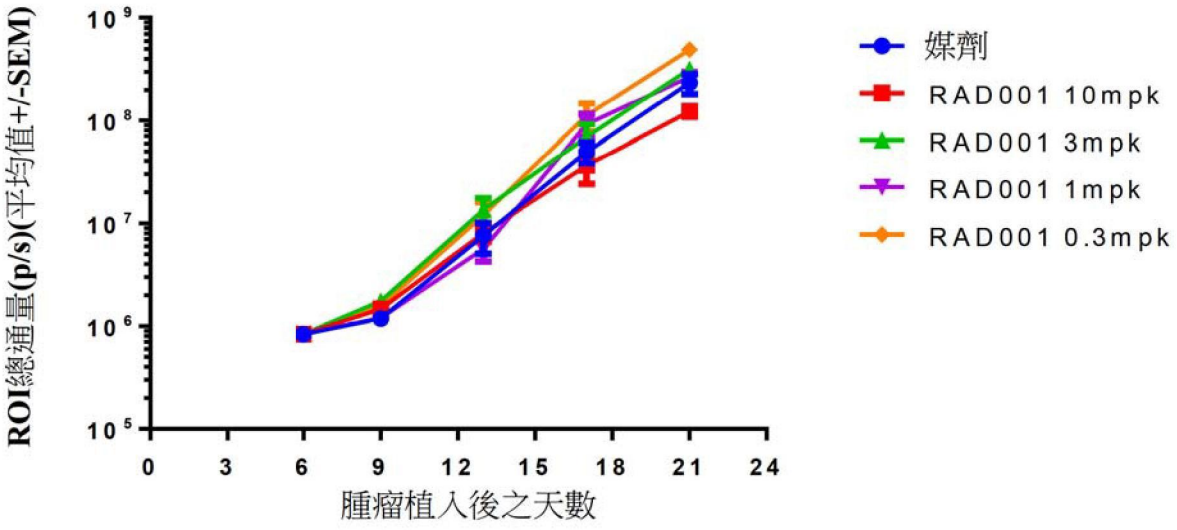

ROI總通量(p/s)(平均值+/-SEM)
10 9
10 8
10 7
10 6
10 5
0
3
6
9
12
15
18
21
24
腫瘤植入後之天數
媒劑
RAD001 10mpk
RAD001 3mpk
RAD001 1mpk
RAD001 0.3mpk

圖44

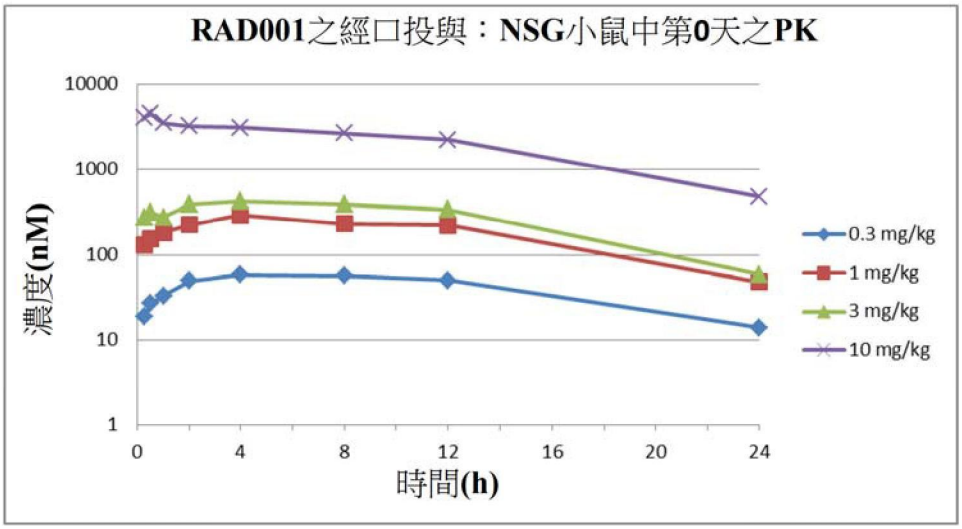

RAD001之經口投與：NSG小鼠中第0天之PK
濃度(nM)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg

圖45A

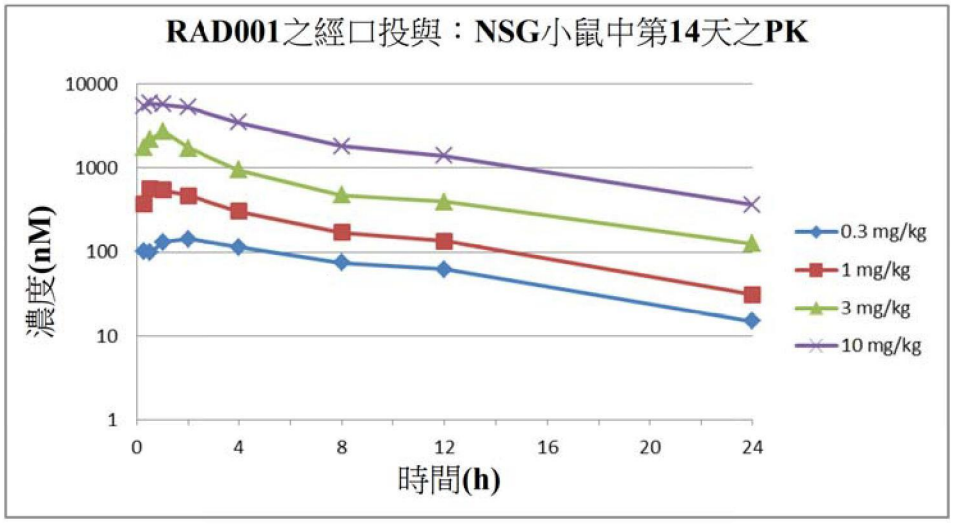

RAD001之經口投與：NSG小鼠中第14天之PK
濃度(nM)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg

圖45B

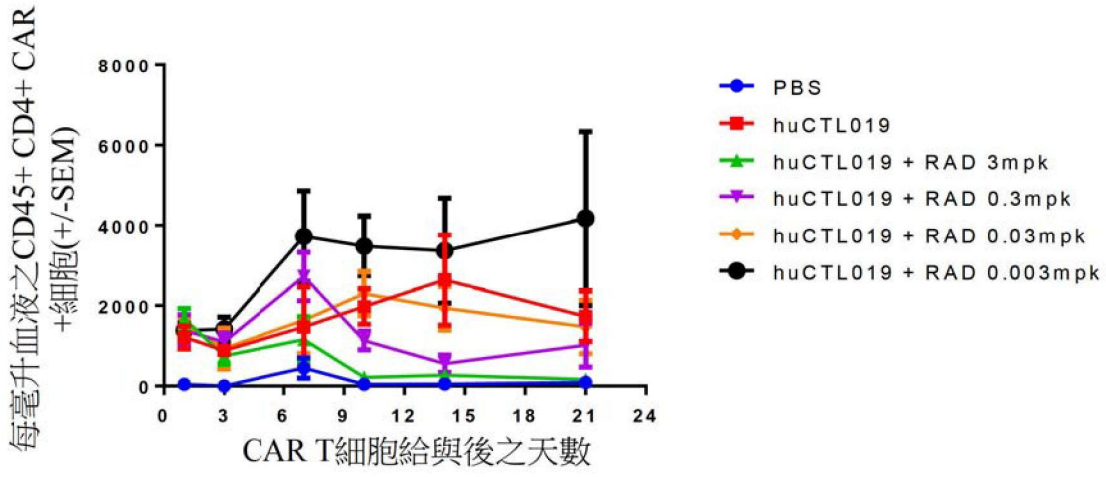

每毫升血液之CD45+ CD4+ CAR +細胞(+/-SEM)
8000
6000
4000
2000
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24
CAR T細胞給與後之天數
PBS
huCTL019
huCTL019 + RAD 3mpk
huCTL019 + RAD 0.3mpk
huCTL019 + RAD 0.03mpk
huCTL019 + RAD 0.003mpk

圖46A

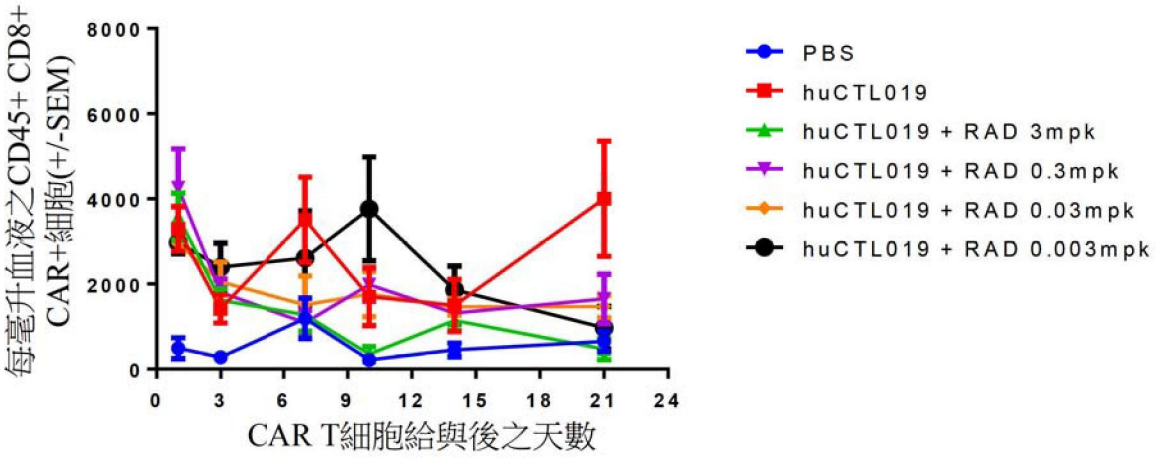
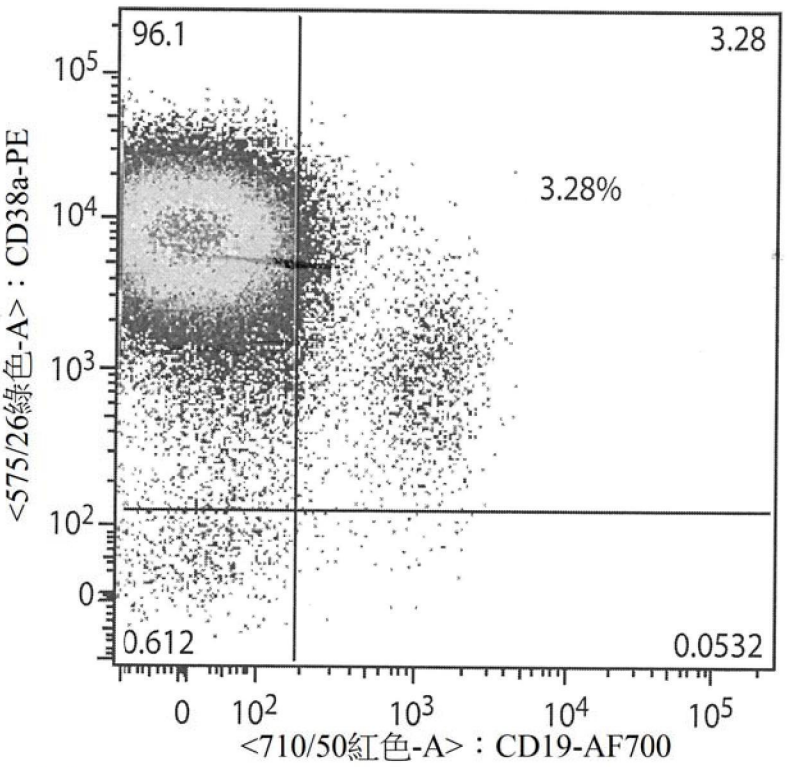

每毫升血液之CD45+ CD8+ CAR+細胞(+/-SEM)
8000
6000
4000
2000
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24
CAR T細胞給與後之天數
PBS
huCTL019
huCTL019 + RAD 3mpk
huCTL019 + RAD 0.3mpk
huCTL019 + RAD 0.03mpk
huCTL019 + RAD 0.003mpk

圖46B



針對CD19 (x軸)及CD38 (y軸)染色之CD138+ CD45暗腫瘤細胞

圖47