



(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 I842703 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：108112560

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K48/00 (2006.01)

C07K16/46 (2006.01)

C12N15/11 (2006.01)

C12N15/85 (2006.01)

C12N5/16 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/10 美國

62/655,725

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：吉芬 麥可 約翰 GIFFIN, MICHAEL JOHN (US)；湯瑪士 梅莉莎 THOMAS, MELISSA (US)；姆勞斯基 克里斯多福 MURAWSKY, CHRISTOPHER (CA)；凱斯 萊恩 B CASE, RYAN B. (US)；吳 勞倫 WU, LAWREN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201639887A

TW 201708261A

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 160 頁

(54)名稱

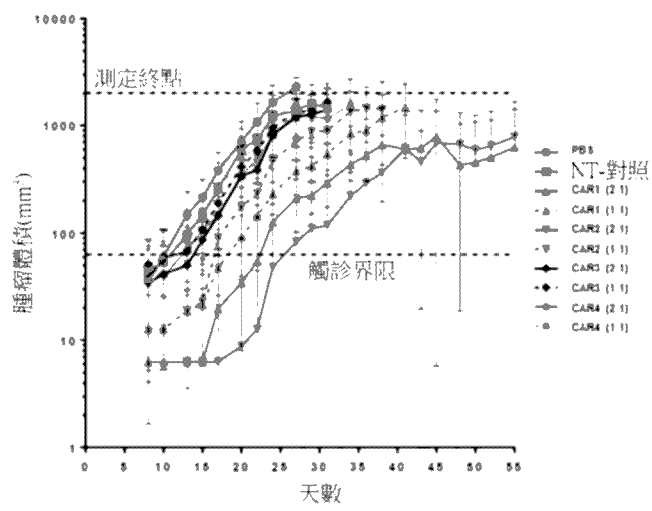
DLL3 的嵌合受體及其使用方法

(57)摘要

根據本發明，揭露了針對 DLL3 的抗原結合分子、嵌合受體和工程化之免疫細胞。本發明進一步涉及使用該等 DLL3 抗原結合分子和工程化的免疫細胞的治療和/或檢測之載體、組成物及方法。

Antigen binding molecules, chimeric receptors, and engineered immune cells to DLL3 are disclosed in accordance with the invention. The invention further relates to vectors, compositions, and methods of treatment and/or detection using the DLL3 antigen binding molecules and engineered immune cells.

指定代表圖：



【圖5】



I842703

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 DLL3的嵌合受體及其使用方法

【英文發明名稱】 CHIMERIC RECEPTORS TO DLL3 AND METHODS OF  
USE THEREOF

【中文】根據本發明，揭露了針對DLL3的抗原結合分子、嵌合受體和工程化之免疫細胞。本發明進一步涉及使用該等DLL3抗原結合分子和工程化的免疫細胞的治療和/或檢測之載體、組成物及方法。

【英文】Antigen binding molecules, chimeric receptors, and engineered immune cells to DLL3 are disclosed in accordance with the invention. The invention further relates to vectors, compositions, and methods of treatment and/or detection using the DLL3 antigen binding molecules and engineered immune cells.

【指定代表圖】 圖5

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 DLL3的嵌合受體及其使用方法

【英文發明名稱】 CHIMERIC RECEPTORS TO DLL3 AND METHODS OF  
USE THEREOF

### 背景技術

#### 【先前技術】

【0001】 小細胞肺癌（SCLC）約占所有確診肺癌病例的15%，且它係一種侵襲形式的肺癌（Enstone等人, (2017) Pharmacoecon Open[藥物經濟學公開] doi: 10.1007/s41669-017-0045-0；Bunn等人 (2016) J Thorac Oncol[胸部腫瘤學雜誌];11:453–74；Siegel等人, (2016) CA Cancer J Clin[臨床醫師癌症雜誌]; 66:7–30）。 $\delta$ 樣3（DLL3）係Notch受體的 $\delta$ /Serrate/Lag-2配位基家族中的一員，被認為在Notch傳訊中發揮作用。DLL3係Notch傳訊途徑的抑制性配位基，通常只在細胞內膜上表現（Geffers等人 (2007) J Cell Biol;178:465–76.）。代表性的DLL3蛋白直系同源物包括但不限於：人（登錄號NP\_058637和NP\_982353）、黑猩猩（登錄號XP\_003316395）、小鼠（登錄號NP\_031892）、和大鼠（登錄號NP\_446118）。在人類中，DLL3基因由位於染色體19q13上跨9.5 kBp的8個外顯子組成。在最後一個外顯子內的替代性剪接產生兩種加工的轉錄物，一種為2389個鹼基（登錄號NM\_016941）並且一種為2052個鹼基（登錄號NM\_203486）。前一轉錄物編碼一種618個胺基酸的蛋白質（登錄號NP\_058637；SEQ ID NO:29），而後一者編碼一種587個胺基酸的蛋白質（登錄號NP\_982353；SEQ ID NO:30）。在某些癌症，諸如SCLC中，已經發現DLL3在

第 1 頁，共 90 頁(發明說明書)

C220631PBX20231201C.docx

細胞表面表現，使其成為一種高度腫瘤選擇性的細胞表面蛋白（Saunders等人 (2015) Sci Transl Med[科學轉化醫學];7:302ra136.）。

【0002】工程化的免疫細胞已顯示在治療性處理中特別是在腫瘤學中具有所希望的品質。兩種主要類型的工程化的免疫細胞係含有嵌合抗原受體（稱為“CAR”或“CAR-T”）和T-細胞受體(“TCR”)的細胞。該等工程化的細胞被設計用來賦予它們抗原特異性，同時保留或增強它們識別和殺傷靶細胞的能力。嵌合抗原受體可以包括，例如，(i) 抗原特異性成分（“抗原結合分子”）、(ii) 一個或多個共刺激結構域、以及 (iii) 一個或多個激活結構域。每個結構域可能是異源的，即由來自不同蛋白質鏈的序列構成。表現嵌合抗原受體的免疫細胞（諸如T細胞）可用於各種治療，包括癌症治療。應當認識到的是，如本文所定義的共刺激多肽可用於增強針對靶抗原的表現CAR的細胞的激活，從而提高過繼性免疫療法的效力。

【0003】T細胞可以被設計成對一個或多個所希望的靶標具有特異性。例如，T細胞可以用DNA或編碼抗原結合分子的其他遺傳物質（諸如抗體的一個或多個單鏈可變片段（“scFv”）聯合一個或多個傳訊分子和/或一個或多個激活結構域（諸如CD3  $\zeta$ ）轉導。

【0004】除了CAR-T細胞識別和破壞靶細胞的能力外，成功的T細胞療法還得益於CAR-T細胞在對抗原的應答中堅持和維持增殖能力的的能力。

【0005】存在對於鑒定治療DLL3相關疾病和障礙的新穎療法和改進療法的需要。

## 【發明內容】

第 2 頁，共 90 頁(發明說明書)

C220631PBX20231201C.docx

**【技術領域】**

**【0006】** 本發明涉及對DLL3具有特異性的工程化的免疫細胞（諸如CAR或TCR）、抗原結合分子（包括但不限於抗體、scFv、重鏈和/或輕鏈以及該等抗原結合分子的CDR）。

**【0007】** 本發明的嵌合抗原受體通常包括：(i) DLL3特異性抗原結合分子、(ii) 一個或多個共刺激結構域、以及 (iii) 一個或多個激活結構域。應當認識到的是，每個結構域可能是異源的，因此，其由來自不同蛋白質鏈的序列組成。

**【0008】** 在一些實施方式中，本發明涉及嵌合抗原受體，該嵌合抗原受體包含抗原結合分子，該抗原結合分子特異性結合到DLL3上，其中該抗原結合分子包含以下至少一種：(a) 可變重鏈CDR1，其包含與SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:62的胺基酸序列差異不超過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列；(b) 可變重鏈CDR2，其包含與SEQ ID NO:43或SEQ ID NO:53或SEQ ID NO:63的胺基酸序列差異不超過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列；(c) 可變重鏈CDR3，其包含與SEQ ID NO:44或SEQ ID NO:54或SEQ ID NO:64的胺基酸序列差異不超過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列；(d) 可變輕鏈CDR1，其包含與SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:57或SEQ ID NO:67的胺基酸序列差異不超過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列；(e) 可變輕鏈CDR2，其包含與SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:58或SEQ ID NO:68的胺基酸序列差異不超過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列；(f) 可變輕鏈CDR3，其包含與SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:59或SEQ ID NO:69的胺基酸序列差異為不超

過3、2、1或0個胺基酸殘基的胺基酸序列。

【0009】 在其他實施方式中，該嵌合抗原受體進一步包括至少一個共刺激結構域。在另外的實施方式中，該嵌合抗原受體進一步包括至少一個激活結構域。

【0010】 在某些實施方式中，該共刺激結構域係以下的傳訊區：CD28、CD28T、CD8、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、計畫性死亡-1（PD-1）、可誘導的T細胞共刺激共刺激因子（ICOS）、淋巴細胞功能相關抗原-1（LFA-1、CD11a/CD18）、CD3  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Ig  $\alpha$ （CD79a）、DAP-10、Fc  $\gamma$ 受體、MHC 1類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、傳訊淋巴細胞激活分子（SLAM蛋白）、激活型NK細胞受體、BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRDS2、SLAMF7、NKp80（KLRF1）、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL-2R  $\beta$ 、IL-2R  $\gamma$ 、IL-7R  $\alpha$ 、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、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRT AM、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、與CD83特異性結合的配位基、或其任何組合。

【0011】 在一些實施方式中，該共刺激結構域來自4-1BB。在其他實施方式中，該共刺激結構域來自CD28或CD28T。在其他實施方式中，該共刺激結構域來自CD8。在其他實施方式中，該共刺激結構域來自OX40。還參見Hombach等人, *Oncoimmunology*. [腫瘤免疫學] 2012年7月1日; 1(4): 458–466。在仍然其他實施方式中，該共刺激結構域包含ICOS，如描述於Guedan等人, 2014年8月14日; *Blood* [血液]: 124 (7) 以及Shen等人, *Journal of Hematology & Oncology* [血液學與腫瘤學雜誌] (2013) 6:33。在仍然其他實施方式中，該共刺激結構域包含CD27，如描述於Song等人, *Oncoimmunology*. [腫瘤免疫學] 2012年7月1日; 1(4): 547–549。

【0012】 在某些實施方式中，該CD28共刺激結構域包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:8。在另外的實施方式中，該CD8共刺激結構域包含SEQ ID NO:14。在另外的實施方式中，該4-1BB共刺激結構域包含SEQ ID NO:16。在另外的實施方式中，該激活結構域包含CD3、CD3  $\zeta$ 、或具有在SEQ ID NO:10中列出的序列的CD3  $\xi$ 。

【0013】 在其他實施方式中，本發明涉及嵌合抗原受體，其中該共刺激結構域包含SEQ ID NO:2且激活結構域包含SEQ ID NO:10。

【0014】 本發明進一步涉及編碼嵌合抗原受體的多核苷酸以及包含該多核苷酸的載體。例如，該載體可以是逆轉錄病毒載體、DNA載體、質體、RNA

載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體、或其任何組合。本發明進一步涉及包含該載體的免疫細胞。在一些實施方式中，該慢病毒載體係pGAR載體。

**【0015】** 示例性免疫細胞包括但不限於T細胞、腫瘤浸潤淋巴細胞（TIL）、NK細胞、TCR-表現細胞、樹突狀細胞或NK-T細胞。所述T細胞可以是自體、同種異體或異源的。在其他實施方式中，本發明涉及包含本文所述免疫細胞的藥物組成物。

**【0016】** 在某些實施方式中，本發明涉及抗原結合分子（以及包含該等分子的嵌合抗原受體），該抗原結合分子包括以下中的至少一種：

(a) VH區，其與1H2.1的VH區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0個胺基酸殘基，和VL區，其與1H2.1的VL區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基；

(b) VH區，其與8D2的VH區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0個胺基酸殘基，和VL區，其與8D2的VL區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基；

(c) VH區，其與6B2的VH區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0個胺基酸殘基，和VL區，其與6B2的VL區的胺基酸序列的差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基；

並且其中該一個或多個VH和VL區藉由至少一個連接子連接。

**【0017】** 在其他實施方式中，本發明涉及抗原結合分子（以及包含該等分子的嵌合抗原受體），其中該連接子包含scFv G4S連接子和scFv惠特洛

(Whitlow) 連接子中的至少一個。

【0018】 在其他實施方式中，本發明涉及編碼本發明多肽的載體以及包含該等多肽的免疫細胞。較佳的免疫細胞包括T細胞、腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL)、NK細胞、TCR-表現細胞、樹突狀細胞或NK-T細胞。所述T細胞可以是自體、同種異體或異源的。

【0019】 在其他實施方式中，本發明涉及編碼包含特異性結合至DLL3的抗原結合分子的嵌合抗原受體 (CAR) 或T細胞受體 (TCR) 的分離的多核苷酸，其中該抗原結合分子包含可變重 ( $V_H$ ) 鏈CDR3，該可變重 ( $V_H$ ) 鏈CDR3包含SEQ ID NO:44或SEQ ID NO:54或SEQ ID NO:64的胺基酸序列。該多核苷酸可以進一步包含激活結構域。在較佳的實施方式中，該激活結構域係CD3，更較佳的是CD3  $\zeta$ ，更較佳的是在SEQ ID NO:9中列出的胺基酸序列。

【0020】 在其他實施方式中，本發明包括共刺激結構域，例如CD28、CD28T、OX40、CD8、4-1BB/CD137、CD2、CD3 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\zeta$ )、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD 33、CD37、CD40、CD 45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1 (CD11a/CD18))、CD247、CD276 (B7-H3)、LIGHT (腫瘤壞死因子超家族成員14; TNFSF14)、NKG2C、Ig  $\alpha$  (CD79a)、DAP-10、Fc  $\gamma$  受體、MHC I類分子、TNF、TNFr、整合素、傳訊淋巴細胞激活分子、BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、

IL-2R  $\beta$ 、IL-2R  $\gamma$ 、IL-7R  $\alpha$ 、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、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83配位基、或其片段或組合。較佳的共刺激結構域係如下文所列舉的。

【0021】 在另外的實施方式中，本發明涉及編碼嵌合抗原受體 (CAR) 或T細胞受體 (TCR) 的分離的多核苷酸，其中所述CAR或TCR包含特異性結合至DLL3的抗原結合分子，並且其中該抗原結合分子包含可變輕 ( $V_L$ ) 鏈 CDR3，該可變輕 ( $V_L$ ) 鏈CDR3包含SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:67的胺基酸序列。該多核苷酸可以進一步包含激活結構域。該多核苷酸可以進一步包含共刺激結構域。

【0022】 在其他實施方式中，本發明涉及編碼包含特異性結合至DLL3的抗原結合分子的嵌合抗原受體 (CAR) 或T細胞受體 (TCR) 的分離的多核苷酸，其中該抗原結合分子重鏈包含CDR1 (SEQ ID NO:42)、CDR2 (SEQ ID NO:43)、和CDR3 (SEQ ID NO:44) 並且該抗原結合分子輕鏈包含CDR1 (SEQ ID NO:47)、CDR2 (SEQ ID NO:48)、和CDR3 (SEQ ID NO:49)。

【0023】 在其他實施方式中，本發明涉及編碼包含特異性結合至DLL3的抗原結合分子的嵌合抗原受體（CAR）或T細胞受體（TCR）的分離的多核苷酸，其中該抗原結合分子重鏈包含CDR1（SEQ ID NO:52）、CDR2（SEQ ID NO:53）、和CDR3（SEQ ID NO:54）並且該抗原結合分子輕鏈包含CDR1（SEQ ID NO:57）、CDR2（SEQ ID NO:58）、和CDR3（SEQ ID NO:59）。

【0024】 在其他實施方式中，本發明涉及編碼包含特異性結合至DLL3的抗原結合分子的嵌合抗原受體（CAR）或T細胞受體（TCR）的分離的多核苷酸，其中該抗原結合分子重鏈包含CDR1（SEQ ID NO:62）、CDR2（SEQ ID NO:63）、和CDR3（SEQ ID NO:64）並且該抗原結合分子輕鏈包含CDR1（SEQ ID NO:67）、CDR2（SEQ ID NO:68）、和CDR3（SEQ ID NO:69）。

【0025】 本發明進一步涉及DLL3抗原結合分子，其包含如本文所陳述的至少一個可變重鏈CDR3或可變輕鏈CDR3序列。本發明進一步涉及DLL3抗原結合分子，其包含如本文所述的至少一個可變重鏈CDR1、CDR2、和CDR3序列。本發明進一步涉及DLL3抗原結合分子，其包含如本文所述的至少一個可變輕鏈CDR1、CDR2、和CDR3序列。本發明進一步涉及DLL3抗原結合分子，其包含如本文所述的可變重鏈CDR1、CDR2、CDR3，和可變輕鏈CDR1、CDR2、和CDR3序列。

【0026】 根據本發明的適用於DLL3結合分子的另外的重鏈和輕鏈可變結構域以及CDR聚核苷酸和胺基酸序列可以發現於提交於2015年7月31日的美國臨時申請號62/199,944。

【0027】 本發明進一步涉及治療有此需要的受試者中的疾病或障礙的方

法，該方法包括投與該受試者根據本發明的抗原結合分子、CAR、TCR、多核苷酸、載體、細胞或組成物。適合治療的疾病包括但不限於：腎上腺癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、食管癌、結腸直腸癌、前列腺癌（例如，前列腺腺癌）、胰臟癌、肺癌（包括小細胞肺癌和非小細胞肺癌）、甲狀腺癌、上皮癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、頭頸部腫瘤、大細胞神經內分泌癌（LCNEC）、甲狀腺髓樣癌、神經膠母細胞瘤、神經內分泌前列腺癌（NEPC）、高分級胃腸胰癌（GEP）和惡性黑色素瘤。

### 【圖式簡單說明】

【0028】 [圖1]描繪了來自健康供體的T細胞中DLL3 CAR之表現。

【0029】 [圖2]描繪了來自健康供體的慢病毒轉導的CAR T細胞之溶細胞活性。

【0030】 [圖3]描繪了藉由來自健康供體的CAR T細胞之細胞介素產生。

【0031】 [圖4]描繪了響應於表現DLL3的靶細胞，T細胞增殖之流動式細胞測量術。

【0032】 [圖5]描繪了DLL3 CAR T細胞在人SCLC的小鼠異源模型中之體內抗腫瘤活性。

【0033】 [圖6]描繪了DLL3 CAR T細胞治療後小鼠SCLC異源模型之存活分析。

【0034】 [圖7]描繪了pGAR載體圖譜。

### 【實施方式】

【0035】 應當認識到的是，嵌合抗原受體（CAR或CAR-T）和T細胞受體（TCR）係基因工程化的受體。該等工程化受體可以根據本領域已知的技術很容易地插入免疫細胞並藉由免疫細胞表現，所述免疫細胞包括T細胞。藉由CAR，單一的受體可以被程式設計，使其既能識別特定的抗原，又能在與該抗原結合時激活免疫細胞，攻擊並摧毀攜帶該抗原的細胞。當該等抗原存在於腫瘤細胞上時，表現CAR的免疫細胞可以靶向並殺傷腫瘤細胞。

【0036】 藉由摻入與靶抗原相互作用的抗原結合分子，CAR可以被工程化以結合抗原（諸如細胞表面抗原）。較佳的是，該抗原結合分子係其抗體片段，並且更較佳的是一個或多個單鏈抗體片段（“scFv”）。scFv係單鏈抗體片段，它具有連接在一起的抗體重鏈和輕鏈的可變區。參見美國專利案號7,741,465、和6,319,494以及Eshhar等人, *Cancer Immunol Immunotherapy* [癌症免疫免疫療法](1997) 45: 131-136。scFv保留了親本抗體與靶抗原特異性相互作用的能力。scFv較佳的是用於在嵌合抗原受體中使用，因為它們可以被工程化以作為單鏈的部分與其他CAR成分被表現。同上還參見Krause等人, *J. Exp. Med.*[實驗醫學雜誌], 第188卷, 第4期, 1998 (619–626)；Finney等人, *Journal of Immunology*[免疫學雜誌], 1998, 161: 2791–2797。應當認識到的是，抗原結合分子通常包含在CAR的細胞外部分中，這樣它就能夠識別和結合目的抗原。在本發明的範圍內考慮到的是具有對多於一個目的靶標具有特異性的雙特異性和多特異性CAR。

【0037】 **共刺激結構域**。嵌合抗原受體可以摻入共刺激（傳訊）結構域來增強其效力。參見美國專利案號7,741,465、和6,319,494，以及Krause等人和

Finney等人（同上），Song等人, Blood[血液] 119:696-706 (2012)；Kalos等人, Sci Transl. Med.[科學轉化醫學] 3:95 (2011)；Porter等人, N. Engl. J. Med.[新英格蘭醫學雜誌] 365:725-33 (2011)，以及Gross等人, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.[藥理學與毒理學年評] 56:59–83 (2016)。例如，CD28係一種天然存在於T細胞上的共刺激蛋白。CD28的完整天然胺基酸序列描述於NCBI參考序列：NP\_006130.1。完整的天然CD28核酸序列描述於NCBI參考序列：NM\_006139.1。

【0038】 某些CD28結構域已被用於嵌合抗原受體。根據本發明，現在已經發現新穎的CD28細胞外結構域，稱為“CD28T”，在CAR構建體中使用時意外地提供了某些益處。

【0039】 CD28T分子的核苷酸序列（包括細胞外CD28T結構域、CD28跨膜結構域和細胞內結構域）在SEQ ID NO:1中列出：

【0040】 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGA  
AGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCAT  
TCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCG  
TCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTG  
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG  
GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGA  
GC

【0041】 相應的胺基酸序列在SEQ ID NO:2中列出：

【0042】 LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLA  
CYSLLVTVAFIIFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP

RDFAAYRS

【0043】 CD28T的細胞外部分的核苷酸序列在SEQ ID NO:3中列出：

【0044】 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGA  
AGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

【0045】 CD28T細胞外結構域的相應的胺基酸序列在SEQ ID NO:4中列出：  
LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP

【0046】 CD28跨膜結構域的核苷酸序列在SEQ ID NO:5中列出：

【0047】 TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTA  
CTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT

【0048】 CD28跨膜結構域的胺基酸序列在以下中列出

【0049】 SEQ ID NO:6：FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV

【0050】 CD28細胞內傳訊結構域的核苷酸序列在SEQ ID NO:7中列出：

【0051】 AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA  
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTAC  
GCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC

【0052】 CD28細胞內傳訊結構域的胺基酸序列在SEQ ID NO:8中列出：

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

【0053】 適用於本發明的另外的CD28序列包括CD28核苷酸序列，其在  
SEQ ID NO:11中列出：

【0054】 ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAA  
AGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCT  
CCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCC

【0055】 相應的胺基酸序列在SEQ ID NO:12中列出：

第 13 頁，共 90 頁(發明說明書)

C220631PBX20231201C.docx

【0056】 IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKP

【0057】 其他的適合的細胞外或跨膜序列可以來自CD8。適合的CD8細胞外和跨膜結構域的核苷酸序列在SEQ ID NO:13中列出：

【0058】 GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTT  
TGTACCAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGC  
CACCTACCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAG  
AGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGACTGGA  
TTTCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGGCG  
TACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC

【0059】 相應的胺基酸序列在SEQ ID NO:14中列出：

【0060】 AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN

【0061】 其他的適合的細胞內傳訊序列可以來自41-BB。適合的41-BB細胞內傳訊結構域的核苷酸序列在SEQ ID NO:15中列出：

【0062】 CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGT  
ACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAG  
GACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACT  
G

【0063】 相應的胺基酸序列在SEQ ID NO:16中列出：

【0064】 RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG  
GCEL

【0065】 本發明範圍內的適合的共刺激結構域可以來自（除其他來源外）CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、

ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD 33、  
CD37、CD40、CD 45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、PD-  
1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1 (CD11a/CD18)、CD247、CD276  
(B7-H3)、LIGHT (腫瘤壞死因子超家族成員14; TNFSF14)、NKG2C、Ig  
α (CD79a)、DAP-10、Fc γ受體、MHC I類分子、TNF、TNFr、整合素、傳訊  
淋巴細胞激活分子、BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-  
1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、  
NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、  
IL-2R β、IL-2R γ、IL-7R α、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、  
ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11-  
la、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、  
CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1  
(CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、  
CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100  
(SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、  
CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、  
LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83配位基、或其片段或組合。

**【0066】** 激活結構域。

**【0067】** CD3係天然T細胞上T細胞受體的元件，並且已顯示係CAR內重要的細胞內**激活**元件。在較佳的實施方式中，CD3係CD3 ζ，其核苷酸序列在SEQ ID NO:9中列出：

【0068】 AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC  
AGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA  
AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGT  
GGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC  
AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA  
GCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT  
GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG  
G

【0069】 細胞內CD3  $\zeta$ 的相應的胺基酸在SEQ ID NO:10中列出：

【0070】 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ  
GLSTATKDTYDALHMQALPPR

### 結構域取向

【0071】 應當認識到的是在結構上，該等結構域對應於免疫細胞相關的位置。因此，該等結構域可以是(i) “鉸鏈” 或細胞外（EC）結構域、(ii) 跨膜（TM）結構域、和/或 (iii) 細胞內（IC）（細胞質）結構域的部分。細胞內成分通常部分包含CD3家族的成員，較佳的是CD3  $\zeta$ ，該CD3  $\zeta$ 能夠在抗原結合分子與其靶標結合後激活T細胞。在一個實施方式中，該鉸鏈結構域通常由如本文定義的至少一個共刺激結構域構成。

【0072】 還應當認識到的是鉸鏈區也可能包含免疫球蛋白家族的一些或全部成員，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM或其片段。

【0073】 根據本發明的示例性CAR構建體在表1中列出。

[表 1]

| 構建體名稱       | scFv  | 共刺激結構域 | 激活結構域 |
|-------------|-------|--------|-------|
| 1H2.1 CD28T | 1H2.1 | CD28T  | CD3 ζ |
| 1H2.1 4-1BB | 1H2.1 | 4-1BB  | CD3 ζ |
| 8D2 CD28T   | 8D2   | CD28T  | CD3 ζ |
| 8D2 4-1BB   | 8D2   | 4-1BB  | CD3 ζ |
| 6B2 CD28T   | 6B2   | CD28T  | CD3 ζ |
| 6B2 4-1BB   | 6B2   | 4-1BB  | CD3 ζ |

與細胞相關的結構域

【0074】 應當認識到的是，相對於攜帶受體的細胞，本發明的工程化的T細胞包括抗原結合分子（諸如scFv）、細胞外結構域（可能包括“鉸鏈”結構域）、跨膜結構域和細胞內結構域。細胞內結構域至少部分地包含激活結構域，該激活結構域較佳的是由CD3家族成員（諸如CD3 ζ、CD3 ε、CD3 γ、或其部分）構成。進一步應當認識到的是抗原結合分子（例如，一個或多個scFv）被工程化使其位於分子/構建體的細胞外部分，從而能夠識別和結合到其一個或多個靶標上。

【0075】 **細胞外結構域**。細胞外結構域有利於傳訊和淋巴細胞對抗原的有效應答。本發明中特別有用的細胞外結構域可以來自（即包括）：CD28、CD28T、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、計畫性死亡-1（PD-1）、可誘導的T細胞共刺激共刺激因子（ICOS）、淋巴細胞功能相關抗原-1（LFA-1、CD11a/CD18）、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Ig α（CD79a）、DAP-10、Fc γ受體、MHC 1類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、傳訊淋巴細胞激活分子（SLAM蛋白）、激活型NK細胞受體、

BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL-2R  $\beta$ 、IL-2R  $\gamma$ 、IL-7R  $\alpha$ 、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、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、與CD83特異性結合的配位基、或其任何組合。細胞外結構域可來自天然來源或合成來源。

**【0076】** 如本文所述，細胞外結構域通常包含鉸鏈部分。這係細胞外結構域的一部分，有時稱為“間隔子”區。根據本發明可以使用多種鉸鏈，包括如上文所述的共刺激分子，以及免疫球蛋白 (Ig) 序列或其他適合的分子，以達到所希望的與靶細胞的特殊距離。在一些實施方式中，整個細胞外區域包括鉸鏈區。在一些實施方式中，該鉸鏈區包含CD28T或CD28的EC結構域。

**【0077】 跨膜結構域。**CAR可被設計成包括融合到該CAR的細胞外結構域的跨膜結構域。它可以類似地融合到CAR的細胞內結構域。在一個實施方式中，使用自然與CAR中的一個結構域相關的跨膜結構域。在一些情況下，可以

藉由胺基酸取代來選擇或修飾跨膜結構域，以避免此類結構域與相同或不同表面膜蛋白的跨膜結構域的結合以最小化與受體複合物的其他成員的相互作用。跨膜結構域可來自天然來源或合成來源。在來源係天然的情況下，結構域可以衍生自任何膜結合或跨膜蛋白。本發明中特別有用的跨膜區可以來自（即包括）：CD28、CD28T、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、計畫性死亡-1（PD-1）、可誘導的T細胞共刺激共刺激因子（ICOS）、淋巴細胞功能相關抗原-1（LFA-1、CD11a/CD18）、CD3  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Ig  $\alpha$ （CD79a）、DAP-10、Fc  $\gamma$ 受體、MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、傳訊淋巴細胞激活分子（SLAM蛋白）、激活型NK細胞受體、BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRDS2、SLAMF7、NKp80（KLRF1）、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL-2R $\beta$ 、IL-2R  $\gamma$ 、IL-7R  $\alpha$ 、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、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、與CD83特異性結合的配位基、或其任何組合。

【0078】視需要，短連接子可以在CAR的任何或部分細胞外、跨膜和細胞內結構域之間形成連接。

【0079】在一個實施方式中，本發明的CAR中的跨膜結構域為CD8跨膜結構域。在一個實施方式中，該CD8跨膜結構域包含SEQ ID NO:13的核酸序列的跨膜部分。在另一個實施方式中，該CD8跨膜結構域包含編碼SEQ ID NO:14中包含的跨膜胺基酸序列的核酸序列。

【0080】在某些實施方式中，本發明的CAR中的跨膜結構域為CD28跨膜結構域。在一個實施方式中，該CD28跨膜結構域包含SEQ ID NO:5的核酸序列。在一個實施方式中，該CD28跨膜結構域包含編碼SEQ ID NO:6的胺基酸序列的核酸序列。在另一個實施方式中，該CD28跨膜結構域包含SEQ ID NO:6的胺基酸序列。

【0081】細胞內（細胞質）結構域。本發明的工程化的T細胞的細胞內（細胞質）結構域可提供免疫細胞的至少一種正常效應功能的激活。T細胞的效應子功能例如可以是包括細胞介素的分泌的細胞溶解活性或輔助活性。

【0082】應當認識到的是，適合的細胞內分子包括（即包含）但不限於CD28、CD28T、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、計畫性死亡-1（PD-1）、可誘導的T細胞共刺激共刺激因子（ICOS）、淋巴細胞功能相關抗原-1（LFA-1、CD11a/CD18）、CD3  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Ig  $\alpha$

(CD79a)、DAP-10、Fc  $\gamma$ 受體、MHC 1類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、傳訊淋巴細胞激活分子 (SLAM蛋白)、激活型NK細胞受體、BTLA、Toll配位基受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL-2R  $\beta$ 、IL-2R  $\gamma$ 、IL-7R  $\alpha$ 、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、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、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、與CD83特異性結合的配位基、或其任何組合。

**【0083】** 在較佳的實施方式中，所述CAR的細胞質結構域可被設計為包含CD3  $\zeta$ 傳訊結構域本身，或與在本發明的CAR上下文中有用的任何其他所希望的一個或多個細胞質結構域組合。例如，CAR的細胞質結構域可以包含CD3  $\zeta$ 鏈部分和共刺激傳訊區。

**【0084】** 本發明的CAR的細胞質傳訊部分內的細胞質傳訊序列可以按隨機或指定的順序相互連接。

【0085】 在一個較佳的實施方式中，該細胞質結構域被設計為包含CD3  $\zeta$  的傳訊結構域和CD28的傳訊結構域。在另一個實施方式中，該細胞質結構域被設計為包含CD3  $\zeta$  的傳訊結構域和4-1BB的傳訊結構域，其中該細胞質CD28包含在SEQ ID NO:15中列出的核酸序列和在SEQ ID NO:16中列出的胺基酸序列。在另一個實施方式中，本發明的CAR中的細胞質結構域被設計為包括CD28和CD3  $\zeta$  的一部分，其中該細胞質CD28包含在SEQ ID NO:7中列出的核酸序列和在SEQ ID NO:8中列出的胺基酸序列。CD3  $\zeta$  核酸序列在SEQ ID NO:9中列出，且胺基酸序列在SEQ ID NO:8中列出。

【0086】 應當認識到的是，根據本發明的CAR的一個較佳的取向包括抗原結合結構域（諸如scFv）與共刺激結構域和激活結構域串聯。共刺激結構域可包含細胞外部分、跨膜部分和細胞內部分的一個或多個。進一步應當認識到的是可以串聯使用多個共刺激結構域。

【0087】 在一些實施方式中，提供的核酸包括可操作地連接到編碼抗原結合分子的第一多核苷酸的啟動子、至少一個共刺激分子和激活結構域。

【0088】 在一些實施方式中，該核酸構建體包含在病毒載體中。在一些實施方式中，該病毒載體選自由以下各項組成之群組：逆轉錄病毒載體、小鼠白血病毒載體、SFG載體、腺病毒載體、慢病毒載體、腺相關病毒（AAV）載體、疱疹病毒載體和牛痘病毒載體。在一些實施方式中，該核酸包含在質體中。

【0089】 本發明進一步涉及編碼嵌合抗原受體的分離的多核苷酸以及包含該多核苷酸的載體。任何本領域已知的載體都適用於本發明。在一些實施方

式中，該載體係病毒載體。在一些實施方式中，該載體係逆轉錄病毒載體（諸如pMSVG1）、DNA載體、小鼠白血病毒載體、SFG載體、質體、RNA載體、腺病毒載體、桿狀病毒載體、EB（Epstein Barr）病毒載體、乳頭多瘤空泡病毒（papovaviral）載體、牛痘病毒載體、單純疱疹病毒載體、腺病毒相關載體（AAV）、慢病毒載體（諸如pGAR）、或其任何組合。pGAR載體圖譜如圖7所示。pGAR序列如下：

```
CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACG
CGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGC
TTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTA
AATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGAC
CCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTG
ATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGG
ACTCTTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTT
TGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCT
GATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAA
TTTGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGGCGATCGGTG
CGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAG
GCGATTAAGTTGGGTAAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAAA
CGACGGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGGAT
GGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGG
AGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCC
AACGACCCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAAC
GCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAA
```

CTGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCT  
ATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACAT  
GACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGC  
TATTACCATGCTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGC  
GGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGG  
AGTTTGTTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA  
CTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCT  
ATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGA  
TCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCT  
CAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGT  
GACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAAT  
CTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAG  
AGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAG  
AGGCGAGGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGA  
GGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGGA  
GAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGGAAAGAA  
AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGA  
TTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAAT  
ACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAAGCTTAGAT  
CATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAG  
ATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAAC  
AAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCCGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA  
GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAG

TAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAG  
AGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCTT  
GGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGC  
TGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAAC  
AATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGT  
CTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATAC  
CTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACATCAT  
TTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGG  
AACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAA  
CAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGC  
AAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTT  
GTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCA  
TAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTT  
CTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACC  
CACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAG  
AAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTAGTGAACGGATC  
TCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTAC  
AGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAACTA  
AAGAATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATTTTATCGCGATCGCGG  
AATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCAT  
TTTGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCA  
AGGTTAGGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGT  
GGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAG

ATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGG  
GTGCCCCAAGGACCTGAAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAAT  
CAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAA  
AAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAAGTAGATCTT  
TGTCGATCCTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGCTGCCAAGC  
TTCCGAGCTCTCGAATTAATTACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACT  
AGTCGAATCGATATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT  
GGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTA  
ATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT  
TGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCA  
GGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGT  
TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCC  
CTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGG  
ACAGGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAA  
GCTGACGTCCTTTTTCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG  
CGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCC  
TTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCG  
CCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCCCGCCTGGTTAATT  
AAAGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCA  
CTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCGAATTCCTCCCAACGA  
AGACAAGATCTGCTTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATC  
TGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCA  
ATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCCGTCTGTTGTGTGA

CTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCT  
CTAGCAGGCATGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAAC  
CACAAC TAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATG  
CTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAAC  
AACAAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTT CAGGGGGAGGTGTGGGAGGT  
TTTTTGGCGCGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGTTAATTGCGAGC  
TTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTC  
ACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGG  
GTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCC  
GCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCA  
ACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTTCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGC  
TCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCT  
CACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAG  
GAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA  
AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCAT  
CACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTAT  
AAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTC  
CGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCG  
TGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCTG  
TTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGC  
TGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGA  
CTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGT  
ATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTAC

ACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTT  
CGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGT  
AGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGG  
ATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGA  
ACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATC  
TTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGT  
ATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGC  
ACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCC  
CGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTG  
CTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCA  
ATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTT  
TATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGT  
AGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATC  
GTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAA  
CGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAG  
CTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATC  
ACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGT  
AAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAAT  
AGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAAT  
ACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTC  
TTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCTGA  
TGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCA  
GCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAAATGCCGCAAAAAAGGG

AATAAGGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAAT  
ATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTG  
AATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGA  
AAAGTGCCAC (SEQ ID NO:70)

【0090】適合的另外的示例性載體包括，例如pBABE-puro、pBABE-neo largeTcDNA、pBABE-hygro-hTERT、pMKO.1 GFP、MSCV-IRES-GFP、pMSCV PIG（Puro IRES GFP空質體）、pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE、MSCV IRES螢光素酶、pMIG、MDH1-PGK-GFP\_2.0、TtRMPVIR、pMSCV-IRES-mCherry FP、pRetroX GFP T2A Cre、pRXTN、pLncEXP、和pLXIN-Luc。

【0091】在一些實施方式中，該工程化的細胞係T細胞、腫瘤浸潤淋巴細胞（TIL）、NK細胞、TCR-表現細胞、樹突狀細胞或NK-T細胞。在一些實施方式中，該細胞獲得自外周血或由外周血製備。在一些實施方式中，該細胞獲得自外周血單核細胞（PBMC）或由外周血單核細胞（PBMC）製備。在一些實施方式中，該細胞獲得自骨髓或由骨髓製備。在一些實施方式中，該細胞獲得自臍帶血或由臍帶血製備。在一些實施方式中，該細胞係人細胞。在一些實施方式中，使用選自以下群組之方法用核酸載體轉染或轉導細胞，該組由以下組成：電穿孔、聲孔效應、生物彈射（例如基因槍）、脂質轉染、聚合物轉染、奈米顆粒或複合物。

【0092】在一些實施方式中，嵌合抗原受體在包含本申請的核酸的工程化的免疫細胞中表現。在一些實施方式中，本應用的該等嵌合抗原受體可以包括，(i) 抗原結合分子（諸如scFv）、(ii) 跨膜區、和 (iii) T細胞激活分子或區

域。

## 抗原結合分子

【0093】 抗原結合分子在本發明的範圍內。

【0094】 如本文所用的“抗原結合分子”意指任何結合特定靶抗原的蛋白質。在本申請中，指定的靶抗原係DLL3蛋白或其片段。抗原結合分子包括但不限於抗體及其結合部分，例如免疫功能片段。肽體（即，包含肽結合結構域的Fc融合分子）係合適的抗原結合分子的另一個實例。

【0095】 在一些實施方式中，該抗原結合分子結合至腫瘤細胞上的抗原。在一些實施方式中，該抗原結合分子結合至與過度增殖性疾病有關的細胞上的抗原或結合至病毒或細菌抗原。在某些實施方式中，該抗原結合分子結合至DLL3。在另外的實施方式中，該抗原結合分子係抗體或其片段，包括其一個或多個互補決定區（CDR）。在另外的實施方式中，該抗原結合分子係單鏈可變片段（scFv）。

【0096】 術語抗原結合分子的“免疫功能片段”（或“片段”）係包含抗體的部分（無論該部分如何獲得或合成）抗原結合分子的一種，所述抗體至少缺乏一些存在於全長鏈上的胺基酸，但仍有能力與抗原特異性結合。此類片段具有生物活性，因為它們與靶抗原結合，並可以與其他抗原結合分子（包括完整的抗體）競爭結合到給定的表位。在一些實施方式中，該片段係中和片段。在一些實施方式中，該片段可以阻斷或降低DLL3的活性。在一個方面，此類片段將保留存在於全長輕鏈或重鏈中的至少一個CDR，並且在一些實施方式中將包含單個重鏈和/或輕鏈或其部分。該等片段可以藉由重組DNA技術產

生，或可以藉由抗原結合分子（包括完整的抗體）的酶促或化學裂解產生。

【0097】 免疫功能免疫球蛋白片段包括，但不限於：scFv片段、Fab片段（Fab'、F(ab')<sub>2</sub>等）、一個或多個CDR、雙抗體（與輕鏈可變結構域相同的多肽上的重鏈可變結構域，經由短肽連接子，該連接子太短，不允許同一鏈上的兩個結構域之間的配對）、結構域抗體、和單鏈抗體。該等片段可以來自任何哺乳動物，包括但不限於人、小鼠、大鼠、駱駝或兔。如熟悉該項技術者所理解的，抗原結合分子可以包括非蛋白成分。

【0098】 抗原結合分子的變體也在本發明的範圍內，如可變輕鏈和/或可變重鏈，每條鏈與本文所述序列的胺基酸序列具有至少70%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-97%、97%-99%或99%以上的同一性。在一些情況下，此類分子包括至少一個重鏈和一個輕鏈，而在其他情況下，該等變體形式含有兩個相同的輕鏈和兩個相同的重鏈（或其子部分）。熟悉該項技術者將能夠使用熟知的技術如在此所陳述的確定抗原結合分子的合適的變體。在某些實施方式中，熟悉該項技術者可以鑒定分子的合適的區域，該等區域藉由靶向被認為對活性不重要的區域在不破壞活性的情況下被改變。

【0099】 在某些實施方式中，抗原結合分子的多肽結構基於抗體，包括但不限於：單株抗體、雙特異性抗體、迷你抗體、結構域抗體、合成抗體（有時在本文中稱為“抗體模擬物”）、嵌合抗體、人源化抗體、人抗體、抗體融合（有時在本文中稱為“抗體軛合物（conjugate）”）、及分別地其片段。在一些實施方式中，該抗原結合分子包含親和多聚體（avimer）或由親和多聚體組成。

【0100】 在一些實施方式中，單獨投與DLL3的抗原結合分子。在其他實施方式中，作為CAR、TCR、或其他免疫細胞的部分投與DLL3的抗原結合分子。在此類免疫細胞中，DLL3的抗原分子可以在相同啟動子區域或單獨的啟動子的控制下。在某些實施方式中，編碼蛋白質製劑的基因和/或DLL3的抗原結合分子可以位於分開的載體中。

【0101】 本發明進一步提供了包含DLL3的抗原結合分子以及藥學上可接受的稀釋劑、載體、增溶劑、乳化劑、防腐劑和/或佐劑的藥物組成物。在某些實施方式中，藥物組成物將包括多於一種的不同的DLL3抗原結合分子。在某些實施方式中，藥物組成物將包括多於一種的DLL3的抗原結合分子，其中DLL3抗原結合分子結合多於一個表位。在一些實施方式中，各抗原結合分子不會相互競爭結合DLL3。

【0102】 在其他實施方式中，可以選擇用於胃腸外遞送、用於吸入或用於藉由消化道（如口服）遞送的藥物組成物。此類藥物可接受的組成物的製備係在熟悉該項技術者的能力範圍內的。在某些實施方式中，使用緩衝液將組成物維持在生理pH值或稍低的pH值，通常pH值範圍為從約5至約8。在某些實施方式中，當考慮進行胃腸外給藥時，治療組成物可以採用無熱原的、胃腸外可接受的水溶液的形式，該水溶液包含在藥學上可接受的載體中（含有或不含有另外的治療劑）的所希望的DLL3抗原結合分子。在某些實施方式中，用於胃腸外注射的載體係無菌蒸餾水，DLL3的抗原結合分子處於其中，含有或不含有至少一種另外的治療劑，配製為無菌、等滲溶液，適當保存。在某些實施方式中，該製備可以涉及用可以提供用於產物（該產物可以經由儲庫注射來遞

送)的受控或持續釋放的聚合物化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體配製所希望分子。在某些實施方式中,可植入藥物遞送裝置可用於引入所希望的分子。

**【0103】** 在一些實施方式中,該抗原結合分子用作診斷或驗證工具。該抗原結合分子可用於測定樣本和/或受試者中存在的DLL3的量。在一些實施方式中,診斷性抗原結合分子不被中和。在一些實施方式中,在測定套組(kit)和/或用於檢測哺乳動物組織或細胞中的DLL3之方法中使用或提供本文揭露的抗原結合分子,以篩選/診斷與DLL3水平變化相關的疾病或障礙。所述套組可包含結合DLL3的抗原結合分子,以及指示抗原結合分子與DLL3結合的手段和視需要的DLL3蛋白(如果存在)水平。

**【0104】** 鑒於下面的定義和描述,將進一步理解抗原結合分子。

**【0105】** “Fc”區包含兩個重鏈片段,其包含抗體的CH1和CH2結構域。兩個重鏈片段藉由兩個或更多個二硫鍵並藉由CH3結構域的疏水相互作用保持在一起。

**【0106】** “Fab片段”包含一條輕鏈和一條重鏈的CH1和可變區。Fab分子的重鏈不能與另一個重鏈分子形成二硫鍵。“Fab’片段”包含一條輕鏈和一條重鏈的一部分,該部分含有VH結構域和CH1結構域以及CH1和CH2結構域之間的區域,使得可以在兩個Fab'片段的兩個重鏈之間形成鏈間二硫鍵以形成F(ab’)<sub>2</sub>分子。“F(ab’)<sub>2</sub>片段”含有兩條輕鏈和兩條重鏈,該兩條重鏈含有CH1和CH2結構域之間的恒定區的一部分,使得在兩條重鏈之間形成鏈間二硫鍵。因此,F(ab’)<sub>2</sub>片段由兩個Fab'片段構成,這兩個Fab'片段藉由兩條重鏈之間的二

硫鍵保持在一起。

【0107】 “Fv區” 包含來自重鏈和輕鏈的可變區，但缺少恒定區。

【0108】 “單鏈可變片段”（“scFv”，也稱為“單鏈抗體”）係指Fv分子，其中重鏈和輕鏈可變區藉由柔性連接子連接形成單個多肽鏈，其形成抗原結合區。參見PCT申請WO88/01649和美國專利案號4,946,778和5,260,203，該等揭露內容藉由引用以其全文結合在此。

【0109】 “二價抗原結合分子” 包含兩個抗原結合位點。在一些情況下，兩個結合位點具有相同的抗原特異性。二價抗原結合分子可以是雙特異性的。“多特異性抗原結合分子” 係靶向多於一種抗原或表位的抗原結合分子。

“雙特異性”、“雙重特異性”或“雙功能性” 抗原結合分子分別是具有兩種不同抗原結合位點的雜合抗原結合分子或抗體。雙特異性抗原結合分子的兩個結合位點將結合兩種不同的表位，其可以存在於相同或不同的蛋白質靶標上。

【0110】 當解離常數（ $K_d$ ）為約 $1 \times 10^{-7}$  M時，稱抗原結合分子“特異性結合”其靶抗原。當 $K_d$ 為 $1-5 \times 10^{-9}$  M時，抗原結合分子以“高親和力”特異性結合抗原，當 $K_d$ 為 $1-5 \times 10^{-10}$  M時，抗原結合分子以“非常高的親和力”特異性結合抗原。在一個實施方式中，該抗原結合分子具有為 $10^{-9}$  M的 $K_d$ 。在一個實施方式中，解離速率 $< 1 \times 10^{-5}$ 。在其他實施方式中，該抗原結合分子將與人DLL3結合， $K_d$ 為約 $10^{-7}$  M和 $10^{-13}$  M之間，並且在又另一個實施方式中，該抗原結合分子將以 $1.0-5 \times 10^{-10}$ 的 $K_d$ 結合。

【0111】 當抗原結合分子與一個靶標結合比與第二個靶標結合更緊密時，稱其係“選擇性的”。

【0112】術語“抗體”係指任何同種型的完整免疫球蛋白，或其可以與完整抗體競爭地特異性結合靶抗原的片段並且包括例如嵌合的、人源化的、完全人的和雙特異性的抗體。“抗體”係如本文所定義的抗原結合分子的種類。完整抗體通常包含至少兩條全長重鏈和兩條全長輕鏈，但在一些情況下可包括更少的鏈，例如天然存在於駱駝科動物中的抗體，其可僅包含重鏈。抗體可以僅來自單一來源，或者可以是嵌合的，即，抗體的不同部分可以來自如下文進一步描述的兩種不同的抗體。抗原結合分子、抗體或結合片段可以在雜交瘤中藉由重組DNA技術或藉由完整抗體的酶促或化學切割產生。除非另有說明，否則術語“抗體”除了包含兩條全長重鏈和兩條全長輕鏈的抗體外，還包括其衍生物、變體、片段和突變蛋白，其實例如下所述。此外，除非明確排除，抗體包括：單株抗體、雙特異性抗體、迷你抗體、結構域抗體、合成抗體（有時在本文中稱為“抗體模擬物”）、嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、抗體融合（有時在本文中稱為“抗體軛合物”）、及分別地其片段。

【0113】可變區通常表現出藉由3個高變區（即“CDR”）連接的相對保守的框架區（FR）的相同的一般結構。來自每對的兩條鏈的CDR通常藉由框架區對齊，這可以使得能夠結合特定的表位。從N末端到C末端，輕鏈和重鏈可變區通常包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。按照慣例，重鏈中的CDR區通常稱為HC CDR1、CDR2和CDR3。輕鏈中的CDR區通常稱為LC CDR1、CDR2和CDR3。每個結構域的胺基酸的分配通常根據Kabat的定義（Seqs of Proteins of Immunological Interest[感興趣的免疫蛋白質的序列] (NIH, Bethesda, MD (1987和1991)),或Chothia (J. Mol. Biol.[分子生物學雜誌],

196:901-917 (1987)；Chothia等人, Nature[自然], 342:878-883 (1989))。可以採用各種分析方法來鑒定或估計CDR區，不僅包括Kabat或Chothia，還包括AbM定義。

【0114】術語“輕鏈”包括全長輕鏈及其片段，該片段具有足夠的可變區序列賦予結合特異性。全長輕鏈包括可變區結構域V<sub>L</sub>和恒定區結構域C<sub>L</sub>。輕鏈的可變區結構域位於多肽的胺基末端。輕鏈包括κ鏈和λ鏈。

【0115】術語“重鏈”包括全長重鏈及其片段，該片段具有足夠的可變區序列賦予結合特異性。全長重鏈包括可變區結構域V<sub>H</sub>和三個恒定區結構域CH1、CH2和CH3。V<sub>H</sub>結構域位於多肽的胺基末端，C<sub>H</sub>結構域位於羧基末端，CH3最接近多肽的羧基末端。重鏈可以是任何同種型，包括IgG（包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4亞型）、IgA（包括IgA1和IgA2亞型）、IgM和IgE。

【0116】術語“可變區”或“可變結構域”係指抗體的輕鏈和/或重鏈的一部分，通常包括重鏈中胺基末端大約120至130個胺基酸和輕鏈中大約100至110個胺基末端胺基酸。抗體的可變區通常確定特定抗體對其靶標的特異性。

【0117】可變性在整個抗體的可變結構域中並不均勻分佈；它集中在重鏈可變區和輕鏈可變區中的每一個的子結構域中。該等子結構域稱為“超變區”或“互補決定區”（CDR）。可變結構域的更保守的（即非超變）部分稱為“框架”區（FRM或FR），並且為三維空間中的六個CDR提供支架以形成抗原結合表面。天然存在的重鏈和輕鏈的可變結構域各自包含四個FRM區（FR1、FR2、FR3和FR4），這四個FRM區主要採用β-片層構型，藉由三個超變區連接，這三個超變區形成連接β-片層結構的環，並且在一些情況下形成β-

片層結構的一部分。每條鏈中的超變區藉由FRM緊密靠近在一起，並與來自另一條鏈的超變區一起有助於抗原結合位點的形成（參見Kabat等人, 上述引文）。

【0118】術語“CDR”及其複數“CDR”係指其中三個構成輕鏈可變區（CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3）的結合特徵並且三個構成重鏈可變區（CDRH1、CDR-H2和CDR-H3）的結合特徵的互補決定區。CDR含有大部分負責抗體與抗原特異性相互作用的殘基，並且因此有助於抗體分子的功能活性：它們係抗原特異性的主要決定因素。

【0119】準確定義的CDR邊界和長度受制於不同的分類和編號系統。因此，CDR可以藉由Kabat、Chothia、contact或任何其他邊界定義（包括本文所述的編號系統）來引用。儘管有不同的邊界，但該等系統中的每一者在構成可變序列內所謂的“超變區”的方面具有一定程度的重疊。因此，根據該等系統的CDR定義可以在相對於相鄰框架區的長度和邊界區域中不同。參見，例如Kabat（一種基於跨物種序列變異性的方法）、Chothia（一種基於抗原-抗體複合物的晶體學研究的方法）和/或MacCallum（Kabat等人, 上述引文；Chothia等人, J. Mol. Biol [分子生物學雜誌], 1987, 196: 901-917；和MacCallum等人, J. Mol. Biol [分子生物學雜誌], 1996, 262: 732）。表徵抗原結合位點的還另一標準係由牛津大學分子公司（Oxford Molecular）的AbM抗體建模軟體使用的AbM定義。參見例如，Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains [抗體可變結構域的蛋白質序列和結構分析]在：Antibody Engineering Lab Manual [抗體工程實驗室手冊]（編輯：Duebel, S.和Kontermann, R., 施普林

格出版社（Springer-Verlag），海德爾堡）。就兩種殘基鑒定技術定義重疊區而非相同區而言，可以將它們組合以定義雜合CDR。然而，根據所謂的Kabat系統進行編號係較佳的。

【0120】典型地，CDR形成可以分類為規範結構的環結構。術語“規範結構”係指由抗原結合（CDR）環所採用的主鏈構象。從比較結構研究中，已經發現六個抗原結合環中的五個僅具有有限的可用構象組庫。每個規範結構可以藉由多肽骨架的扭轉角來表徵。因此，抗體之間的對應環可能具有非常相似的三維結構，但環的大多數部分具有高的胺基酸序列可變性（Chothia和Lesk, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌], 1987, 196: 901；Chothia等人, Nature [自然], 1989, 342: 877；Martin和Thornton, J. Mol. Biol [分子生物學雜誌], 1996, 263: 800）。此外，所採用的環結構與其周圍的胺基酸序列之間存在關係。特定規範類別的構象由環的長度和位於環內關鍵位置以及保守框架內（即，環外）的胺基酸殘基決定。因此，可以基於該等關鍵胺基酸殘基的存在對特定的規範類別進行分配。

【0121】術語“規範結構”還可以包括關於抗體的線性序列的考慮因素，例如，如藉由Kabat（Kabat等人, 上述引文）編目的。Kabat編號方案（系統）係以一致方式對抗體可變結構域的胺基酸殘基進行編號的廣泛採用的標準，並且是本發明應用的較佳的方案，也如本文其他地方所提及。另外的結構考慮因素也可以用於確定抗體的規範結構。例如，Kabat編號未完全反映的那些差異可以藉由Chothia等人的編號系統來描述，並且/或者藉由其他技術（例如結晶學和二維或三維計算建模）來揭示。因此，可以將給定的抗體序列置於規

範的類別中，該類別尤其允許鑒定適當的基礎結構（chassis）序列（例如，基於在文庫中包括多種規範結構的期望）。文獻中描述了抗體胺基酸序列的Kabat編號和如由Chothia等人, 上述引文所述的結構考慮因素以及其參與解釋抗體結構的規範方面。不同類別免疫球蛋白的亞單位結構和三維構型在本領域中是熟知的。關於抗體結構的綜述，參見Antibodies: A Laboratory Manual [抗體：實驗室手冊], Cold Spring Harbor Laboratory [冷泉港實驗室], Harlow等人編輯, 1988。

【0122】輕鏈的CDR3以及特別是重鏈的CDR3可以構成輕鏈可變區和重鏈可變區內抗原結合中最重要的決定簇。在一些抗體構建體中，重鏈CDR3似乎構成抗原與抗體之間主要的接觸區域。其中單獨改變CDR3的體外選擇方案可以用於改變抗體的結合特性或確定哪些殘基有助於抗原的結合。因此，CDR3典型地是抗體結合位點內分子多樣性的最大來源。例如，H3可以短至兩個胺基酸殘基或多於26個胺基酸。

【0123】術語“中和”分別指抗原結合分子、scFv或抗體，其結合配位基並防止或降低該配位基的生物學效應。這可以藉由例如直接阻斷配位基上的結合位點或藉由結合配位基並藉由間接方式（例如配位基中的結構或能量改變）改變配位基結合的能力來完成。在一些實施方式中，該術語還可以表示抗原結合分子，其阻止與其結合的蛋白質發揮生物學功能。

【0124】術語“靶標”或“抗原”係指能夠被抗原結合分子結合的分子或分子的一部分。在某些實施方式中，靶標可具有一個或多個表位。

【0125】當用於競爭相同表位的抗原結合分子的上下文中時，術語“競爭”意指抗原結合分子之間的競爭，該競爭藉由其中待測試的抗原結合分子

（例如，其抗體或免疫功能片段）阻止或抑制（例如，降低）參考抗原結合分子與抗原的特異性結合的測定而確定。許多類型的競爭性結合測定可用於確定一種抗原結合分子是否與另一種抗原結合分子競爭，例如：固相直接或間接放射免疫測定（RIA）、固相直接或間接酶免疫測定（EIA），夾心法競爭測定（Stahli等人, 1983, *Methods in Enzymology*[酶學方法]9:242-253）；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA（Kirkland等人, 1986, *J. Immunol.*[免疫學雜誌] 137:3614-3619）、固相直接標記測定、固相直接標記夾心法測定（Harlow和Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press[抗體，實驗室手冊，冷泉港出版社]）；使用<sup>125</sup>I標記固相直接標記RIA（Morel等人, 1988, *Molec. Immunol.*[分子免疫學] 25:7-15）；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA（Cheung等人, 1990, *Virology*[病毒學] 176:546-552）；和直接標記的RIA（Moldenhauer等人, 1990, *Scand. J. Immunol.*[斯堪的納維亞免疫學雜誌] 32:77-82）。術語“表位”包括能夠被抗原結合分子結合的任何決定簇，例如本發明的scFv、抗體或免疫細胞。表位係靶向抗原的抗原結合分子結合的該抗原的區域，並且當該抗原係蛋白質時，其包括直接接觸抗原結合分子的特定胺基酸。

**【0126】** 如本文所用，術語“標記”或“標記的”係指摻入可檢測標記物，例如藉由摻入放射性標記的胺基酸或附著於生物素部分的多肽（其可以藉由標記的抗生物素蛋白（例如含有螢光標誌物或可藉由光學或比色法檢測的酶活性的鏈黴親和素）檢測）。在某些實施方式中，標記或標誌物也可以是治療性的。標記多肽和糖蛋白的各種方法係本領域已知的並且可以使用。

**【0127】** 根據本發明，本文可以包括開-關或其他類型的控制轉換技術。

該等技術可以使用二聚化結構域和此類結構域二聚化的視需要的激活劑。該等技術包括例如Wu等人, *Science*[科學] 2014 350 (6258) utilizing FKBP/Rapalog dimerization systems in certain cells[在某些細胞中使用FKBP/Rapalog二聚化系統]描述的那些技術，其內容藉由引用以其整體結合在此。另外的二聚化技術描述於例如Fegan等人 *Chem. Rev.*[化學評論] 2010, 110, 3315–3336以及美國專利案號 5,830,462；5,834,266；5,869,337；和6,165,787，其內容也藉由引用以其整體結合在此。另外的二聚化對可包括環孢菌素-A/親環蛋白（cyclophilin）受體、雌激素/雌激素受體（視需要使用他莫昔芬（tamoxifen））、糖皮質激素/糖皮質激素受體、四環素/四環素受體、維生素D/維生素D受體。二聚化技術的其他實例可以在例如WO 2014/127261、WO 2015/090229、US 2014/0286987、US 2015/0266973、US 2016/0046700、美國專利案號8,486,693、US 2014/0171649、和US 2012/0130076中找到，其內容藉由引用以其整體進一步結合在此。

## 治療方法

【0128】 使用過繼性免疫療法，天然T細胞可以 (i) 從患者體內中移除、(ii) 基因工程化以表現與至少一種腫瘤抗原結合的嵌合抗原受體（CAR）、(iii) 離體擴增為更大的工程化T細胞群體、以及 (iv) 重新引入患者體內。參見例如美國專利案號7,741,465、和6,319,494，Eshhar等人（*Cancer Immunol*[癌症免疫學], 同上）；Krause等人（同上）；Finney等人（同上）。在將工程化的T細胞重新引入患者體內後，它們介導針對表現腫瘤抗原的細胞的免疫應答。參見例如Krause等人, *J. Exp. Med.*[實驗醫學雜誌], 第188卷, 第4期, 1998 (619–626)。該免疫應答包括T細胞分泌IL-2和其他細胞介素，識別腫瘤抗原的T細胞的選殖擴

增，以及T細胞介導的陽性靶細胞的特異性殺傷。參見Hombach等人, *Journal of Immunol.*[免疫學雜誌] 167: 6123–6131 (2001)。

【0129】 在一些方面，本發明因此包括治療或預防與患者中不希望的和/或升高的DLL3水平相關的病症之方法，該方法包括投與有此需要的患者有效量的至少一種本文揭露的分離的抗原結合分子、CAR、或TCR。

【0130】 提供了用於治療疾病或障礙（包括癌症）之方法。在一些實施方式中，本發明涉及在受試者中產生T細胞介導的免疫應答，包括投與受試者有效量的本申請的工程化的免疫細胞。在一些實施方式中，T細胞介導的免疫應答直接針對靶細胞或細胞。在一些實施方式中，該工程化的免疫細胞包含嵌合抗原受體（CAR）、或T細胞受體（TCR）。在一些實施方式中，該靶細胞係腫瘤細胞。在一些方面，本發明包括治療或預防惡性腫瘤之方法，所述方法包括投與有此需要的受試者有效量的至少一種本文所述的分離的抗原結合分子。在一些方面，本發明包括治療或預防惡性腫瘤之方法，所述方法包括投與有此需要的受試者有效量的至少一種免疫細胞，其中該免疫細胞包含至少一種如本文所述的嵌合抗原受體、T細胞受體和/或分離的抗原結合分子。

【0131】 在一些方面，本發明包括藥物組成物，其包含至少一種如本文所述的抗原結合分子和藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，該藥物組成物進一步包含另外的活性劑。

【0132】 本發明的抗原結合分子、CAR、TCR、免疫細胞等可用於治療髓系疾病，包括但不限於腎上腺癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、食管癌、結腸直腸癌、前列腺癌（例如，前列腺腺

癌)、胰臟癌、肺癌(包括小細胞肺癌和非小細胞肺癌)、甲狀腺癌、上皮癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、頭頸部腫瘤、大細胞神經內分泌癌(LCNEC)、甲狀腺髓樣癌、神經膠母細胞瘤、神經內分泌前列腺癌(NEPC)、高分級胃腸胰癌(GEP)和惡性黑色素瘤。

【0133】應當認識到的是，CAR<sup>+</sup>/ CAR-T<sup>+</sup>/ TCR<sup>+</sup>細胞的靶劑量的範圍可以從 $1 \times 10^6$  -  $2 \times 10^{10}$ 個細胞/kg，較佳的是 $2 \times 10^6$ 個細胞/kg，更較佳的是。應當認識到的是，高於和低於該範圍的劑量可能適合於某些受試者，並且適當的劑量水平可以由健康護理提供者根據需要確定。另外，根據本發明可以提供多劑量的細胞。

【0134】還提供了用於減小受試者中腫瘤大小的方法，該方法包括投與受試者本發明的工程化的細胞，其中該細胞包含 嵌合抗原受體、 T細胞受體、或基於T細胞受體的 嵌合抗原受體（其包含與腫瘤上的抗原結合的抗原結合分子）。在一些實施方式中，該受試者患有實體瘤或血液惡性腫瘤，例如淋巴瘤或白血病。在一些實施方式中，將該工程化的細胞遞送至瘤床。在一些實施方式中，該癌症存在於受試者的骨髓中。

【0135】 在一些實施方式中，該工程化的細胞係自體T細胞。在一些實施方式中，該工程化的細胞係同種異體T細胞。在一些實施方式中，該工程化的細胞係異源T細胞。在一些實施方式中，本申請的工程化的細胞在體內轉染或轉導。在其他實施方式中，該工程化的細胞離體轉染或轉導。

【0136】該方法可以進一步包括投與一種或多種化學治療劑。在某些實施方式中，該化學治療劑係淋巴細胞耗盡（預調節）化學治療劑。有益的預調

節治療方案以及相關的有益生物標誌物描述於美國臨時專利申請62/262,143和62/167,750中，其藉由引用整體併入本文。該等描述了例如調節需要T細胞療法的患者的方法，該方法包括投與患者指定的有益劑量的環磷醯胺（200 mg/m<sup>2</sup>/天和2000 mg/m<sup>2</sup>/天之間）和特定劑量的氟達拉濱（fludarabine）（20 mg/m<sup>2</sup>/天和900 mg/m<sup>2</sup>/天之間）。較佳的劑量方案包括治療患者，包括每天投與患者約500 mg/m<sup>2</sup>/天的環磷醯胺和約60 mg/m<sup>2</sup>/天的氟達拉濱，持續3天，然後投與患者治療有效量的工程化的T細胞。

【0137】 在其他實施方式中，抗原結合分子、轉導的（或以其他方式工程化的）細胞（例如CAR或TCR）和化學治療劑各自以有效量投與以治療受試者的疾病或病症。

【0138】 在某些實施方式中，本文揭露的包含表現CAR的免疫效應細胞的組成物可與任意數量的化學治療劑聯合投與。化學治療劑的實例包括烷基化劑，諸如噻替哌和環磷醯胺（CYTOXAN<sup>TM</sup>）；烷基磺酸鹽，諸如白消安、英丙舒凡（improsulfan）和哌泊舒凡（piposulfan）；氮丙啶類，諸如苯佐替哌（benzodopa）、卡波醌（carboquone）、美妥替哌（meturedopa）和烏瑞替哌（uredopa）；乙烯亞胺和甲基蜜胺（methylamelamine），包括六甲蜜胺、三乙撐蜜胺、三乙撐磷醯胺、三仲乙基硫代磷醯胺（triethylenethiophosphaoramide）和三羥甲基蜜胺（trimethylolomelamine）；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、膽磷醯胺（cholophosphamide）、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸甲氧氮芥、美法侖、新恩比興（novembichin）、膽甾醇對苯乙酸氮芥、潑尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；

亞硝基脲（nitrosurea），諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素，諸如阿克拉黴素（aclacinomycin）、放線菌素、安黴黴素（authramycin）、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素（cactinomycin）、卡奇黴素（calicheamicin）、卡柔比星（carabycin）、洋紅黴素（caminomycin）、嗜癌菌素、色黴素、更生黴素、道諾黴素、地托比星（detorubicin）、6-重氮-5-側氧基-L-正亮胺酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊達比星、麻西羅黴素、絲裂黴素、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素（potfiromycin）、嘌呤黴素、三鐵阿黴素、羅多比星、鏈黑菌素、鏈脲黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝藥，諸如胺甲喋呤和5-氟尿嘧啶（5-FU）；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、胺甲喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷、5-FU；雄激素，諸如卡魯甾酮、屈他雄酮丙酸酯、環硫雄醇、美雄烷、甾內酯；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吡啶；倍曲布西（bestrabucil）；比生群（bisantrene）；依達曲沙（edatraxate）、地磷醯胺（defofamine）；秋水仙胺；地吡醯；依氟鳥胺酸（elformithine）；依利醋胺；依託格魯（etoglucid）；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌達醇；二胺硝吡啶（nitracrine）；噴司他丁；蛋胺氮芥；吡柔比星；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK<sup>®</sup>；丙亞胺；西佐喃；鍺螺胺

(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2, 2', 2''-三氯三乙胺；烏拉坦；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加西托星 (gacytosine)；阿拉伯糖苷 (“Ara-C”)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷，例如紫杉醇 (TAXOL™，百時美施貴寶公司 (Bristol-Myers Squibb)) 和多西他賽 (doxorubicin) (TAXOTERE®，羅納普朗克公司 (Rhone-Poulenc Rorer))；苯丁酸氮芥；吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，諸如順鉑和卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷 (VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱；去甲長春鹼；諾肖林 (novantrone)；替尼泊苷；道諾黴素；胺喋呤；希羅達；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；視黃酸衍生物諸如Targretin™ (蓓薩羅丁)、Panretin™、(阿利維A酸)；ONTAK™ (地尼白介素)；埃斯波黴素 (esperamicin)；卡培他濱；以及上述任何一種的藥學上可接受的鹽、酸或衍生物。該定義中還包括用於調控或抑制激素對腫瘤的作用的抗激素劑，諸如抗雌激素劑，包括例如，他莫昔芬、雷洛昔芬 (raloxifene)、芳香化酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮和托瑞米芬 (法樂通)；和抗雄激素類，如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；以及上述任何一種的藥學上可接受的鹽、酸或衍生物。在適當的情況下也投與化學治療劑的組合，包括但不限於CHOP (即環磷醯胺 (Cytosan®))、多柔比星 (羥基多柔比星)、長春新鹼 (Oncovin®)、和強體松。

【0139】 在一些實施方式中，該化學治療劑在投與工程化的細胞或核酸

的同一時間或一周內投與。在其他實施方式中，該化學治療劑在投與工程化的細胞或核酸後的1至4周或1周至1個月、1周至2個月、1周至3個月、1周至6個月、1周至9個月或1周至12個月投與。在其他實施方式中，該化學治療劑在投與細胞或核酸之前至少1個月投與。在一些實施方式中，該方法進一步包括投與兩種或更多種化學治療劑。

【0140】多種另外的治療劑可以與本文所述的組成物結合使用。例如，潛在有用的另外的治療劑包括PD-1抑制劑，例如納武單抗（Opdivo®）、蘭洛利珠單抗（Keytruda®）、蘭洛利珠單抗、匹地利珠單抗、和阿特利珠單抗。

【0141】艾盧替尼（Imbruvica®）、奧法妥木單抗（Arzerra®）、瑞妥昔單抗（Rituxan®）、貝伐賽珠單抗（Avastin®）、曲妥珠單抗（Herceptin®）、恩星-曲妥珠單抗（KADCYLA®）、伊馬替尼（Gleevec®）、塞妥昔單抗（Erbix®）、帕尼妥木單抗（Vectibix®）、卡妥瑪索單抗（catumaxomab）、艾瑞妥莫單抗（ibritumomab）、奧法妥木單抗（ofatumumab）、托司妥莫單抗（tositumomab）、布侖妥昔單抗（brentuximab）、阿侖妥珠單抗（alemtuzumab）、吉妥珠單抗（gemtuzumab）、厄洛替尼（erlotinib）、格非替尼（gefitinib）、凡德他尼（vandetanib）、阿法替尼（afatinib）、拉帕替尼（lapatinib）、奈雷替尼（neratinib）、阿昔替尼（axitinib）、瑪司替尼（masitinib）、帕佐帕尼（pazopanib）、舒尼替尼（sunitinib）、索拉非尼（sorafenib）、托舍拉尼（toceranib）、來他替尼（lestaurtinib）、阿昔替尼（axitinib）、塞地拉尼（cediranib）、侖伐替尼（lenvatinib）、尼達尼布（nintedanib）、帕佐帕尼

(pazopanib)、瑞拉非尼 (regorafenib)、瑟瑪沙尼 (semaxanib)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、替沃紫尼 (tivozanib)、托舍拉尼 (toceranib)、萬迪他尼 (vandetanib)、恩曲替尼 (entrectinib)、卡贊替尼 (cabozantinib)、伊馬替尼 (imatinib)、達沙替尼 (dasatinib)、尼洛替尼 (nilotinib)、珀那替尼 (ponatinib)、雷多替尼 (radotinib)、柏舒替尼 (bosutinib)、來他替尼 (lestaurtinib)、盧利替尼 (ruxolitinib)、帕利替尼 (pacritinib)、考美替尼 (cobimetinib)、舍美替尼 (selumetinib)、曲美替尼 (trametinib)、比美替尼 (binimetinib)、阿來替尼 (alectinib)、塞利替尼 (ceritinib)、克佐替尼 (crizotinib)、阿柏西普 (afibercept)、adipotide、地尼白介素 (denileukin diftitox)、mTOR抑制劑 (例如依羅莫司 (Everolimus) 和特羅莫司 (Temsirrolimus))、hedgehog 抑制劑 (例如索尼德吉 (Sonidegib) 和維莫德吉 (vismodegib))、CDK抑制劑 (例如CDK抑制劑 (帕博西尼 (Palbociclib)))。

【0142】在另外的實施方式中，包含含有CAR的免疫的組成物可以與抗炎劑一起投與。抗炎劑或藥物包括但不限於類固醇和糖皮質激素 (包括倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、地塞米松 (dexamethasone)、醋酸氫化可體松 (acetate)、氫化可體松、氫化可體松、甲基強的松龍 (methylprednisolone)、普賴蘇濃 (prednisolone)、強體松 (prednisone)、曲安奈德 (triamcinolone))、非甾體類抗炎藥 (NSAIDs) (包括阿司匹林、布洛芬、萘普生、胺甲喋呤、柳氮磺胺吡啶、來氟米特、抗TNF藥物、環磷醯胺和黴酚酸酯。示例性NSAID包括布洛芬、萘普生、萘普生

鈉、Cox-2抑制劑和唾液酸鹽。示例性鎮痛藥包括對乙醯胺基酚、經考酮

（oxycodone）、鹽酸丙氧芬（propoxyphene）的曲馬多（tramadol）。示例性糖皮質激素包括可體松、地塞米松（dexamethasone）、氫化可體松、甲基強的松龍、普賴蘇濃或強體松。示例性生物應答調節劑包括直接針對細胞表面標誌物（例如，CD4、CD5等）的分子，細胞介素抑制劑例如TNF拮抗劑（例如依那西普（ENBREL<sup>®</sup>）、阿達木單抗（HUMIRA<sup>®</sup>）和英夫利昔單抗

（REMICADE<sup>®</sup>）），趨化因子抑制劑和黏附分子抑制劑。生物應答調節劑包括單株抗體以及重組形式的分子。示例性DMARD包括咪唑硫嘌呤

（azathioprine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、環孢菌素

（cyclosporine）、胺甲喋呤（methotrexate）、青黴胺（penicillamine）、來氟米特（leflunomide）、柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）、羥化氯喹

（hydroxychloroquine）、金（口服（金諾芬）和肌內）和米諾環素（minocycline）。

**【0143】** 在某些實施方式中，本文所述的組成物與細胞介素結合給藥。

如本文所用，“細胞介素”意指由一個細胞群釋放的蛋白質，其作為細胞間介質作用於另外細胞。細胞介素的實例係淋巴因子、單核因子和傳統的多肽激素。細胞介素中包括生長激素，如人生長激素，N-甲硫胺醯人生長激素和牛生長激素；甲狀旁腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素（relaxin）；鬆弛素原（prorelaxin）；糖蛋白激素，如促卵泡激素（FSH）、促甲狀腺激素（TSH）和促黃體激素（LH）；肝臟生長因子（HGF）；纖維母細胞生長因子（FGF）；催乳素；胎盤催乳素；苗勒（mullerian）抑制物質；小鼠促性腺激

素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素（TPO）；神經生長因子（NGFs）如NGF- $\beta$ ；血小板生長因子；轉化生長因子（TGFs）如TGF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ ；胰島素生長因子I和II；促紅細胞生成素（EPO）；骨誘導因子；干擾素如干擾素- $\alpha$ 、 $\beta$ 、和- $\gamma$ ；集落刺激因子（CSF）如巨噬細胞-CSF（M-CSF）；粒細胞-巨噬細胞-CSF（GM-CSF）；和粒細胞-CSF（G-CSF）；白介素（IL）如IL-1、IL-1 $\alpha$ 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15，腫瘤壞死因子如TNF- $\alpha$ 或TNF- $\beta$ ；和其他多肽因子，包括LIF和kit配位基（KL）。如本文所用，術語細胞介素包括來自天然來源或來自重組細胞培養物的蛋白質，以及天然序列細胞介素的生物活性等價物。

【0144】 在一些方面，本發明包括以小於100pM的 $K_d$ 與DLL3結合的抗原結合分子。在一些實施方式中，該抗原結合分子以小於10 pM的 $K_d$ 結合。在其他實施方式中，該抗原結合分子以小於5 pM的 $K_d$ 結合。

### 製備方法

【0145】 可以使用多種已知技術製備根據本發明的多核苷酸、多肽、載體、抗原結合分子、免疫細胞、組成物等。

【0146】 在本文所述的免疫細胞的體外操作或遺傳修飾之前，可以從受試者獲得細胞。在一些實施方式中，免疫細胞包含T細胞。T細胞可以從許多來源獲得，包括外周血單核細胞（PBMC）、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位的組織、腹水、胸腔積液、脾組織和腫瘤。在某些實施方式中，T細胞可以使用熟悉該項技術者已知的任何數量的技術（例如FICOLL™

分離) 從受試者收集的血液單位獲得。細胞可較佳的是藉由單采從個體的循環血液中獲得。單采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、其他有核白細胞、紅細胞、和血小板。在某些實施方式中，可以洗滌藉由單採收集的細胞以除去血漿級分，並將其置於合適的緩衝液或培養基中用於後續處理。可以用PBS洗滌細胞。應當認識到的是，可以使用洗滌步驟，例如藉由使用半自動流通式離心機 - 例如Cobe™ 2991細胞處理器，Baxter CytoMate™等。洗滌後，可將細胞重懸於多種生物相容性緩衝液或含有或不含緩衝液的其它鹽水溶液中。在某些實施方式中，可以去除單採樣本的不希望的組分。

【0147】 在某些實施方式中，藉由裂解紅細胞和耗盡單核細胞從PBMC分離T細胞，例如，使用藉由PERCOLL™梯度的離心。可以藉由本領域已知的陽性或陰性選擇技術進一步分離T細胞的特定子群，如CD28+、CD4+、CD8+、CD45RA+和CD45RO+ T細胞。例如，藉由陰性選擇富集T細胞群可以用針對陰性選擇的細胞特有的表面標誌物的抗體組合來實現。本文使用的一種方法係經由陰性磁免疫黏附或流式細胞術進行細胞分選和/或選擇，其使用針對陰性選擇的細胞上存在的細胞表面標誌物的單株抗體混合物。例如，為了藉由陰性選擇富集CD4+細胞，單株抗體混合物通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗體。流式細胞術和細胞分選也可用於分離用於本發明的目的細胞群。

【0148】 可以直接使用PBMC用於使用本文所述的方法在免疫細胞情況下的遺傳修飾(如CAR或TCR)。在某些實施方式中，在分離PBMC後，可以進

一步分離T淋巴細胞，並且可以在遺傳修飾和/或擴增之前或之後將細胞毒性和輔助性T淋巴細胞分選為初始、記憶和效應T細胞亞群。

【0149】 在一些實施方式中，藉由鑒定與該等類型的CD8<sup>+</sup>細胞中的每一種相關的細胞表面抗原，將CD8<sup>+</sup>細胞進一步分選為初始、中樞記憶和效應細胞。在一些實施方式中，中樞記憶T細胞的表型標誌物的表現包括CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3和CD127，並且對於顆粒酶B係陰性的。在一些實施方式中，中樞記憶T細胞係CD45RO<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T細胞。在一些實施方式中，效應T細胞對CD62L、CCR7、CD28和CD127係陰性的，對於顆粒酶B和穿孔素係陽性的。在某些實施方式中，CD4<sup>+</sup> T細胞進一步分選為亞群。例如，藉由鑒定具有細胞表面抗原的細胞群，可以將CD4<sup>+</sup> T 輔助性細胞分選為初始、中樞記憶和效應細胞。

【0150】 免疫細胞，例如T細胞，可以在使用已知方法分離後進行遺傳修飾，或者免疫細胞可以在進行遺傳修飾之前在體外激活和擴增（或在祖細胞的情況下分化）。在另一個實施方式中，免疫細胞，例如T細胞，用本文所述的嵌合抗原受體進行遺傳修飾（例如，用包含一個或多個編碼CAR的核苷酸序列的病毒載體轉導），然後在體外激活和/或擴增。用於激活和擴增T細胞的方法係本領域已知的，並且描述於例如美國專利案號6,905,874；和美國專利案號6,867,041；美國專利案號6,797,514；和PCT WO2012/079000，其內容藉由引用整體併入本文。通常，此類方法包括在具有適當細胞介素例如IL-2的培養基中使PBMC或分離的T細胞與刺激劑和共刺激劑接觸，例如抗CD3和抗CD28抗體，通常附著於珠子或其他表面。附著於相同珠子的抗CD3和抗CD28抗體充當

“替代” 抗原呈遞細胞（APC）。一個例子係Dynabeads®系統，一種用於人T細胞生理激活的CD3/CD28激活劑/刺激系統。

【0151】 在其他實施方式中，可以用飼養細胞和適當的抗體和細胞介素使用例如如下所述的那些的方法激活和刺激T細胞增殖：美國專利案號6,040,177；美國專利案號5,827,642；和WO 2012129514，其內容藉由引用整體併入本文。

【0152】 用於製備本發明的構建體和工程化的免疫細胞的某些方法描述於PCT申請PCT/US15/14520中，其內容藉由引用整體併入本文。製備構建體和細胞的另外的方法可以在美國臨時專利申請號62/244036中發現，其內容藉由引用整體併入本文。

【0153】 應當認識到的是，PBMC可以進一步包括其他細胞毒性淋巴細胞，例如NK細胞或NKT細胞。攜帶如本文揭露的嵌合受體的編碼序列的表現載體可以引入人供體T細胞、NK細胞或NKT細胞的群。攜帶表現載體的成功轉導的T細胞可以使用流式細胞術分選以分離CD3陽性T細胞，然後除了使用抗CD3抗體和IL-2或本文其他地方描述的本領域已知的其他方法的細胞激活外還進一步繁殖以增加該等表現CAR的T細胞的數量。使用標準程序用於冷藏保存表現CAR的T細胞，用於儲存和/或製備用於在人受試者中使用。在一個實施方式中，T細胞的體外轉導、培養和/或擴增在不存在非人動物衍生產物（例如胎牛血清（fetal calf serum）和胎牛血清（fetal bovine serum））的情況下進行。

【0154】 為了選殖多核苷酸，可以將載體導入宿主細胞（分離的宿主細胞）中以允許載體自身複製，從而擴增其中含有的多核苷酸的拷貝。選殖載體

可含有序列組分，該等序列組分通常包括但不限於複製起點、啟動子序列、轉錄起始序列、增強子序列和選擇標誌物。該等元件可以由熟悉該項技術者適當選擇。例如，可以選擇複製起點以促進載體在宿主細胞中的自主複製。

【0155】在某些實施方式中，本揭露提供了含有本文提供的載體的分離的宿主細胞。含有載體的宿主細胞可用於表現或選殖載體中含有的多核苷酸。合適的宿主細胞可包括但不限於原核細胞、真菌細胞、酵母細胞或更高等真核細胞，如哺乳動物細胞。用於此目的的合適的原核細胞包括但不限於真細菌，例如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物，例如腸桿菌科（*Enterobacteriaceae*）像埃希氏桿菌屬（*Escherichia*），例如大腸桿菌（*E. coli*）、腸桿菌屬（*Enterobacter*）、歐文氏菌屬（*Erwinia*）、克雷白氏桿菌屬（*Klebsiella*）、變形桿菌屬（*Proteus*）、沙門氏菌屬（*Salmonella*），例如鼠傷寒沙門氏菌（*Salmonella typhimurium*）、沙雷氏菌屬（*Serratia*），例如如黏質沙雷氏菌（*Serratia marcescans*）、和志賀氏桿菌（*Shigella*）、還有芽孢桿菌屬（*Bacillus*），例如枯草芽孢桿菌（*B. subtilis*）和地衣芽孢桿菌（*B. licheniformis*）、假單胞菌屬（*Pseudomonas*）（如銅綠假單胞菌）、和鏈黴菌屬（*Streptomyces*）。

【0156】可以使用本領域已知的任何合適的方法將載體引入宿主細胞，該等方法包括但不限於DEAE-葡聚糖介導的遞送、磷酸鈣沈澱法、陽離子脂質介導的遞送、脂質體介導的轉染、電穿孔、基因槍法、受體介導的基因遞送、由聚賴胺酸、組蛋白、殼聚糖和肽介導的遞送。用於表現目的載體的細胞的轉染和轉化的標準方法係本領域熟知的。在另外的實施方式中，不同表現載體的

混合物可用於遺傳修飾供體免疫效應細胞群，其中每個載體編碼如本文揭露的不同CAR。得到的轉導的免疫效應細胞形成混合的工程化的細胞群，其中一部分工程化的細胞表現多於一種不同的CAR。

【0157】 在一個實施方式中，本發明提供了一種儲存表現靶向DLL3蛋白的CAR或TCR的基因工程化的細胞的方法。這涉及冷藏保存免疫細胞，使細胞在解凍後保持活力。表現CAR的一部分免疫細胞可以藉由本領域已知的方法冷藏保存，以提供此類細胞的永久來源，用於將來治療患有惡性腫瘤的患者。需要時，冷藏保存的轉化免疫細胞可以解凍、生長和擴增以獲得更多此類細胞。

【0158】 如本文所用，“冷藏保存”係指藉由冷卻至零下的溫度來保存細胞，例如（通常）77開爾文或-196°C（液氮的沸點）。低溫保護劑通常在零下的溫度下使用，以保護細胞免受因低溫冷凍或升溫至室溫而受到損壞。冷藏保存劑和最佳冷卻速率可以防止細胞損傷。根據本發明可以使用的低溫保護劑包括但不限於：二甲亞砜（DMSO）（Lovelock & Bishop, Nature[自然] (1959); 183: 1394-1395；Ashwood-Smith, Nature[自然] (1961); 190: 1204-1205）、甘油、聚乙烯吡咯啶酮（Rinfret, Ann. N.Y. Acad. Sci.[紐約科學院年報] (1960); 85: 576）、和聚乙二醇（Sloviter & Ravdin, Nature[自然] (1962); 196: 48）。較佳的是冷卻速度為1°C - 3°C/分鐘。

【0159】 術語“基本上純的”用於表示給定組分以高水平存在。該組分理想地是組成物中存在的主要組分。較佳的是其以多於30%、多於50%、多於75%、多於90%、或甚至多於95%的水平存在，所述水平關於正在考慮的總組成物以乾重/乾重進行確定。以非常高的水平（例如，大於90%、大於95%或大

於99%的水平)的該組分可被視為“純的形式”。本發明的生物活性物質(包括多肽、核酸分子、抗原結合分子、部分)可以基本上不含一種或多種污染物的形式提供,該物質可能以其他方式與之相關。當組成物實質上不含給定的污染物時,污染物將處於很低的水平(例如,以如上所述的乾重/乾重計小於10%、小於5%或小於1%的水平)。

【0160】 在一些實施方式中,藉由首先從其培養基中收穫細胞,然後將細胞洗滌並濃縮在適於給藥的培養基和容器系統(“藥學上可接受的”載體)中以治療有效量來配製細胞。合適的輸注介質可以是任何等滲培養基配製品,通常是生理鹽水, Normosol™ R (Abbott) 或 Plasma-Lyte™ A (Baxter), 但也可以使用5%葡萄糖水溶液或林格氏乳酸鹽。輸注介質可以補充人血清白蛋白。

【0161】 組成物中所希望的治療量的細胞通常為至少2個細胞(例如,至少1個CD8<sup>+</sup>中樞記憶T細胞和至少1個CD4<sup>+</sup>輔助性T細胞亞群)或更通常大於10<sup>2</sup>個細胞,並且高達10<sup>6</sup>個,多達並且包括10<sup>8</sup>或10<sup>9</sup>個細胞,並且可以超過10<sup>10</sup>個細胞。細胞數量取決於組成物所希望的用途,以及其中包含的細胞類型。所希望的細胞的密度通常大於10<sup>6</sup>個細胞/ml,並且通常大於10<sup>7</sup>個細胞/ml,通常為10<sup>8</sup>個細胞/ml或更多。臨床相關數量的免疫細胞可以分配到累積等於或超過10<sup>5</sup>、10<sup>6</sup>、10<sup>7</sup>、10<sup>8</sup>、10<sup>9</sup>、10<sup>10</sup>、10<sup>11</sup>、或10<sup>12</sup>個細胞的多次輸注中。在本發明的一些方面,特別是因為所有輸注的細胞將被重定向至特定的靶抗原(DLL3),可以投與較低數量的細胞,範圍為10<sup>6</sup>個細胞/千克(每個患者10<sup>6</sup>-10<sup>11</sup>)。CAR治療可以在該等範圍內的劑量下多次給藥。對於在進行治療的患者,該細胞可以是自體、同種異體或異源的。

【0162】 本發明的表現CAR的細胞群可以單獨投與，或作為藥物組成物與稀釋劑和/或與其他組分如IL-2或其他細胞介素或細胞群組合投與。本發明的藥物組成物可包含表現CAR或TCR的細胞群，如本文所述的T細胞，與一種或多種藥學上或生理學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑的組合。此類組成物可包含緩衝液，例如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水等；碳水化合物，如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露醇；蛋白質；多肽或胺基酸，如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，如EDTA或麩胱甘肽；佐劑（例如氫氧化鋁）；和防腐劑。較佳的是將本發明的組成物配製為用於靜脈內給藥。

【0163】 藥物組成物（溶液、懸浮液等）可包括下列中的一種或多種：無菌稀釋劑，例如注射用水、鹽溶液，較佳的是生理鹽水、林格氏溶液、等滲氯化鈉、固定油，例如可用作溶劑或懸浮介質的合成的單甘油酯或二甘油酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗菌劑，如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，如乙二胺四乙酸；緩衝劑，如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；以及用於調節張力的試劑，如氯化鈉或葡萄糖。胃腸外製劑可以被封裝在由玻璃或塑膠製成的安瓿、一次性注射器或多劑量小瓶中。可注射藥物組成物較佳的是無菌的。

【0164】 應當認識到的是，藉由用自殺基因轉導免疫細胞（含有一種或多種CAR或TCR）可以使不良事件最小化。還可能需要將誘導型“開啟”或“加速器”開關摻入免疫細胞中。合適的技術包括在用本發明的CAR構建體轉導細胞之前、之後或同時使用誘導型胱天蛋白酶-9（美國申請2011/0286980）或胸苷激酶。用於引入自殺基因和/或“開啟”開關的另外的方法包括

TALENS、鋅指、RNAi、siRNA、shRNA、反義技術和本領域已知的其他技術。

【0165】應理解的是，本文的描述都只是示例性和說明性的，並且不限制如所要求的本發明。在本申請中，除非另外特別說明，單數的使用包括複數。

【0166】在此使用的章節標題只是出於組織的目的，而不應解釋為限制所描述的主題內容。在本申請中所引用的所有文件或文件的部分，包括但不局限於專利案、專利申請案、論文、書籍、和專著，都特此出於任何目的藉由引用將其全部內容清楚地結合在此。如根據本揭露使用的，除非另外指明，否則以下術語應當被理解為具有以下含義：

【0167】在本申請中，“或”的使用意指“和/或”，除非另外說明。此外，術語“包括（including）”、以及其他形式如“包括（includes）”和“包括（included）”的使用不是限制性的。同樣，術語如“元件”或“組分”涵蓋包含一個單位的元件和組分以及包含超過一個亞單位的元件和組分兩者，除非另外明確說明。

【0168】術語“DLL3活性”包括DLL3的任何生物學效應。在某些實施方式中，DLL3活性包括DLL3與底物或受體相互作用或結合的能力。

【0169】術語“多核苷酸”、“核苷酸”或“核酸”包括單股和雙股核苷酸聚合物。包含多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸和去氧核糖核苷酸或任一類型核苷酸的修飾形式。所述修飾包括鹼基修飾（例如溴尿嘧啶核苷和肌苷衍生物）、核糖修飾（例如2',3'-雙去氧核糖）和核苷酸間連接修飾（例如硫代

磷酸、二硫代磷酸、硒代磷酸、二硒代磷酸、阿尼洛硫代磷酸（phosphoro-anilothioate）、阿尼洛磷酸（phoshoraniladate）和磷醯胺）。

【0170】術語“寡核苷酸”係指包含200個或更少核苷酸的多核苷酸。寡核苷酸可以是單股或雙股的，例如用於構建突變基因。寡核苷酸可以是正義或反義寡核苷酸。寡核苷酸可包括用於檢測測定的標記，包括放射性標記、螢光標記、半抗原或抗原標記。寡核苷酸可用作例如PCR引物、選殖引物或雜交探針。

【0171】術語“控制序列”係指可以影響與其連接的編碼序列的表現和加工的多核苷酸序列。此類控制序列的性質可取決於宿主生物體。在具體的實施方式中，原核生物的控制序列可包括啟動子、核糖體結合位點和轉錄終止序列。例如，真核生物的控制序列可包括啟動子，其包含轉錄因子、轉錄增強子序列和轉錄終止序列的一個或多個識別位點。“控制序列”可包括前導序列（訊息肽）和/或融合伴侶序列。

【0172】如本文所用，“可操作地連接”意指應用該術語的組分處於允許它們在合適條件下實現其固有功能的關係中。

【0173】術語“載體”意指用於將蛋白質編碼資訊轉移到宿主細胞中的任何分子或實體（例如，核酸、質體、噬菌體或病毒）。術語“表現載體”或“表現構建體”係指適合轉化宿主細胞的載體，並含有指導和/或控制（與宿主細胞結合）一個或多個與其可操作地連接的異源編碼區表現的核酸序列。表現構建體可包括但不限於影響或控制轉錄、翻譯的序列，並且如果存在內含子，則影響與其可操作地連接的編碼區的RNA剪接。

【0174】術語“宿主細胞”係指已經用核酸序列轉化或能夠被轉化的細胞，從而表現目的基因。該術語包括親本細胞的後代，無論後代是否與原始親本細胞在形態上或遺傳構成方面相同，只要存在目的基因即可。

【0175】術語“轉化”係指細胞遺傳特性的改變，當細胞被修飾以含有新的DNA或RNA時，則該細胞就被轉化了。例如，細胞經由轉染、轉導或其他技術引入新的遺傳材料，由其原始狀態進行基因修飾，則該細胞就被轉化了。轉染或轉導後，轉化的DNA可以藉由物理整合進入細胞染色體與細胞的DNA重組，或者可以作為一個不被複製的游離元件被暫時維持，或者可以作為質體獨立複製。當轉化的DNA隨著細胞的分裂而複製時，細胞被認為已經“穩定地轉化”了。

【0176】術語“轉染”係指藉由細胞吸收外來或外源性DNA。許多轉染技術在本領域中是熟知的，並在本文中揭露。參見例如Graham等人, 1973, Virology[病毒學] 52:456；Sambrook等人, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual[分子選殖：實驗室手冊], 同上；Davis等人, 1986, Basic Methods in Molecular Biology[分子生物學基本方法], 思唯爾（Elsevier）；Chu等人, 1981, Gene[基因] 13:197。

【0177】術語“轉導”係指外來DNA經由病毒載體被引入細胞的過程。參見Jones等人, (1998). Genetics: principles and analysis.[遺傳學：原理與分析。] 波士頓: Jones & Bartlett Publ.[Jones & Bartlett出版社]。

【0178】術語“多肽”或“蛋白質”係指具有蛋白質的胺基酸序列的大分子，其包括天然序列的一個或多個胺基酸的缺失、添加和/或取代。術語“多

肽”和“蛋白質”特別涵蓋DLL3抗原結合分子、抗體或抗原結合蛋白的一個或多個胺基酸被缺失、添加和/或取代的序列。術語“多肽片段”係指與全長天然蛋白質相比具有胺基末端缺失、羧基末端缺失和/或內部缺失的多肽。與天然蛋白質相比，此類片段還可含有修飾的胺基酸。有用的多肽片段包括抗原結合分子的免疫功能片段。有用的片段包括但不限於一個或多個CDR區、重鏈和/或輕鏈的可變結構域、抗體鏈的其他部分的一部分等。

**【0179】** 術語“分離的”係指 (i) 不含至少一些通常與其一起被發現的蛋白質，(ii) 基本上不含來自相同來源的其他蛋白質，例如來自相同物種，(iii) 與至少約50%的在自然界與其相關的多核苷酸、脂質、碳水化合物或其他物質分離，(iv) 可操作地與在自然界與其不相關的多肽相關（藉由共價或非共價相互作用），或(v) 在自然界中不存在。

**【0180】** 多肽的“變體”（如抗原結合分子或抗體）包含胺基酸序列，其中相對於另一個多肽序列，該胺基酸序列中插入、缺失和/或取代一個或多個胺基酸殘基到。變體包括融合蛋白。

**【0181】** 術語“同一性”意指兩個或更多個多肽分子或兩個或更多個核酸分子的序列之間的藉由比對和比較序列來確定的關係。“百分比同一性”意指比較的分子中胺基酸或核苷酸之間相同殘基的百分比，並且是基於比較的最小分子的大小來計算的。在該等計算中，較佳的是藉由特定的數學模型或電腦程式（即“演算法”）解決的空位比對（如果有的話）。

**【0182】** 為了計算百分比同一性，被比較的序列通常以給出序列之間最大匹配的方式比對。可用於確定百分比同一性的電腦程式的一個實例係GCG套

裝程式，其包括GAP（Devereux等人, 1984, Nucl. Acid Res.[核酸研究] 12:387；Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.[遺傳學電腦組，威斯康辛大學，麥迪森，威斯康辛州]）。電腦演算法GAP係用來比對其百分比序列同一性待確定的兩個多肽或多核苷酸。比對序列以使它們各自的胺基酸或核苷酸達到最佳匹配（提供演算法確定的“匹配範圍”）。在某些實施方式中，本演算法使用標準比較矩陣（參見Dayhoff等人, 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure [蛋白質序列和結構圖譜]5:345-352用於PAM 250比較矩陣；Henikoff等人, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. [美國國家科學院院刊]89:10915-10919用於BLOSUM 62比較矩陣）。

【0183】如本文所用，二十種常規（如天然存在的）胺基酸及其縮寫遵循常規用法。參見Immunology - A Synthesis[免疫學-合成]（第2版, Golub和Gren編輯, 席娜歐出版公司（Sinauer Assoc.）, 桑德蘭, Mass. (1991)），出於任何目的將其藉由引用結合在此。二十種常規胺基酸的立體異構物（如D-胺基酸）、 $\alpha$ -、 $\alpha$ -二取代胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸等非天然胺基酸以及其他非常規胺基酸也可作為本發明多肽的合適組分。非常規胺基酸的實例包括：4-羥基脯胺酸、 $\gamma$ -羧基麩胺酸、 $\epsilon$ -N,N,N-三甲基賴胺酸、 $\epsilon$ -N-乙醯基賴胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯絲胺酸、N-甲醯基甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基賴胺酸、 $\sigma$ -N-甲基精胺酸、和其他類似的胺基酸和亞胺基酸（例如，4-羥基脯胺酸）。本文使用的多肽標記法中，按照標準用法和慣例，左手方向係胺基末端方向，右手方向係羧基末端方向。

【0184】保守胺基酸取代可以涵蓋非天然存在的胺基酸殘基，該等殘基

通常是藉由化學肽合成而非生物系統合成而摻入。該等包括肽模擬物和胺基酸部分的其他反向或逆向形式。基於共同的側鏈特性可以將天然存在的殘基分類：

- a) 疏水性：正亮胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- b) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- c) 酸性：Asp、Glu；
- d) 鹼性：His、Lys、Arg；
- e) 影響鏈取向的殘基：Gly、Pro；以及
- f) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0185】 例如，非保守取代可以涉及到用該等類之一的成員交換另一個類中的成員。例如，此類被取代的殘基可以被引入至與非人抗體同源的人抗體的區域，或者引入至分子的非同源區域。

【0186】 在改變抗原結合分子、工程化的T細胞的共刺激結構域或激活結構域時，可根據某些實施方式考慮胺基酸的親水指數。根據每種胺基酸的疏水性和荷電特性，確定了其親水指數。它們係：異亮胺酸（+4.5）；纈胺酸（+4.2）；亮胺酸（+3.8）；苯丙胺酸（+2.8）；半胱胺酸/胱胺酸（+2.5）；蛋胺酸（+1.9）；丙胺酸（+1.8）；甘胺酸（-0.4）；蘇胺酸（-0.7）；絲胺酸（-0.8）；色胺酸（-0.9）；酪胺酸（-1.3）；脯胺酸（-1.6）；組胺酸（-3.2）；麩胺酸（-3.5）；穀胺醯胺（-3.5）；天冬胺酸（-3.5）；天冬醯胺（-3.5）；賴胺酸（-3.9）；和精胺酸（-4.5）。參見Kyte等人, J. Mol. Biol.[分子生物學雜誌], 157:105-131 (1982)。已知某些胺基酸可以取代具有相似的親水指數

或得分的其他胺基酸，並且仍然保留相似的生物活性。本領域還應理解，可以基於親水性有效地進行相似胺基酸的取代，特別是在由此產生的生物學功能蛋白質或肽旨在用於如在本發明的情況中的免疫學實施方式時。示例性胺基酸取代在表2中列出。

| [表 2] |                              |       |
|-------|------------------------------|-------|
| 原始殘基  | 示例性取代                        | 較佳的取代 |
| Ala   | Val、Leu、Ile                  | Val   |
| Arg   | Lys、Gln、Asn                  | Lys   |
| Asn   | Gln                          | Gln   |
| Asp   | Glu                          | Glu   |
| Cys   | Ser、Ala                      | Ser   |
| Gln   | Asn                          | Asn   |
| Glu   | Asp                          | Asp   |
| Gly   | Pro、Ala                      | Ala   |
| His   | Asn、Gln、Lys、Arg              | Arg   |
| Ile   | Leu、Val、Met、Ala、<br>Phe、正亮胺酸 | Leu   |
| Leu   | 正亮胺酸、Ile、Val、Met、<br>Ala、Phe | Ile   |
| Lys   | Arg、1,4 二胺基-丁酸、<br>Gln、Asn   | Arg   |
| Met   | Leu、Phe、Ile                  | Leu   |
| Phe   | Leu、Val、Ile、Ala、<br>Tyr      | Leu   |
| Pro   | Ala                          | Gly   |
| Ser   | Thr、Ala、Cys                  | Thr   |
| Thr   | Ser                          | Ser   |
| Trp   | Tyr、Phe                      | Tyr   |
| Tyr   | Trp、Phe、Thr、Ser              | Phe   |
| Val   | Ile、Met、Leu、Phe、<br>Ala、正亮胺酸 | Leu   |

【0187】術語“衍生物”意指包括除了胺基酸（或核酸）的插入、缺失或置換以外的化學修飾的分子。在某些實施方式中，衍生物包含共價修飾，包括但不限於與聚合物、脂類或其他有機或無機部分的化學鍵合。在某些實施方式中，經化學修飾的抗原結合分子比未經化學修飾的抗原結合分子具有更大的循環半衰期。在一些實施方式中，將衍生物抗原結合分子共價修飾使其包括一個或多個水溶性聚合物附著體，包括但不限於聚乙二醇、聚氧乙烯二醇或聚氧丙烯二醇。

【0188】肽類似物在醫藥工業中作為非肽類藥物被廣泛應用，其性質與模板肽類似。該等類型的非肽化合物被稱為“肽的模擬物（peptide mimetics）”或“肽模擬物（peptidomimetics）”。Fauchere, J., Adv. Drug Res.[藥物研究前沿], 15:29 (1986)；Veber & Freidinger, TINS[神經科學發展], 第392頁(1985)；以及Evans等人, J. Med. Chem.[藥物化學期刊], 30:1229 (1987)，出於任何目的將其藉由引用結合在此。

【0189】術語“治療有效量”意指確定在哺乳動物體內產生治療應答的DLL3抗原結合分子的量。此類治療有效量係熟悉該項技術者很容易確定的。

【0190】術語“患者”和“受試者”可互換地使用，並包括人和非人動物受試者，以及那些具有正式診斷的障礙的受試者、那些沒有正式確認的障礙的受試者、那些接受醫療救助的受試者、那些有發育障礙風險的受試者等。

【0191】術語“治療”和“治療”包括治療性治療、預防性治療，以及應用於降低受試者罹患障礙或其他危險因素的風險。治療不需要障礙的完全治癒，並涵蓋減少症狀或潛在危險因素的實施方式。術語“預防”並不要求100%

事件消除的可能性。相反，它表示在化合物或方法存在的情況下，事件發生的可能性已經降低。

【0192】 標準技術可用於重組DNA、寡核苷酸合成、以及組織培養和轉化（如電穿孔、脂質轉染）。酶促反應和純化技術可以根據製造商的說明書進行，或如本領域中通常所實現或如在此所描述進行的。前述技術和方法一般是根據本領域中眾所周知的常規方法並且如本說明書全篇所引用並且論述的不同通用和更特定的參考文獻中所描述來進行。參見例如，Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual [分子選殖：實驗室手冊]（第2版，冷泉港實驗室出版社（Cold Spring Harbor Laboratory Press），冷泉港（Cold Spring Harbor），紐約州(1989)），出於任何目的將其藉由引用結合在此。

【0193】 如下序列將進一步說明本發明。

【0194】 CD28T DNA細胞外、跨膜、細胞內

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCA  
AGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGG  
TGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCG  
TGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATA  
GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC  
TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC (SEQ  
ID NO:1)

【0195】 CD28T細胞外、跨膜、細胞內AA：

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP FWVLVVVGGV  
LACYSLLVTV AFIIFWVRSK RSRL LHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP

RDFAAYRS (SEQ ID NO:2)

CD28T DNA - 細胞外

【0196】 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGA  
AGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA  
(SEQ ID NO:3)

【0197】 CD28T AA - 細胞外

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (SEQ ID NO:4)

【0198】 CD28 DNA跨膜結構域

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTG  
CTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO:5)

【0199】 CD28 AA跨膜結構域：

FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV (SEQ ID NO:6)

【0200】 CD28 DNA細胞內結構域：

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGA  
CTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA  
CCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO:7)

【0201】 CD28 AA細胞內結構域

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID  
NO:8)

【0202】 CD3  $\zeta$  DNA

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG  
GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA

TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA  
CCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGG  
ATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAG  
AAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACG  
AAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ  
ID NO:9)

【0203】 CD3 ζ AA

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG  
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT  
KDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:10)

【0204】 CD28 DNA

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTA  
ACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCT  
TCCCCGGGCCATCAAAGCCC (SEQ ID NO:11)

【0205】 CD28 AA

IEVMYPPPYL DNEKSNGTII HVKGKHLCPs PLFPGPSKP (SEQ ID  
NO:12)

【0206】 CD8 DNA 細胞外 & 跨膜結構域

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACC  
AGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTA  
CCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTT  
GCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGGATTTCGCC  
TGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGGCGTACTCCT

GCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC (SEQ ID NO:13)

【0207】 CD8 AA 細胞外 & 跨膜結構域

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR  
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO:14)

【0208】 4-1BB DNA 細胞內結構域

CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTT  
CAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGC  
TGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG (SEQ ID NO:15)

【0209】 4-1BB AA 細胞內結構域

RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL  
(SEQ ID NO:16)

【0210】 殖株1H2.1 HC DNA

CAGGTGCAACTGCAGGAAAGCGGGCCCGGTCTGGTGAAGCCCTCAG  
AAACGCTCTCCCTCACCTGTACAGTCTCTGGCGATTCAATCTCTTCATATT  
ACTGGACGTGGATCAGGCAGCCTCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGG  
ATATATCTACTATAGTGGCACCACTAACTATAATCCTTCCCTGAAAAGCC  
GGGTGACAATCTCTGTTGACACCTCCAAGAGCCAGTTCAGCCTGAAACTC  
TCCAGTGTGACAGCCGCCGATACAGCCGTGTATTACTGTGCCTCTATCGCT  
GTGCGCGGGTTCTTTTTTTGATTATTGGGGCCAGGGGACACTGGTGACCGT

TAGCAGC (SEQ ID NO:40)

【0211】 殖株1H2.1 HC AA – CDR加底線

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSISSYYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYY  
SGTTNYNPSLKSRTISVDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIIAVRGFFFD  
YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:41)

【0212】 殖株1H2.1 HC AA CDR1 : SYYWT (SEQ ID NO:42)

【0213】 殖株1H2.1 HC AA CDR2 : YIYYSGTTNYNPSLKS (SEQ ID  
NO:43)

【0214】 殖株1H2.1 HC AA CDR3 : IAVRGFFFDY (SEQ ID NO:44)

【0215】 殖株1H2.1 LC DNA

GAAATTGTACTGACCCAGTCCCCCGGCACGCTCTCTCTCTCCCCAGG  
GGAAAGGGCAACCCTTAGCTGCCGGGCGAGCCAGAGCGTGAGTTCCTCCT  
ACCTCGCGTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATT  
TACGGGGCTTCTACGAGAGCCACCGGCATACCTGATAGGTTCTCTGGCTC  
CGGGTCTGGGACCGACTTTACTCTTACAATCAGCAGACTTGAGCCTGAAG  
ACTTCGCTGTGTATTATTGTCAACAATACGGAACGTCCCCCCTTACCTTTG  
GTGGCGGGACAAAAGTGGAAATTAAGAGG (SEQ ID NO:45)

【0216】 殖株1H2.1 LC AA (CDR加底線)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST  
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPLTFGGGTKVEIK  
R (SEQ ID NO:46)

【0217】 殖株1H2.1 LC CDR1 AA : RASQSVSSSYLA (SEQ ID  
NO:47)

【0218】 殖株1H2.1 LC CDR2 AA： GASTRAT (SEQ ID NO:48)

【0219】 殖株1H2.1 LC CDR3 AA： QQYGTSPLT (SEQ ID NO:49)

【0220】 殖株8D2 HC DNA

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGAGGTGAAACGGCCGGGTG  
CAAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCCTCTGGCTATACCTTTACTGGGTAC  
TATATGCACTGGGTTCGGCAGGCGCCAGGACAGGGTCTTGAGTGGATGGG  
TTGGATTGATCCAAACTCTGGCGATACAAATTACGCACAGAAATTCCAGG  
GCCGCGTGACGATGACTCGAGACACTTCCATATCCACCGCCTATATGGAA  
GTGAATAGACTCCGGTCTGACGACACTGCTGTCTATTACTGTGCAAGGGA  
TCCCAACCGGCGGAGTTGGTATTACGGAATGGATGTCTGGGCCCAGGGTA  
CTACCGTCACGGTGTCTTCT (SEQ ID NO:50)

【0221】 殖株8D2 HC AA (CDR加底線)

QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPNSG  
DTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEVNRLRSDDTAVYYCARDPNRRSWYYGMDVW  
AQGTTVTVSS (SEQ ID NO:51)

【0222】 殖株8D2 HC AA CDR1： GYYMH (SEQ ID NO:52)

【0223】 殖株8D2 HC AA CDR2： WIDPNSGDTNYAQKFQG (SEQ  
ID NO:53)

【0224】 殖株8D2 HC AA CDR3： DPNRRSWYYGMDV (SEQ ID  
NO:54)

【0225】 殖株8D2 LC DNA

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGAGGTGAAACGGCCGGGTG  
CAAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCCTCTGGCTATACCTTTACTGGGTAC

TATATGCACTGGGTTCGGCAGGCGCCAGGACAGGGTCTTGAGTGGATGGG  
TTGGATTGATCCAAACTCTGGCGATACAAATTACGCACAGAAATTCCAGG  
GCCGCGTGACGATGACTCGAGACACTTCCATATCCACCGCCTATATGGAA  
GTGAATAGACTCCGGTCTGACGACACTGCTGTCTATTACTGTGCAAGGGA  
TCCCAACCGGCGGAGTTGGTATTACGGAATGGATGTCTGGGCCCAGGGTA  
CTACCGTCACGGTGTCTTCTGGCGGCGGGGGCTCAGGAGGAGGAGGCAG  
CGGTGGAGGAGGCAGCGATATTCAGATGACACAAAGCCCTTCTAGTCTCT  
CCGCAAGCGTTGGCGACCGCGTGACCATTACGTGTCAGGCTTCACAAGAT  
ATTCGAAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCACCTA  
AGCTGCTGATTTATGACGCTAGCAACCTTGAGACTGGCGTCCCCTCCAGA  
TTTTCCGGCAGCGGCTCAGGCACCGACTTTACTTTTACCATCTCCACACTC  
CAGCCAGAAGATATTGCAACGTATTACTGCCAACATTATGATAACCTGCC  
TTTGACCTTCGGAGGTGGCACCAAGGTAGAGATCAGAAGA (SEQ ID  
NO:55)

【0226】 殖株8D2 LC AA (CDR加底線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS  
RFGSGSGTDFTFTISTLQPEDATYYCQHYDNLPLTFGGGGTKVEIRR (SEQ ID NO:56)

【0227】 殖株8D2 LC AA CDR1 : QASQDIRNYLN (SEQ ID

NO:57)

【0228】 殖株8D2 LC AA CDR2 : DASNLET (SEQ ID NO:58)

【0229】 殖株8D2 LHC AA CDR3 : QHYDNLPLTF (SEQ ID NO:59)

【0230】 殖株6B2 HC DNA

CAAGTGCAAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAACCAGGCG

CTAGCGTCAAAGTGAGCTGTAAGGCCTCAGGTTACACGTTTACTGGGTAC  
TATATGCATTGGGTCAGGCAAGCCCCTGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG  
CTGGATTAATCCTAACAGCGGGGACACAAGCTATGCCCAACGCTTCCTGG  
GCAGAGTAACAATGACACGGGATACAAGTATTAACACCGTCCATATGGA  
ACTCTCTCGGCTCGGCTCAGATGATACCGCGGTTTATTACTGTGCTAGGG  
AGGACGACTCCTCTTGGTATGGCAGCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACC  
CTGGTGACAGTCTCATCT (SEQ ID NO:60)

【0231】 殖株6B2 HC AA (CDR加底線)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSG  
DTSYAQRFLGRVTMTRDTSINTVHMELSRLGSDDTAVYYCAREDDSSWYGSFDYWGQ  
GTLVTVSS (SEQ ID NO:61)

【0232】 殖株6B2 HC AA CDR1 : GYYMH (SEQ ID NO:62)

【0233】 殖株6B2 HC AA CDR2 : WINPNSGDTSYAQRFLG (SEQ  
ID NO:63)

【0234】 殖株6B2 HC AA CDR3 : EDDSSWYGSFDY (SEQ ID  
NO:64)

【0235】 殖株6B2 LC DNA

GATATACAGATGACTCAGAGTCCCTCAAGCTTGAGTGCCAGTGTAGG  
CGACCGGGTGACGATAACCTGTAGGGCTTCACAGGGAATCAGAAATTATC  
TGGGTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGAAAGGCACCTAAAAGACTTATTTA  
CGCCGCATCCTCCTTGCAGTCCGGCGTGCCATCAAAATTTTCTGGGAGCG  
GCTCTGGAACCGAGTTCACCCTCACGATCTCCAGCCTCCAGCCCGAGGAC  
TTTGCCACCTACTATTGCCTGCAGCACGATAGTGATCTGCGAACTTTTGGG  
CAAGGCACTAAAGTGGAAATTAAGAGA (SEQ ID NO:65)

**【0236】 殖株6B2 LC AA (CDR加底線)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS  
KFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSDLRTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:66)

**【0237】 殖株6B2 LC AA CDR1 :** RASQGIRNYLG (SEQ ID  
NO:67)

**【0238】 殖株6B2 LC AA CDR2 :** AASSLQS (SEQ ID NO:68)

**【0239】 殖株6B2 LC AA CDR3 :** LQHDSDLRTF (SEQ ID NO:69)

**【0240】 構建體1H2.1 4-1BB DNA (訊息序列以粗體顯示)**

**ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT  
**CCTGCACGCCGCACGCCCGC**AGGTGCAACTGCAGGAAAGCGGGCCCCGG  
TCTGGTGAAGCCCTCAGAAACGCTCTCCCTCACCTGTACAGTCTCTGGCG  
ATTCAATCTCTTCATATTACTGGACGTGGATCAGGCAGCCTCCCGGCAAG  
GGACTGGAGTGGATCGGATATATCTACTATAGTGGCACCACTAACTATAA  
TCCTTCCCTGAAAAGCCGGGTGACAATCTCTGTTGACACCTCCAAGAGCC  
AGTTCAGCCTGAAACTCTCCAGTGTGACAGCCGCCGATACAGCCGTGTAT  
TACTGTGCCTCTATCGCTGTGCGCGGGTCTTTTTTTGATTATTGGGGCCAG  
GGGACACTGGTGACCGTTAGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGTGGCGGGCG  
GCAGCGGAGGCGGGGGTTCAGAAATTGTACTGACCCAGTCCCCCGGCAC  
GCTCTCTCTCTCCCCAGGGGAAAGGGCAACCCTTAGCTGCCGGGCGAGCC  
AGAGCGTGAGTTCCTCCTACCTCGCGTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAG  
GCTCCCAGACTGCTGATTTACGGGGCTTCTACGAGAGCCACCGGCATACC  
TGATAGGTTCTCTGGCTCCGGGTCTGGGACCGACTTTACTCTTACAATCAG  
CAGACTTGAGCCTGAAGACTTCGCTGTGTATTATTGTCAACAATACGGAA

CGTCCCCCCTTACCTTTGGTGGCGGGACAAAAGTGGAATTAAGAGGGGCC  
GCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGG  
GCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT  
GGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCA  
CCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGA  
GAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA  
ACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGG  
AGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACC  
AGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA  
CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTG  
AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAA  
TGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG  
AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGA  
CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCT  
GCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO:17)

【0241】 构建體1H2.1 4-1BB AA (訊息序列以粗體顯示；CDR加底線)

**MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGD**  
**SISSYYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKSQFSLK**  
**LSSVTAADTAVYYCASI****VRGFFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG**  
**SEIVLTQSPGTL****SLSPGERATL****SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS**  
**TRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPLTFGGG****TKVEI**  
**KRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP****LPGPSKPF****WLVVVGGVLACYSLL**  
**VTVAFIIFWVRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG**

GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENMG  
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:18)

【0242】 構建體1H2.1 CD28T DNA (訊息序列以粗體顯示)

**ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT  
**CCTGCACGCCGCACGCCCGC**AGGTGCAACTGCAGGAAAGCGGGCCCCGG  
TCTGGTGAAGCCCTCAGAAACGCTCTCCCTCACCTGTACAGTCTCTGGCG  
ATTCAATCTCTTCATATTACTGGACGTGGATCAGGCAGCCTCCCGGCAAG  
GGACTGGAGTGGATCGGATATATCTACTATAGTGGCACCACTAACTATAA  
TCCTTCCCTGAAAAGCCGGGTGACAATCTCTGTTGACACCTCCAAGAGCC  
AGTTCAGCCTGAAACTCTCCAGTGTGACAGCCGCCGATACAGCCGTGTAT  
TACTGTGCCTCTATCGCTGTGCGCGGGTCTTTTTTTGATTATTGGGGCCAG  
GGGACACTGGTGACCGTTAGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGTGGCGGGCG  
GCAGCGGAGGCGGGGGTTCAGAAATTGTACTGACCCAGTCCCCCGGCAC  
GCTCTCTCTCTCCCCAGGGGAAAGGGCAACCCTTAGCTGCCGGGCGAGCC  
AGAGCGTGAGTTCCTCCTACCTCGCGTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAG  
GCTCCCAGACTGCTGATTTACGGGGCTTCTACGAGAGCCACCGGCATACC  
TGATAGGTTCTCTGGCTCCGGGTCTGGGACCGACTTTACTCTTACAATCAG  
CAGACTTGAGCCTGAAGACTTCGCTGTGTATTATTGTCAACAATACGGAA  
CGTCCCCCCTTACCTTTGGTGGCGGGACAAAAGTGGAATTAAGAGGGCC  
GCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGG  
GCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT  
GGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCA

CCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCC  
ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAA  
CACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCCG  
AGTGAAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCCTATCAGCAGGGACAGA  
ATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTCGCAGAGAAGAGTACGACGTT  
TTGGACAAACGCCGGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGGGAAGCCGAGAA  
GGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAAT  
GGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGC  
AAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACA  
CCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCCACGCTAG (SEQ ID  
NO:19)

【0243】 構建體 1H2.1 CD28T AA (訊息序列以粗體顯示；CDR 加底線)

**MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGD**  
**SISSYYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKSQFSLK**  
**LSSVTAADTAVYYCASI****AVRGFFFDYWGQ****TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG**  
**SEIVLTQSPGTL****SLSPGERATL****SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS**  
**TRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPLTFGGGTKVEI**  
**KRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP****LPGPSKPF****WLVVVGGVLACYSLL**  
**VTVAFIIFWVR****SKRSRL****LHSDYMNMT****PRRPGPTR****KHYQPYAPPRDFAAYRSR**  
**VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR**  
**KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY**  
**DALHMQALPPR** (SEQ ID NO:20)

【0244】 構建體 8D2 4-1BB DNA (訊息序列以粗體顯示)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT  
CCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGA  
GGTGAAACGGCCGGGTGCAAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCCTCTGGC  
TATACCTTTACTGGGTACTATATGCACTGGGTTCGGCAGGCGCCAGGACA  
GGGTCTTGAGTGGATGGGTGGATTGATCCAAACTCTGGCGATACAAATT  
ACGCACAGAAATTCCAGGGCCGCGTGACGATGACTCGAGACACTTCCATA  
TCCACCGCCTATATGGAAGTGAATAGACTCCGGTCTGACGACACTGCTGT  
CTATTACTGTGCAAGGGATCCCAACCGGCGGAGTTGGTATTACGGAATGG  
ATGTCTGGGCCCAGGGTACTACCGTCACGGTGTCTTCTGGCGGCGGGGGC  
TCAGGAGGAGGAGGCAGCGGTGGAGGAGGCAGCGATATTCAGATGACAC  
AAAGCCCTTCTAGTCTCTCCGCAAGCGTTGGCGACCGCGTGACCATTACG  
TGTCAGGCTTCACAAGATATTCGAAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA  
GCCCCGGCAAAGCACCTAAGCTGCTGATTTATGACGCTAGCAACCTTGAGA  
CTGGCGTCCCCTCCAGATTTTCCGGCAGCGGCTCAGGCACCGACTTTACTT  
TTACCATCTCCACACTCCAGCCAGAAGATATTGCAACGTATTACTGCCAA  
CATTATGATAACCTGCCTTTGACCTTCGGAGGTGGCACCAAGGTAGAGAT  
CAGAAGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATT  
CACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCC  
AAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCT  
CTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTA  
AGCGGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAG  
GCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTG  
AGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGC

AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC  
AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC  
GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGG  
TCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAA  
TAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTGT  
ACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG  
CAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO:21)

【0245】 構建體8D2 4-1BB AA (訊息序列以粗體顯示)

**MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKRPGASVKVSKAS**  
GYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDT  
SISTAYMEVNRLRSDDTAVYYCARDPNRRSWYYGMDVWAQGTTVTVSSGG  
GGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRNYLNWYQQK  
PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISTLQPEDIATYYCQHYDN  
LPLTFGGGGTKVEIRRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLV  
VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE  
DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK  
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:22)

【0246】 構建體8D2 CD28T DNA (訊息序列以粗體顯示)

**ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT**  
**CCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCAGA**  
**GGTGAAACGGCCGGGTGCAAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCCTCTGGC**  
**TATACCTTTACTGGGTACTATATGCACTGGGTTCGGCAGGCGCCAGGACA**

GGGTCTTGAGTGGATGGGTTGGATTGATCCAAACTCTGGCGATACAAATT  
ACGCACAGAAATTCCAGGGCCGCGTGACGATGACTCGAGACACTTCCATA  
TCCACCGCCTATATGGAAGTGAATAGACTCCGGTCTGACGACACTGCTGT  
CTATTACTGTGCAAGGGATCCCAACCGGCGGAGTTGGTATTACGGAATGG  
ATGTCTGGGCCCAGGGTACTACCGTCACGGTGTCTTCTGGCGGCGGGGGC  
TCAGGAGGAGGAGGCAGCGGTGGAGGAGGCAGCGATATTCAGATGACAC  
AAAGCCCTTCTAGTCTCTCCGCAAGCGTTGGCGACCGCGTGACCATTACG  
TGTCAGGCTTCACAAGATATTCGAAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA  
GCCCCGGCAAAGCACCTAAGCTGCTGATTTATGACGCTAGCAACCTTGAGA  
CTGGCGTCCCCCTCCAGATTTTCCGGCAGCGGCTCAGGCACCGACTTTACTT  
TTACCATCTCCACACTCCAGCCAGAAGATATTGCAACGTATTACTGCCAA  
CATTATGATAACCTGCCTTTGACCTTCGGAGGTGGCACCAAGGTAGAGAT  
CAGAAGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATT  
CACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCC  
AAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCT  
CTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGC  
CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC  
CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCTGCTGCCT  
ATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCCTATCAG  
CAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTTCGCAGAGAAG  
AGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGG  
GAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAA  
AAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGC

GGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGCCTGAGTACAGC  
CACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCCAGCT  
AG (SEQ ID NO:23)

【0247】 構建體8D2 CD28T AA (訊息序列以粗體顯示)

**MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKRPGASVKVSC**KAS  
GYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDT  
SISTAYMEVNRLRSDDTAVYYCARDPNRRSWYYGMDVWAQGTTVTVSSGG  
GGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRNYLNWYQQK  
PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISTLQPEDIATYYCQHYDN  
LPLTFGGGGTKVEIRRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLV  
VVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPY  
APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:24)

【0248】 構建體6B2 CD28T DNA (訊息序列以粗體顯示)

**ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT  
**CCTGCACGCCGCACG**CCCCGCAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGA  
AGTGAAGAAACCAGGCGCTAGCGTCAAAGTGAGCTGTAAGGCCTCAGGT  
TACACGTTTACTGGGTACTATATGCATTGGGTCAGGCAAGCCCCTGGCCA  
GGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAATCCTAACAGCGGGGACACAAGC  
TATGCCCAACGCTTCCTGGGCAGAGTAACAATGACACGGGATAACAAGTAT  
TAACACCGTCCATATGGAACTCTCTCGGCTCGGCTCAGATGATACCGCGG  
TTTATTACTGTGCTAGGGAGGACGACTCCTCTTGGTATGGCAGCTTCGATT

ATTGGGGGCGAGGGAACCCTGGTGACAGTCTCATCTGGTGGAGGGGGCTCC  
GGGGGTGGGGGCGAGCGAGGGGGAGGTTCTGATATACAGATGACTCAGA  
GTCCCTCAAGCTTGAGTGCCAGTGTAGGCGACCGGGTGACGATAACCTGT  
AGGGCTTCACAGGGAATCAGAAATTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAGC  
CAGGAAAGGCACCTAAAAGACTTATTTACGCCGCATCCTCCTTGCAGTCC  
GGCGTGCCATCAAAATTTTCTGGGAGCGGCTCTGGAACCGAGTTCACCCT  
CACGATCTCCAGCCTCCAGCCCGAGGACTTTGCCACCTACTATTGCCTGC  
AGCACGATAGTGATCTGCGAACTTTTGGGCAAGGCACTAAAGTGGA AATT  
AAGAGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTC  
ACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCC  
AAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCT  
CTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGC  
CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC  
CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCT  
ATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCCTATCAG  
CAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTTCGCAGAGAAG  
AGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGG  
GAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAA  
AAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGGCGAGC  
GGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGCCTGAGTACAGC  
CACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCCACGCT  
AG (SEQ ID NO:25)

【0249】 構建體6B2 CD28T AA (訊息序列以粗體顯示)

**MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**  
GYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTSYAQRFLGRVTMTRDT  
SINTVHMELSRLGSDDTAVYYCAREDDSSWYGSFDYWGGQGLVTVSSGGGG  
SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLGWYQQKPG  
KAPKRLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSDL  
RTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVV  
GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAP  
PRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD  
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG  
LSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:26)

【0250】 構建體6B2 4-1BB DNA (訊息序列以粗體顯示)

**ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCT  
**CCTGCACGCCGCACGCCCGCA**AGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGA  
AGTGAAGAAACCAGGCGCTAGCGTCAAAGTGAGCTGTAAGGCCTCAGGT  
TACACGTTTACTGGGTACTATATGCATTGGGTCAGGCAAGCCCCTGGCCA  
GGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAATCCTAACAGCGGGGACACAAGC  
TATGCCCAACGCTTCCTGGGCAGAGTAACAATGACACGGGATACAAGTAT  
TAACACCGTCCATATGGAACTCTCTCGGCTCGGCTCAGATGATACCGCGG  
TTTATTACTGTGCTAGGGAGGACGACTCCTCTTGGTATGGCAGCTTCGATT  
ATTGGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCTCATCTGGTGGAGGGGGCTCC  
GGGGGTGGGGGCAGCGGAGGGGGAGGTTCTGATATACAGATGACTCAGA  
GTCCCTCAAGCTTGAGTGCCAGTGTAGGCGACCGGGTGACGATAACCTGT  
AGGGCTTCACAGGGAATCAGAAATTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAGC

CAGGAAAGGCACCTAAAAGACTTATTTACGCCGCATCCTCCTTGCAGTCC  
GGCGTGCCATCAAAATTTTCTGGGAGCGGCTCTGGAACCGAGTTCACCCT  
CACGATCTCCAGCCTCCAGCCCCGAGGACTTTGCCACCTACTATTGCCTGC  
AGCACGATAGTGATCTGCGAACTTTTGGGCAAGGCACTAAAGTGGA AATT  
AAGAGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTC  
ACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCC  
AAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCT  
CTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTA  
AGCGGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAG  
GCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTG  
AGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGC  
AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC  
AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC  
GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGG  
TCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAA  
TAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGT  
ACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG  
CAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO:27)

【0251】 構建體6B2 4-1BB AA (訊息序列以粗體顯示)

**MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS**  
**GYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWNPNSGDTSYAQRFLGRVTMTRDT**  
**SINTVHMELSRLGSDDTAVYYCAREDDSSWYGSFDYWGQGTLVTVSSGGGG**  
**SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLGWYQQKPG**

KAPKRLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHDSDL  
RTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLVVV  
GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG  
CSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:28)

【0252】 人DLL3同種型1 NM\_016941 AA (618個胺基酸)

【0253】 MVSPRMSGLLSQTIVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPG  
APRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAP  
APDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRR  
RLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGP  
GLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECCRCLEGWTGPLCTVPVSTS  
SCLSPRGPSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLR  
CEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQ  
PCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGG  
GAHRCSCALGFGRDCRERADPCAARPCAHHGGRCYAHFSGLVACAPGYM  
GARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLL  
VHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSSVDW  
NRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSV  
K (SEQ ID NO:29)

【0254】 人DLL3同種型2 NM\_203486 AA (587個胺基酸)

【0255】 MVSPRMSGLLSQTIVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPG  
APRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAP

APDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRR  
RLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGP  
GLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECCRCLEGWTGPLCTVPVSTS  
SCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLR  
CEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQ  
PCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGG  
GAHRCSCALGFGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYM  
GARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLL  
VHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSSVDW  
NRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREA (SEQ ID NO:30)

**【0256】 CAR訊息肽DNA**

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG  
CACGCCGCACGCCCCG (SEQ ID NO:31)

**【0257】 CAR訊息肽：** MALPVTALLPLALLHAARP (SEQ ID  
NO:32)

**【0258】 scFv G4S連接子DNA**

GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGGCTCC  
(SEQ ID NO:33)

**【0259】 scFv G4s連接子：** GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:34)

**【0260】 scFv惠特洛 (Whitlow) 連接子 DNA**

GGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTA  
CAAAGGGG (SEQ ID NO:35)

**【0261】 scFv惠特洛 (Whitlow) 連接子：** GSTSGSGKPGSGEGSTKG

第 86 頁，共 90 頁(發明說明書)

( SEQ ID NO:36 )

【0262】 4-1BB核酸序列 (細胞內結構域)

AAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTA  
TGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTT  
CCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG ( SEQ ID NO:37 )

【0263】 4-1BB AA (細胞內結構域)

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL ( SEQ ID  
NO:38 )

【0264】 OX40 AA

RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI ( SEQ ID NO:39 )

### 藉由引用結合

【0265】 本說明書中提到的所有出版物、專利和專利申請都藉由引入結合在此，如同每一單獨的出版物、專利或專利申請具體且單獨地藉由引入結合在此。然而，在此的參考文獻的引用不能理解為承認此類參考文獻係本發明的先前技術。藉由引用結合的參考文獻中提供的任何定義或術語與本文提供的術語和討論發生衝突的程度上，以為本術語和定義為準。

### 等效物

【0266】 前述書面說明書被認為滿足能使熟悉該項技術者實踐本發明。本發明的某些較佳的實施方式中詳細描述了前述描述和實例並描述了諸位發明人考慮的最佳模式。然而，將領會到的是，不論前述事項可以在文中看起來如何詳盡，本發明可以按多種方式進行實踐，並且應該依據所附申請專利範圍及其任何等效物來解釋。

【0267】 以下實例，包括進行的實驗和實現的結果，僅提供解釋說明目的，並且不應被解釋為限制本發明。

## 實例1

【0268】 使用含有不同CAR構建體的第三代慢病毒轉移載體，以及ViraPower慢病毒包裝混合物（生命技術公司（Life Technologies）），來生成慢病毒上清液。簡言之，藉由混合15 µg的DNA和22.5 µl的聚乙烯亞胺（波利塞斯公司（Polysciences），1 mg/ml）於600 µl的OptiMEM培養基中來產生轉染混合物。將混合物在室溫下孵育5分鐘。同時，將293T細胞（ATCC）蛋白酶化、計數，將共計 $10 \times 10^6$ 個細胞以及轉染混合物置於T75燒瓶中。轉染後三天，收集上清液並藉由0.45 µm 過濾器過濾並儲存在-80°C下直到使用。根據製造商的說明書，使用ficoll-paque密度離心法從健康供體leukopaks（Hemacare）中分離出PBMC。使用OKT3（50 ng/ml，美天旎生物技術公司（Miltenyi Biotec））於R10培養基 + IL-2（300 IU/ml, Proleukin®, Prometheus®治療診斷公司（Prometheus® Therapeutics and Diagnostics））中刺激PBMC。刺激後48小時，使用慢病毒以MOI = 10轉導細胞。在用於活性測定前，細胞保持在 $0.5-2.0 \times 10^6$ 個細胞/ml。為檢測CAR表現，在染色緩衝液（BD Pharmingen公司）中使用DLL3-Fc檢測試劑（Amgen公司）或生物素化蛋白L（賽默飛世爾科技公司（Thermo Scientific））在4°C下染色T細胞30分鐘。洗滌細胞並在染色緩衝液中使用抗Fc-PE（美天旎生物技術公司（Miltenyi Biotec））或PE 鏈黴親和素（BD Pharmingen公司）在4°C下染色30分鐘。數據獲取前，洗滌細胞並重懸於含有碘化丙啶（BD Pharmingen公司）的染色緩衝液中。來自健康供體的T細胞

中的DLL3 CAR的表現如圖1所示。每個框中的數字表示陽性群體的百分比。

## 實例2

【0269】 為了檢測慢病毒介導的DLL3 CAR T細胞的溶細胞活性，將效應細胞與靶細胞按1:1的E:T比在R10培養基中培養。共培養十六和四十小時後，藉由Luminex（EMD密理博公司（EMD Millipore））分析上清液，並藉由被CD-3陰性細胞吸收的碘化丙啶（PI）的流式細胞術評估靶細胞存活率。來自健康供體的慢病毒介導的CAR T細胞的平均溶細胞活性如圖2所示（EoL1細胞為對照，H82和EoL1-DLL3在表面表現DLL3），並且來自健康供體的CAR T細胞的細胞介素產生如圖3所示。

## 實例3

【0270】 為了評估對表現DLL3的靶細胞應答的CAR T細胞增殖，在R10培養基中以1:1的E:T比與靶細胞共培養前，用CFSE標記T細胞。五天後，藉由CFSE稀釋的流式細胞術評估T細胞增殖情況（圖4）。DLL3 CAR T細胞的增殖情況如圖5所示。

## 實例4

【0271】 為了檢測體內的抗腫瘤活性，產生了用於人SCLC的異源模型的DLL3 CAR T細胞。將螢光素酶標記的SHP-77細胞（ $2 \times 10^6$ 個/動物）靜脈內注射到5至6周齡的NSG雌性小鼠體內。6天後，靜脈內注射 $6 \times 10^6$  T細胞（約 50% CAR+）於200  $\mu$ l PBS中的溶液並使用生物發光成像每週測量動物的腫瘤負荷。如圖6所示，注射DLL3 CAR T細胞顯著降低了所有檢測時間點的腫瘤負荷（nt = 未轉染對照；CAR1 = 1H2.1-C28T-CD28-CD3 $\zeta$ ；CAR2 = 1H2.1-C28T-4-1BB-

CD3 $\zeta$ ；CAR3 = 1H2.1-C8k-CD28-CD3 $\zeta$ ；CAR4 = 1H2.1-C8k-4-1BB-CD3 $\zeta$ ）。

如圖6所示，在存活分析（注射表現1H2-CD28T或1H2-4-1BB的CAR T細胞比接受模擬轉導細胞的動物具有顯著的存活優勢）中進一步證實了這一點。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【序列表】

<110> 美商安進公司(AMGEN INC.)

<120> DLL3的嵌合受體及其使用方法

<130> A-2249-WO-PCT

<140> TW 108112560

<141> 2019-04-10

<150> US 62/655,725

<151> 2018-04-10

<160> 70

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 294

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 1

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg   | 60  |
| tcacccttgt tccctgggtcc atccaagcca ttctgggtgt tggtcgtagt gggtaggagtc | 120 |
| ctcgtttgtt actctctgct cgtcaccgtg gcttttataa tcttctgggt tagatccaaa   | 180 |
| agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cagccgccc tggccccaca    | 240 |
| aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagg         | 294 |

<210> 2

<211> 98

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 2

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys  
1                  5                          10                          15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp  
                  20                          25                          30

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val  
          35                          40                          45

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu  
  50                          55                          60

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr  
65                          70                          75                          80

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr  
                  85                          90                          95

Arg Ser

<210> 3  
<211> 90  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成寡核苷酸"

<400> 3  
cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg          60  
  
tcacccttgt tccctggtcc atccaagcca                                          90

<210> 4  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源



<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 7  
agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 60  
  
ggccccacaa ggaaacacta ccagcccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 120  
  
agc 123

<210> 8  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 8  
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
1 5 10 15  
  
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro  
20 25 30  
  
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser  
35 40

<210> 9  
<211> 336  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 9  
agggtgaagt ttccagatc tgcagatgca ccagcgtatc agcagggccca gaaccaactg 60  
  
tataacgagc tcaacctggg acgcaggga gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga 120  
  
cgggacctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaac cccaggaggg tctctataat 180  
  
gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg 240

agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac cagggactca gcactgctac gaaggatact300

tatgacgctc tccacatgca agccctgccca cctagg336

<210> 10

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 10

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

151015

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

202530

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

354045

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

505560

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65707580

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

859095

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100105110

<210> 11

<211> 117

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 11  
attgaggtga tgtatccacc gccttacctg gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt 60  
  
cacgtgaaag gtaaacacct gtgtccttct cccctcttcc ccgggccatc aaagccc 117

<210> 12  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 12  
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn  
1                  5                  10                  15  
  
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu  
                  20                  25                  30  
  
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro  
                  35

<210> 13  
<211> 288  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 13  
gctgcageat tgagcaactc aataatgtat tttagtcact ttgtaccagt gttcttgccg 60  
  
gctaagccta ctaccacacc cgtccacgg ccacctaccc cagctcctac categettea 120  
  
cagcctctgt ccctgcgccc agaggcttgc cgaccggccg cagggggcgc tgttcatacc 180  
  
agaggactgg atttcgcctg cgatatctat atctgggcac ccctggccgg aacctgcggc 240  
  
gtactcctgc tgtccctggg catcacgctc tatttgtaac acaggaac 288

<210> 14  
<211> 96  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 14  
Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro  
1                  5                  10                  15

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro  
                  20                  25                  30

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu  
          35                  40                  45

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp  
      50                  55                  60

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly  
65                  70                  75                  80

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn  
                  85                  90                  95

<210> 15  
<211> 141  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 15  
cgcttttcg tcgttaagcg ggggagaaaa aagctgctgt acattttcaa acagccgttt          60  
  
atgaggccgg tccaaacgac tcaggaagag gacggctgct cctgccgctt tcctgaggag          120

gaggagggcg ggtgcgaact g

141

<210> 16  
<211> 47  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 16  
Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
1                  5                  10                  15

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
                  20                  25                  30

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu  
          35                  40                  45

<210> 17  
<211> 1449  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 17  
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc          60  
  
ccgcaggtgc aactgcagga aagcgggccc ggtctggtga agccctcaga aacgtctctcc          120  
  
ctcacctgta cagtctctgg cgattcaatc tcttcatatt actggacgtg gatcaggcag          180  
  
cctccccgca agggactgga gtggatcgga tatatctact atagtggcac cactaactat          240  
  
aatccttccc tgaaaagccg ggtgacaatc tctgttgaca cctccaagag ccagttcagc          300  
  
ctgaaactct ccagtgtgac agccgccgat acagccgtgt attactgtgc ctctatcgct          360  
  
gtgcgcgggt tcttttttga ttattggggc caggggacac tggtgaccgt tagcagcggg          420  
  
ggaggagggt ccggtggcgg cggcagcgga ggcgggggtt cagaaattgt actgaccag          480

tcccccgga cgctctctct ctccccagg gaaaggga cccttagctg ccgggcgagc540

cagagcgtga gtctctcta cctcgcgtgg tatcagcaga agcctggaca ggctcccaga600

ctgctgattt acggggcttc tacgagagcc accggcatac ctgatagggt ctctggctcc660

gggtctggga ccgactttac tcttacaatc agcagacttg agcctgaaga cttcgtctgt720

tattattgtc aacaatacgg aacgtcccc ctacctttg gtggcgggac aaaagtggaa780

attaagaggg ccgctgccct tgataatgaa aagtcaaacg gaacaatcat tcacgtgaag840

ggcaagcacc tctgtccgtc acccttgttc cctgggccat ccaagccatt ctgggtgttg900

gtcgtagtgg gtggagtcct cgcttgttac tctctgtctg tcaccgtggc tttataatc960

ttctgggttc gcttttccgt cgtaagcgg gggagaaaa agctgctgta cattttcaa1020

cagccgttta tgaggccggt ccaaacgact caggaagaag acggctgctc ctgccgttt1080

cctgaggagg aggaggcgg gtgcgaactg aggggtgaagt ttccagatc tgcagatgca1140

ccagcgtatc agcaggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa1200

gagtatgacg ttttgacaa gcgcagagga cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga1260

cgaaaaaacc ccaggagggt tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc1320

tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac1380

cagggactca gcactgctac gaaggatact tatgacgtc tccacatgca agccctgcc1440

cctaggtaa1449

<210> 18

<211> 482

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 18

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 | Asp |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ile | Ser | Ser | Tyr | Tyr | Trp | Thr | Trp | Ile | Arg | Gln | Pro | Pro | Gly | Lys |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Leu | Glu | Trp | Ile | Gly | Tyr | Ile | Tyr | Tyr | Ser | Gly | Thr | Thr | Asn | Tyr |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Asn | Pro | Ser | Leu | Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Gln | Phe | Ser | Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Ser | Ile | Ala | Val | Arg | Gly | Phe | Phe | 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 | Lys | Pro | Gly | Gln | Ala | Pro | Arg | Leu | Leu | Ile | Tyr | Gly | Ala | Ser | Thr |
| 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 Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly  
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser  
260 265 270

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro  
275 280 285

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly  
290 295 300

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile  
305 310 315 320

Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val 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 Gln  
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> 19  
<211> 1431  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 19  
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
  
ccgcaggtgc aactgcagga aagcggggccc ggtctggtga agccctcaga aacgctctcc 120  
  
ctcacctgta cagtctctgg cgattcaatc tcttcataatt actggacgtg gatcaggcag 180  
  
cctcccggca agggactgga gtggatcgga tatatctact atagtggcac cactaactat 240  
  
aatccttccc tgaaaagccg ggtgacaatc tctgttgaca cctccaagag ccagttcagc 300  
  
ctgaaactct ccagtgtgac agccgccgat acagccgtgt attactgtgc ctctatcgct 360  
  
gtgcgcgggt tcttttttga ttattggggc caggggacac tggtgaccgt tagcagcggg 420  
  
ggaggagggt ccggtggcgg cggcagcgga ggcggggggt cagaaattgt actgaccag 480  
  
tcccccgca cgctctctct ctccccagg gaaagggcaa cccttagctg ccgggcgagc 540  
  
cagagcgtga gttcctccta cctcgcgtgg tatcagcaga agcctggaca ggctcccaga 600

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctgctgattt acggggcttc tacgagagcc accggcatac ctgatatggtt ctctggctcc | 660  |
| gggtctggga ccgactttac tcttacaatc agcagacttg agcctgaaga cttcgtgtg   | 720  |
| tattattgtc aacaatacgg aacgtccccc ctacctttg gtggcgggac aaaagtggaa   | 780  |
| attaagaggg ccgctgccct tgataatgaa aagtcaaacg gaacaatcat tcacgtgaag  | 840  |
| ggcaagcacc tctgtccgtc acccttgctic cctggtccat ccaagccatt ctgggtgttg | 900  |
| gtcgtagtgg gtggagtcct cgtttgttac tctctgctcg tcaccgtggc ttttataatc  | 960  |
| ttctgggtta gatccaaaag aagccgcctg ctccatagcg attacatgaa tatgactcca  | 1020 |
| cgccgccctg gcccacaag gaaacactac cagccttacg caccacctag agatttcgt    | 1080 |
| gcctatcgga gccgagtga attttctaga tcagctgatg ctccgccta tcagcaggga    | 1140 |
| cagaatcaac tttaaatga gctgaacctg ggtcgcagag aagagtacga cgttttggac   | 1200 |
| aaacgccggg gccgagatcc tgagatgggg gggaagccga gaaggaagaa tcctcaagaa  | 1260 |
| ggcctgtaca acgagcttca aaaagacaaa atggctgagg cgtactctga gatcggcatg  | 1320 |
| aagggcgagc ggagacgagg caagggtcac gatggcttgt atcagggcct gagtacagcc  | 1380 |
| acaaaggaca cctatgacgc cctccacatg caggcactgc cccacgcta g            | 1431 |

<210> 20  
<211> 476  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 20 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Met      | Ala | Leu | Pro | Val | Thr | Ala | Leu | Leu | Leu | Pro | Leu | Ala | Leu | Leu |
| 1        |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| His      | Ala | Ala | Arg | Pro | Gln | Val | Gln | Leu | Gln | Glu | Ser | Gly | Pro | Gly |
|          |     |     |     |     |     | 20  |     |     | 25  |     |     |     | 30  | Leu |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val      | Lys | Pro | Ser | Glu | Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly |
|          |     |     |     |     |     |     |     | 35  |     | 40  |     |     | 45  | Asp |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ile | Ser | Ser | Tyr | Tyr | Trp | Thr | Trp | Ile | Arg | Gln | Pro | Pro | Gly | Lys |
| 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gly | Leu | Glu | Trp | Ile | Gly | Tyr | Ile | Tyr | Tyr | Ser | Gly | Thr | Thr | Asn | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Asn | Pro | Ser | Leu | Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ser | Gln | Phe | Ser | Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |
| Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Ser | Ile | Ala | Val | Arg | Gly | Phe | Phe | 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 | Lys | Pro | Gly | Gln | Ala | Pro | Arg | Leu | Leu | Ile | Tyr | Gly | Ala | Ser | Thr |
|     |     | 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 | Gln | Tyr | Gly | Thr | Ser | Pro | Leu | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 245 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 250 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 255 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg | Ala | Ala | Ala | Ala | Leu | Asp | Asn | Glu | Lys | Ser |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 260 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 265 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 270 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Asn | Gly | Thr | Ile | Ile | His | Val | Lys | Gly | Lys | His | Leu | Cys | Pro | Ser | Pro |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 275 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 280 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 285 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Leu | Phe | Pro | Gly | Pro | Ser | Lys | Pro | Phe | Trp | Val | Leu | Val | Val | Val | Gly |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 290 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 295 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gly | Val | Leu | Ala | Cys | Tyr | Ser | Leu | Leu | Val | Thr | Val | Ala | Phe | Ile | Ile |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 305 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 310 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 315 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 320 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe | Trp | Val | Arg | Ser | Lys | Arg | Ser | Arg | Leu | Leu | His | Ser | Asp | Tyr | Met |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 330 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 335 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Asn | Met | Thr | Pro | Arg | Arg | Pro | Gly | Pro | Thr | Arg | Lys | His | Tyr | Gln | Pro |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 340 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 345 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 350 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Tyr | Ala | Pro | Pro | Arg | Asp | Phe | Ala | Ala | Tyr | Arg | Ser | Arg | Val | Lys | Phe |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 355 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 360 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 365 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser | Arg | Ser | Ala | Asp | Ala | Pro | Ala | Tyr | Gln | Gln | Gly | Gln | Asn | Gln | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 370 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 375 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 380 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Tyr | Asn | Glu | Leu | Asn | Leu | Gly | Arg | Arg | Glu | Glu | Tyr | Asp | Val | Leu | Asp |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 385 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 390 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 395 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 400 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Lys | Arg | Arg | Gly | Arg | Asp | Pro | Glu | Met | Gly | Gly | Lys | Pro | Arg | Arg | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 405 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 410 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 415 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Asn | Pro | Gln | Glu | Gly | Leu | Tyr | Asn | Glu | Leu | Gln | Lys | Asp | Lys | Met | Ala |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 420 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 425 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 430 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Glu | Ala | Tyr | Ser | Glu | Ile | Gly | Met | Lys | Gly | Glu | Arg | Arg | Arg | Gly | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 435 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 440 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 445 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
465 470 475

<210> 21  
<211> 1458  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 21                                                           |     |
| atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc  | 60  |
| ccgcaggtcc agctggtgca gtctggggca gaggtgaaac ggccgggtgc aagcgtgaag  | 120 |
| gtgtcctgca aagcctctgg ctataccttt actgggtact atatgactg ggttcggcag   | 180 |
| gcgccaggac agggcttga gtggatgggt tggattgatc caaactctgg cgatacaaat   | 240 |
| tacgcacaga aattccaggg ccgcgtgacg atgactcgag acatttccat atccaccgcc  | 300 |
| tatatggaag tgaatagact ccggtctgac gacactgctg tctattactg tgcaagggat  | 360 |
| cccaaccggc ggagttggta ttacggaatg gatgtctggg ccaggggtac taccgtcacg  | 420 |
| gtgtcttctg gcggcggggg ctcaggagga ggaggcagcg gtggaggagg cagcgatatt  | 480 |
| cagatgacac aaagcccttc tagtctctcc gcaagcgttg gcgaccgcgt gaccattacg  | 540 |
| tgtcaggctt cacaagatat tcgaaactac ctgaactggt atcagcagaa gcccggcaaa  | 600 |
| gcacctaaag tgctgattta tgacgctagc aaccttgaga ctggcgctcc ctccagattt  | 660 |
| tccggcagcg gctcaggcac cgactttact ttaccatct ccacactcca gccagaagat   | 720 |
| attgcaacgt attactgcca acattatgat aacctgcctt tgaccttcgg aggtggcacc  | 780 |
| aaggtagaga tcagaagagc cgctgccctt gataatgaaa agtcaaacgg aacaatcatt  | 840 |
| cacgtgaagg gcaagcacct ctgtccgtca cccttggtcc ctggtcctc caagccattc   | 900 |
| tgggtgttgg tcgtagtggg tggagtcctc gcttggttact ctctgctcgt caccgtgget | 960 |

tttataatct tctgggttcg cttttccgtc gttaagcggg ggagaaaaa gctgctgtac

1020

attttcaaac agccgtttat gaggccggtc caaacgactc aggaagaaga cggctgctcc

1080

tgccgctttc ctgaggagga ggagggcggg tgcgaactga gggfgaagtt ttccagatct

1140

gcagatgcac cagcgtatca gcagggccag aaccaactgt ataacgagct caacctggga

1200

cgcaggggaag agtatgacgt tttggacaag cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc

1260

aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt ctttataatg agctgcagaa ggataagatg

1320

gctgaagcct attctgaaat aggcattgaaa ggagagcggg gaaggggaaa agggcacgac

1380

ggtttgtacc agggactcag cactgctacg aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa

1440

gccctgccac ctaggtaa

1458

<210> 22

<211> 485

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 22

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 Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn

65 70 75 80

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Ile | Ser | Thr | Ala | Tyr | Met | Glu | Val | Asn | Arg | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | Asp | Pro | Asn | Arg | Arg | Ser | Trp | Tyr | Tyr |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Gly | Met | Asp | Val | Trp | Ala | 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 | Asp | Ile |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     |     |     | 160 |  |
| Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Val | Gly | Asp | Arg |  |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Gln | Ala | Ser | Gln | Asp | Ile | Arg | Asn | Tyr | Leu | Asn |  |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Asp |  |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |  |
| Ala | Ser | Asn | Leu | Glu | Thr | Gly | Val | Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Phe | Thr | Ile | Ser | Thr | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp |  |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     |     |     | 240 |     |  |
| Ile | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | His | Tyr | Asp | Asn | Leu | Pro | Leu | Thr | Phe |  |
|     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |  |
| Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Arg | Arg | Ala | Ala | Ala | Leu | Asp | Asn |  |
|     | 260 |     |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| Glu | Lys | Ser | Asn | Gly | Thr | Ile | Ile | His | Val | Lys | Gly | Lys | His | Leu | Cys |  |
|     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |  |

Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val  
290 295 300

Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala  
305 310 315 320

Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val 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 Gln 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> 23  
<211> 1440  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 23                                                          |      |
| atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc | 60   |
| ccgcaggtcc agctggtgca gtctggggca gaggtgaaac ggccgggtgc aagcgtgaag | 120  |
| gtgtcctgca aagcctctgg ctataccttt actgggtact atatgcactg ggttcggcag | 180  |
| gcgccaggac agggctctga gtggatgggt tggattgac caaactctgg cgatacaaat  | 240  |
| tacgcacaga aattccaggg ccgcgtgacg atgactcgag acacttccat atccaccgcc | 300  |
| tatatggaag tgaatagact ccggtctgac gacactgctg tctattactg tgcaagggat | 360  |
| cccaaccggc ggagttggta ttacggaatg gatgtctggg ccaggggtac taccgtcacg | 420  |
| gtgtcttctg gcggcggggg ctcaggagga ggaggcagcg gtggaggagg cagcgatatt | 480  |
| cagatgacac aaagcccttc tagtctctcc gcaagcgttg gcgaccgcgt gaccattacg | 540  |
| tgtcaggctt cacaagatat tcgaaactac ctgaactggt atcagcagaa gcccggcaaa | 600  |
| gcacctaagc tgctgattta tgacgctagc aaccttgaga ctggcgtccc ctccagattt | 660  |
| tccggcagcg gctcaggcac cgactttact ttaccatct ccacactcca gccagaagat  | 720  |
| attgcaacgt attactgcca acattatgat aacctgcctt tgaccttcgg aggtggcacc | 780  |
| aaggtagaga tcagaagagc cgctgccctt gataatgaaa agtcaaacgg aacaatcatt | 840  |
| cacgtgaagg gcaagcacct ctgtccgtca cccttgttcc ctggtccatc caagccattc | 900  |
| tgggtgttgg tcgtagtggg tggagtcctc gcttgttact ctctgctcgt caccgtggct | 960  |
| tttataatct tctgggttag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat | 1020 |
| atgactccac gccgccctgg cccacaagg aaacactacc agccttacgc accacctaga  | 1080 |

gatttcgctg cctatcggag ccgagtgaat ttttctagat cagctgatgc tccgcctat

1140

cagcaggac agaatcaact ttacaatgag ctgaacctgg gtcgcagaga agagtacgac

1200

gttttggaca aacgccgggg ccgagatcct gagatggggg ggaagccgag aaggaagaat

1260

cctcaagaag gcctgtacaa cgagcttcaa aaagacaaaa tggtgaggc gtactctgag

1320

atcggcatga agggcgagcg gagacgaggc aagggtcacg atggcttgta tcagggcctg

1380

agtacagcca caaaggacac ctatgacgcc ctccacatgc aggcactgcc cccacgctag

1440

<210> 24

<211> 479

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述: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 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Asn Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr

100 105 110

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | Asp | Pro | Asn | Arg | Arg | Ser | Trp | Tyr | Tyr |  |
|     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Gly | Met | Asp | Val | Trp | Ala | 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 | Asp | Ile |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Val | Gly | Asp | Arg |  |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Gln | Ala | Ser | Gln | Asp | Ile | Arg | Asn | Tyr | Leu | Asn |  |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Asp |  |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| Ala | Ser | Asn | Leu | Glu | Thr | Gly | Val | Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Phe | Thr | Ile | Ser | Thr | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |  |
| Ile | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | His | Tyr | Asp | Asn | Leu | Pro | Leu | Thr | Phe |  |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Arg | Arg | Ala | Ala | Ala | Leu | Asp | Asn |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| Glu | Lys | Ser | Asn | Gly | Thr | Ile | Ile | His | Val | Lys | Gly | Lys | His | Leu | Cys |  |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Pro | Ser | Pro | Leu | Phe | Pro | Gly | Pro | Ser | Lys | Pro | Phe | Trp | Val | Leu | Val |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Val | Val | Gly | Gly | Val | Leu | Ala | Cys | Tyr | Ser | Leu | Leu | Val | Thr | Val | Ala |  |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
| Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |
| Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr |     |     |     |
| 450                                                             | 455 | 460 |     |
| Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg     |     |     |     |
| 465                                                             | 470 | 475 |     |
| <210> 25                                                        |     |     |     |
| <211> 1437                                                      |     |     |     |
| <212> DNA                                                       |     |     |     |
| <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| <220>                                                           |     |     |     |
| <221> 來源                                                        |     |     |     |

<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 25

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cggcgcacgc  | 60   |
| ccgcaagtgc agttggtgca gtctggagct gaagtgaaga aaccaggcgc tagcgtcaaa  | 120  |
| gtgagctgta aggcctcagg ttacacgttt actgggtact atatgcattg ggtcaggcaa  | 180  |
| gccccctggcc agggcctcga gtggatgggc tggattaatc ctaacagcgg ggacacaagc | 240  |
| tatgcccAAC gcttcctggg cagagtaaca atgacacggg atacaagtat taacaccgtc  | 300  |
| catatggaac tctctcggct cggctcagat gataccgcgg tttattactg tgctagggag  | 360  |
| gacgactcct cttggfatgg cagcttcgat tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc  | 420  |
| tcatctggtg gagggggctc cgggggtggg ggcagcggag ggggaggttc tgatatacag  | 480  |
| atgactcaga gtccctcaag cttgagtgcc agtgtaggcg accgggtgac gataacctgt  | 540  |
| agggcttcac agggaatcag aaattatctg ggttgggtacc agcagaagcc aggaaaggca | 600  |
| cctaaaagac ttatttacgc cgcctcctcc ttgcagtccg gcgtgccatc aaaattttct  | 660  |
| gggagcggct ctggaaccga gttcacctc acgatctcca gcctccagcc cgaggacttt   | 720  |
| gccacctact attgcctgca gcacgatagt gatctgcgaa cttttgggca aggcactaaa  | 780  |
| gtggaaatta agagagccgc tgcccttgat aatgaaaagt caaacggaac aatcattcac  | 840  |
| gtgaagggca agcacctctg tccgtaccc ttgttccctg gtccatcaa gccattctgg    | 900  |
| gtgttggtcg tagtgggtgg agtcctcgct tgttactctc tgctcgtcac cgtggctttt  | 960  |
| ataatcttct gggttagatc caaaagaagc cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg  | 1020 |
| actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat  | 1080 |
| ttcgtgcct atcggagccg agtgaaattt tctagatcag ctgatgctcc cgcctatcag   | 1140 |
| cagggacaga atcaacttta caatgagctg aacctgggtc gcagagaaga gtacgacgtt  | 1200 |
| ttggacaaac gccggggccg agatcctgag atggggggga agccgagaag gaagaatcct  | 1260 |
| caagaaggcc tgtacaacga gcttcaaaaa gacaaaatgg ctgaggcgta ctctgagatc  | 1320 |
| ggcatgaagg gcgagcggag acgaggcaag ggtcacgatg gcttgtatca gggcctgagt  | 1380 |
| acagccacaa aggacacctA tgacgccctc cacatgcagg cactgcccc acgctag      | 1437 |

<210> 26  
<211> 478  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"  
  
<400> 26  
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 Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln  
      50                  55                  60  
  
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Ser  
65                  70                  75                  80  
  
Tyr Ala Gln Arg Phe Leu Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser  
          85                  90                  95  
  
Ile Asn Thr Val His Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr  
          100                 105                 110  
  
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Ser  
         115                 120                 125  
  
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
      130                 135                 140  
  
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145                 150                 155                 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Gly Trp  
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala  
195 200 205

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asp Ser Asp Leu Arg Thr Phe Gly  
245 250 255

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu  
260 265 270

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro  
275 280 285

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val  
290 295 300

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe  
305 310 315 320

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp  
325 330 335

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr  
340 345 350

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val  
355 360 365

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn  
370 375 380

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val  
385 390 395 400

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg  
405 410 415

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys  
420 425 430

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg  
435 440 445

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys  
450 455 460

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
465 470 475

<210> 27  
<211> 1455  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 27  
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
  
ccgcaagtgc agttggtgca gtctggagct gaagtgaaga aaccaggcgc tagcgtcaaa 120  
  
gtgagctgta aggcctcagg ttacacgttt actgggtact atatgcattg ggtcaggcaa 180  
  
gcccctggcc agggcctcga gtggatgggc tggattaatc ctaacagcgg ggacacaagc 240

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tatgccaac gcttcctggg cagagtaaca atgacacggg atacaagtat taacaccgtc   | 300  |
| catatggaac tctctcggct cggctcagat gataccgcgg tttattactg tgctagggag  | 360  |
| gacgactcct cttggfatgg cagcttcgat tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc  | 420  |
| tcatctggtg gagggggctc cgggggtggg ggcagcggag ggggaggttc tgatafacag  | 480  |
| atgactcaga gtccctcaag cttgagtgcc agtgtaggcg accgggtgac gataacctgt  | 540  |
| agggtttcac agggaatcag aaattatctg ggttgggtacc agcagaagcc aggaaaggca | 600  |
| cctaaaagac ttatttacgc cgcattctcc ttgcagtccg gcgtgccatc aaaattttct  | 660  |
| gggagcggct ctggaaccga gttcacccctc acgacttcca gcctccagcc cgaggacttt | 720  |
| gccacctact attgcctgca gcacgatagt gatctgcgaa cttttgggca aggcactaaa  | 780  |
| gtggaaatta agagagccgc tgccttgat aatgaaaagt caaacggaac aatcattcac   | 840  |
| gtgaagggca agcacctctg tccgtcacc cttgtccctg gtccatccaa gccattctgg   | 900  |
| gtgttggtcg tagtgggtgg agtcctcgt tgttactctc tgctcgtcac cgtggctttt   | 960  |
| ataatcttct gggttcgtt ttccgtcgtt aagcggggga gaaaaaagct gctgtacatt   | 1020 |
| ttcaaacagc cgtttatgag gccggtccaa acgactcagg aagaagacgg ctgctcctgc  | 1080 |
| cgttttctg aggaggagga gggcgggtgc gaactgaggg tgaagttttc cagatctgca   | 1140 |
| gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac caactgtata acgagctcaa cctgggacgc  | 1200 |
| agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc agaggacggg accctgagat gggtagcaaa  | 1260 |
| ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc tataatgagc tgcagaagga taagatggct  | 1320 |
| gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt  | 1380 |
| ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag gatacttatg acgtcttcca catgcaagcc  | 1440 |
| ctgccaccta ggtaa                                                   | 1455 |

- <210> 28
- <211> 484
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 28  
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 Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln  
  50                  55                  60  
  
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Ser  
65                  70                  75                  80  
  
Tyr Ala Gln Arg Phe Leu Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser  
          85                  90                  95  
  
Ile Asn Thr Val His Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr  
         100                 105                 110  
  
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Ser  
         115                 120                 125  
  
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
  130                 135                 140  
  
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145                 150                 155                 160  
  
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
         165                 170                 175  
  
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Gly Trp  
         180                 185                 190

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Arg | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala |  |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| Ser | Ser | Leu | Gln | Ser | Gly | Val | Pro | Ser | Lys | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |  |
| Gly | Thr | Glu | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Leu | Gln | His | Asp | Ser | Asp | Leu | Arg | Thr | Phe | Gly |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |  |
| Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg | Ala | Ala | Ala | Leu | Asp | Asn | Glu |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |  |
| Lys | Ser | Asn | Gly | Thr | Ile | Ile | His | Val | Lys | Gly | Lys | His | Leu | Cys | Pro |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     | 285 |     |     |  |
| Ser | Pro | Leu | Phe | Pro | Gly | Pro | Ser | Lys | Pro | Phe | Trp | Val | Leu | Val | Val |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Val | Gly | Gly | Val | Leu | Ala | Cys | Tyr | Ser | Leu | Leu | Val | Thr | Val | Ala | Phe |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |  |
| Ile | Ile | Phe | Trp | Val | Arg | Phe | Ser | Val | Val | 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 | Gln | 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

405410415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

420425430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

435440445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

450455460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

465470475480

Leu Pro Pro Arg

<210> 29

<211> 618

<212> PRT

<213> 智人

<400> 29

Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu

151015

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu

202530

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser

354045

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu

505560

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Pro | Gly | Pro | Gly | Pro | Cys | Asp | Gly | Asn | Pro | Cys | Ala | Asn | Gly | Gly | Ser |  |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Cys | Ser | Glu | Thr | Pro | Arg | Ser | Phe | Glu | Cys | Thr | Cys | Pro | Arg | Gly | Phe |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Tyr | Gly | Leu | Arg | Cys | Glu | Val | Ser | Gly | Val | Thr | Cys | Ala | Asp | Gly | Pro |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| Cys | Phe | Asn | Gly | Gly | Leu | Cys | Val | Gly | Gly | Ala | Asp | Pro | Asp | Ser | Ala |  |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |
| Tyr | Ile | Cys | His | Cys | Pro | Pro | Gly | Phe | Gln | Gly | Ser | Asn | Cys | Glu | Lys |  |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |
| Arg | Val | Asp | Arg | Cys | Ser | Leu | Gln | Pro | Cys | Arg | Asn | Gly | Gly | Leu | Cys |  |
|     | 355 |     |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Leu | Asp | Leu | Gly | His | Ala | Leu | Arg | Cys | Arg | Cys | Arg | Ala | Gly | Phe | Ala |  |
| 370 |     |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Gly | Pro | Arg | Cys | Glu | His | Asp | Leu | Asp | Asp | Cys | Ala | Gly | Arg | Ala | Cys |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Ala | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Val | Glu | Gly | Gly | Gly | Ala | His | Arg | Cys | Ser |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| Cys | Ala | Leu | Gly | Phe | Gly | Gly | Arg | Asp | Cys | Arg | Glu | Arg | Ala | Asp | Pro |  |
|     |     | 420 |     |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| Cys | Ala | Ala | Arg | Pro | Cys | Ala | His | Gly | Gly | Arg | Cys | Tyr | Ala | His | Phe |  |
|     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| Ser | Gly | Leu | Val | Cys | Ala | Cys | Ala | Pro | Gly | Tyr | Met | Gly | Ala | Arg | Cys |  |
| 450 |     |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Glu | Phe | Pro | Val | His | Pro | Asp | Gly | Ala | Ser | Ala | Leu | Pro | Ala | Ala | Pro |  |

|                                                                 |                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|-----|
| 465                                                             | 470                                             | 475 | 480 |
| Pro Gly Leu Arg                                                 | Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala |     |     |
|                                                                 | 485                                             | 490 | 495 |
| Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu |                                                 |     |     |
|                                                                 | 500                                             | 505 | 510 |
| Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu |                                                 |     |     |
|                                                                 | 515                                             | 520 | 525 |
| Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu |                                                 |     |     |
|                                                                 | 530                                             | 535 | 540 |
| Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser |                                                 |     |     |
| 545                                                             | 550                                             | 555 | 560 |
| Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val |                                                 |     |     |
|                                                                 | 565                                             | 570 | 575 |
| Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe |                                                 |     |     |
|                                                                 | 580                                             | 585 | 590 |
| Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe |                                                 |     |     |
|                                                                 | 595                                             | 600 | 605 |
| Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys                         |                                                 |     |     |
|                                                                 | 610                                             | 615 |     |
| <210> 30                                                        |                                                 |     |     |
| <211> 587                                                       |                                                 |     |     |
| <212> PRT                                                       |                                                 |     |     |
| <213> 智人                                                        |                                                 |     |     |
| <400> 30                                                        |                                                 |     |     |
| Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu |                                                 |     |     |
| 1                                                               | 5                                               | 10  | 15  |
| Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu |                                                 |     |     |

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Glu | His | Gly | Phe | Cys | Glu | Gln | Pro | Gly | Glu | Cys | Arg | Cys | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Glu | Gly | Trp | Thr | Gly | Pro | Leu | Cys | Thr | Val | Pro | Val | Ser | Thr | Ser | Ser |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Cys | Leu | Ser | Pro | Arg | Gly | Pro | Ser | Ser | Ala | Thr | Thr | Gly | Cys | Leu | Val |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |
| Pro | Gly | Pro | Gly | Pro | Cys | Asp | Gly | Asn | Pro | Cys | Ala | Asn | Gly | Gly | Ser |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Cys | Ser | Glu | Thr | Pro | Arg | Ser | Phe | Glu | Cys | Thr | Cys | Pro | Arg | Gly | Phe |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Tyr | Gly | Leu | Arg | Cys | Glu | Val | Ser | Gly | Val | Thr | Cys | Ala | Asp | Gly | Pro |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Cys | Phe | Asn | Gly | Gly | Leu | Cys | Val | Gly | Gly | Ala | Asp | Pro | Asp | Ser | Ala |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Tyr | Ile | Cys | His | Cys | Pro | Pro | Gly | Phe | Gln | Gly | Ser | Asn | Cys | Glu | Lys |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |
| Arg | Val | Asp | Arg | Cys | Ser | Leu | Gln | Pro | Cys | Arg | Asn | Gly | Gly | Leu | Cys |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Leu | Asp | Leu | Gly | His | Ala | Leu | Arg | Cys | Arg | Cys | Arg | Ala | Gly | Phe | Ala |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Pro | Arg | Cys | Glu | His | Asp | Leu | Asp | Asp | Cys | Ala | Gly | Arg | Ala | Cys |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Ala | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Val | Glu | Gly | Gly | Gly | Ala | His | Arg | Cys | Ser |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Cys | Ala | Leu | Gly | Phe | Gly | Gly | Arg | Asp | Cys | Arg | Glu | Arg | Ala | Asp | Pro |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |     |     |  |
| Cys | Ala | Ala | Arg | Pro | Cys | Ala | His | Gly | Gly | Arg | Cys | Tyr | Ala | His | Phe |  |
| 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Gly | Leu | Val | Cys | Ala | Cys | Ala | Pro | Gly | Tyr | Met | Gly | Ala | Arg | Cys |  |
| 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Phe | Pro | Val | His | Pro | Asp | Gly | Ala | Ser | Ala | Leu | Pro | Ala | Ala | Pro |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Gly | Leu | Arg | Pro | Gly | Asp | Pro | Gln | Arg | Tyr | Leu | Leu | Pro | Pro | Ala |  |
| 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Gly | Leu | Leu | Val | Ala | Ala | Gly | Val | Ala | Gly | Ala | Ala | Leu | Leu | Leu |  |
| 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | His | Val | Arg | Arg | Arg | Gly | His | Ser | Gln | Asp | Ala | Gly | Ser | Arg | Leu |  |
| 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Ala | Gly | Thr | Pro | Glu | Pro | Ser | Val | His | Ala | Leu | Pro | Asp | Ala | Leu |  |
| 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Asn | Leu | Arg | Thr | Gln | Glu | Gly | Ser | Gly | Asp | Gly | Pro | Ser | Ser | Ser |  |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Asp | Trp | Asn | Arg | Pro | Glu | Asp | Val | Asp | Pro | Gln | Gly | Ile | Tyr | Val |  |
| 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ile | Ser | Ala | Pro | Ser | Ile | Tyr | Ala | Arg | Glu | Ala |     |     |     |     |     |  |
| 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 31  
<211> 63  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成寡核苷酸"

<400> 31  
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
  
ccg 63

<210> 32  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 32  
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> 33  
<211> 45  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成寡核苷酸"

<400> 33  
ggcgggtggag gctccggagg gggggggtctt ggcggagggg gctcc 45

<210> 34  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 34  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

|                                                                                                             |   |    |    |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|----|-----|
| 1                                                                                                           | 5 | 10 | 15 |     |
| <div>&lt;210&gt; 35</div> <div>&lt;211&gt; 54</div> <div>&lt;212&gt; DNA</div> <div>&lt;213&gt; 人工序列</div>  |   |    |    |     |
| <div>&lt;220&gt;</div> <div>&lt;221&gt; 來源</div> <div>&lt;223&gt; /note="人工序列之描述:合成寡核苷酸"</div>              |   |    |    |     |
| <div>&lt;400&gt; 35</div> <div>gggtctacat ccggctccgg gaagcccgga agtggcgaag gtagtacaaa gggg</div>            |   |    |    |     |
|                                                                                                             |   |    |    | 54  |
| <div>&lt;210&gt; 36</div> <div>&lt;211&gt; 18</div> <div>&lt;212&gt; PRT</div> <div>&lt;213&gt; 人工序列</div>  |   |    |    |     |
| <div>&lt;220&gt;</div> <div>&lt;221&gt; 來源</div> <div>&lt;223&gt; /note="人工序列之描述:合成肽"</div>                 |   |    |    |     |
| <div>&lt;400&gt; 36</div> <div>Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr</div>        |   |    |    |     |
| 1                                                                                                           | 5 | 10 | 15 |     |
| <div>Lys Gly</div>                                                                                          |   |    |    |     |
| <div>&lt;210&gt; 37</div> <div>&lt;211&gt; 126</div> <div>&lt;212&gt; DNA</div> <div>&lt;213&gt; 人工序列</div> |   |    |    |     |
| <div>&lt;220&gt;</div> <div>&lt;221&gt; 來源</div> <div>&lt;223&gt; /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"</div>              |   |    |    |     |
| <div>&lt;400&gt; 37</div> <div>aagcggggga gaaaaaagct gctgtacatt ttcaaacagc cgtttatgag gccggtccaa</div>      |   |    |    |     |
|                                                                                                             |   |    |    | 60  |
| <div>acgactcagg aagaagacgg ctgctcctgc cgctttcctg aggaggagga gggcgggtgc</div>                                |   |    |    |     |
|                                                                                                             |   |    |    | 120 |
| <div>gaactg</div>                                                                                           |   |    |    |     |
|                                                                                                             |   |    |    | 126 |

<210> 38  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 38  
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> 39  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 39  
Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly  
1                  5                  10                  15

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser  
                  20                  25                  30

Thr Leu Ala Lys Ile  
                  35

<210> 40  
<211> 354  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 40  
cagggtgcaac tgcaggaaag cgggcccggg ctggtgaagc cctcagaaac gctctccctc 60  
  
acctgtacag tctctggcga ttcaatctct tcatattact ggacgtggat caggcagcct 120  
  
cccggaagg gactggagtg gatcggatat atctactata gtggcaccac taactataat 180  
  
ccttccctga aaagccgggt gacaatctct gttgacacct ccaagagcca gttcagcctg 240  
  
aaactctcca gtgtgacagc cgccgataca gccgtgtatt actgtgcctc tatcgtgtg 300  
  
cgcgggttct tttttgatta ttggggccag gggacactgg tgaccgttag cagc 354

<210> 41  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 41  
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 Asp Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30  
  
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
  
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60  
  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe Ser Leu  
65 70 75 80  
  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Ser Ile Ala Val Arg Gly Phe Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100105110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 42  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 42  
Ser Tyr Tyr Trp Thr  
15

<210> 43  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 43  
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
151015

<210> 44  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 44  
Ile Ala Val Arg Gly Phe Phe Phe Asp Tyr  
1510

<210> 45  
<211> 327  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 45  
gaaattgtac tgaccagtc ccccggcacg ctctctctct cccagggga aagggaacc 60  
  
cttagctgcc gggcgagcca gagcgtgagt tcctctacc tcgcgtgta tcagcagaag 120  
  
cctggacagg ctcccagact gctgatttac ggggcttcta cgagagccac cggcatacct 180  
  
gataggttct ctggctccgg gtctgggacc gactttactc ttacaatcag cagacttgag 240  
  
cctgaagact tcgctgtgta ttattgtcaa caatacggaa cgtccccct tacctttggt 300  
  
ggcgggacaa aagtggaaat taagagg 327

<210> 46  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 46  
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 Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60



<400> 49  
Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Leu Thr  
1 5

<210> 50  
<211> 366  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 50  
caggtcacgc tgggtgcagtc tggggcagag gtgaaacggc cgggtgcaag cgtgaagggtg 60  
  
tcctgcaaag cctctggcta tacctttact gggtactata tgcactgggt tcggcaggcg 120  
  
ccaggacagg gtcttgagtg gatgggttgg attgatccaa actctggcga taaaaattac 180  
  
gcacagaaat tccagggccg cgtgacgatg actcgagaca ctccatata caccgcctat 240  
  
atggaagtga atagactccg gtctgacgac actgctgtct attactgtgc aagggatccc 300  
  
aaccggcgga gttggtatta cggaatggat gtctgggccc aggttactac cgtcacggtg 360  
  
tcttct 366

<210> 51  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 51  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30  
  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Val Asn Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Arg Arg Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
100 105 110

Ala Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 52  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 52  
Gly Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 53  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 53  
Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 54  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 54  
Asp Pro Asn Arg Arg Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1                  5                  10

<210> 55  
<211> 735  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 55  
cagggtccagc  tggtgcagtc  tggggcagag  gtgaaacggc  cgggtgcaag  cgtgaaggtg                  60  
  
tcctgcaaag  cctctggcta  tacctttact  gggtactata  tgacttgggt  tcggcaggcg                  120  
  
ccaggacagg  gtcttgagtg  gatgggttgg  attgatccaa  actctggcga  tacaaattac                  180  
  
gcacagaaat  tccagggccg  cgtgacgatg  actcgagaca  cttccatatc  caccgcctat                  240  
  
atggaagtga  atagactccg  gtctgacgac  actgctgtct  attactgtgc  aagggatccc                  300  
  
aaccggcgga  gttggtatta  cggaatggat  gtctgggccc  agggtactac  cgtcacggtg                  360  
  
tcttctggcg  gcgggggctc  aggaggagga  ggcagcggtg  gaggaggcag  cgatattcag                  420  
  
atgacacaaa  gcccttctag  tctctccgca  agcgttggcg  accgcgtgac  cattacgtgt                  480  
  
caggcttcac  aagatattcg  aaactacctg  aactggtatc  agcagaagcc  cggcaaagca                  540  
  
cctaagctgc  tgatttatga  cgctagcaac  cttgagactg  gcgtcccctc  cagattttcc                  600  
  
ggcagcggct  caggcaccga  ctttactttt  accatctcca  cactccagcc  agaagatatt                  660

gcaacgtatt actgccaaca ttatgataac ctgcctttga ccttcggagg tggcaccaag

720

gtagagatca gaaga

735

<210> 56

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 56

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg 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 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro

65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Asn Leu Pro Leu

85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg

100                  105

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 57  
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn  
1                  5                  10

<210> 58  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 58  
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr  
1                  5

<210> 59  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 59  
Gln His Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe  
1                  5                  10

<210> 60  
<211> 363  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 60  
caagtgcagt  tggatgcagtc  tggagctgaa  gtgaagaaac  caggcgctag  cgtcaaagtg                  60  
  
agctgtaagg  cctcagggtta  cacgtttact  gggtactata  tgcatctgggt  caggcaagcc                  120  
  
cctggccagg  gcctcgagtg  gatgggctgg  attaatccta  acagcgggga  cacaagctat                  180

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gccaacgct tcctgggcag agtaacaatg acacgggata caagtattaa caccgtccat   | 240 |
| atggaactct ctcggtcgg ctcagatgat accgcggttt attactgtgc tagggaggac   | 300 |
| gactcctctt ggtaatggcag cttcgattat tgggggcagg gaacctggt gacagtcctca | 360 |
| tct                                                                | 363 |

<210> 61  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 61 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 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      | Thr | Gly | Tyr |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 20       |     |     |     |     |     |     | 25  |     |     | 30  |     |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr      | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly |
| Leu      | Glu | Trp | Met |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35       |     |     |     |     |     |     | 40  |     |     | 45  |     |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly      | Trp | Ile | Asn | Pro | Asn | Ser | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr |
| Ala      | Gln | Arg | Phe |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50       |     |     |     |     |     |     | 55  |     |     | 60  |     |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu      | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Ile |
| Asn      | Thr | Val | His |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65       |     |     |     |     |     |     | 70  |     |     | 75  | 80  |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Met      | Glu | Leu | Ser | Arg | Leu | Gly | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala |
| Val      | Tyr | Tyr | Cys |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 85       |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 90  | 95  |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala      | Arg | Glu | Asp | Asp | Ser | Ser | Trp | Tyr | Gly | Ser | Phe |
| Asp      | Tyr | Trp | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 100      |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 105 | 110 |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln      | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |
| 115      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 120 |

<210> 62  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 62  
Gly Tyr Tyr Met His  
1                  5

<210> 63  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 63  
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Arg Phe Leu  
1                  5                  10                  15

Gly

<210> 64  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 64  
Glu Asp Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr  
1                  5                  10

<210> 65  
<211> 324

<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

<400> 65  
gatatacaga tgactcagag tccctcaagc ttgagtgccg gtgtaggcga ccgggtgacg 60  
  
ataacctgta gggcttcaca gggaatcaga aattatctgg gttggtacca gcagaagcca 120  
  
ggaaaggcac ctaaaagact tatttacgcc gcacccctct tgcagtccgg cgtgccatca 180  
  
aaattttctg ggagcggctc tggaaccgag ttcaccctca cgatctccag cctccagccc 240  
  
gaggactttg ccacctacta ttgcctgcag cacgatagtg atctgcgaac ttttgggcaa 300  
  
ggcactaaag tggaaattaa gaga 324

<210> 66  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多肽"

<400> 66  
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 Gly Ile Arg Asn Tyr  
20 25 30  
  
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
35 40 45  
  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly  
50 55 60  
  
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asp Ser Asp Leu Arg  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 67  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 67  
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Gly  
1 5 10

<210> 68  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 68  
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 69  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成肽"

<400> 69  
Leu Gln His Asp Ser Asp Leu Arg Thr Phe  
1 5 10

<210> 70  
<211> 6762  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<221> 來源  
<223> /note="人工序列之描述:合成多核苷酸"

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 70                                                           |      |
| ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga  | 60   |
| ccgtacact tgccagcgcc ctagegcccc ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg   | 120  |
| ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat  | 180  |
| ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt tcacgtagtg  | 240  |
| ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg tttttaata   | 300  |
| gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaacctat ctcggtctat tcttttgatt   | 360  |
| tataagggat ttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat   | 420  |
| ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggctgc  | 480  |
| gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag ctggcgaaag  | 540  |
| ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg gttttcccag tcacgacgtt  | 600  |
| gtaaaacgac ggccagtga ttgtaatacg actcactata gggcgacccg gggatggcgc   | 660  |
| gccagtaatc aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagtgc cgcgttacat  | 720  |
| aacttacggt aaatggcccc cctggctgac cggccaacga cccccgcca ttgacgtcaa   | 780  |
| taatgacgta tgttcccata gtaacgccaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg  | 840  |
| agtatttacg gtaaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc | 900  |
| ccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct   | 960  |
| tatgggactt tctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgctga   | 1020 |
| tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg gatagcgggt tgactcacgg ggatttccaa  | 1080 |
| gtctccacc cattgacgtc aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc   | 1140 |
| caaaatgtcg taacaactcc gcccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg   | 1200 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| aggctatata aagcagagct ggtttagtga accggggtct ctctggttag accagatctg   | 1260 |
| agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc   | 1320 |
| ttgagtgcct caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct   | 1380 |
| cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc gcccgaaacag ggacttgaaa  | 1440 |
| gcgaaaggga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga agcgcgcacg   | 1500 |
| gcaagaggcg aggggcggcg actgggtgagt acgccaaaaa ttttgactag cggaggctag  | 1560 |
| aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgcgatgg   | 1620 |
| gaaaaaattc ggttaaaggcc aggggggaaag aaaaaatata aattaaaaca tatagtatgg | 1680 |
| gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgttagaaac atcagaaggc   | 1740 |
| tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga agaacttaga   | 1800 |
| tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga gataaaagac   | 1860 |
| accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag   | 1920 |
| caagccgccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga   | 1980 |
| attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca ccaaggcaaa   | 2040 |
| gagaagagtg gtgcagagag aaaaaagagc agtgggaata ggagctttgt tccttgggtt   | 2100 |
| cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcgtcaatg acgtgacgg tacaggccag    | 2160 |
| acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta ttgaggcgca   | 2220 |
| acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa gaatcctggc   | 2280 |
| tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgct ctggaaaact   | 2340 |
| catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc tggaacagat   | 2400 |
| ttggaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaaatt aacaattaca caagcttaat   | 2460 |
| acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattattgga   | 2520 |
| attagataaa tgggcaagtt tgtggaattg gtttaacata acaaattggc tgtggtatat   | 2580 |
| aaaattattc ataatgatag taggaggctt ggtaggttta agaatagttt ttgctgtact   | 2640 |
| ttctatagtg aatagagtta ggcagggata ttcaccatta tcgtttcaga cccacctccc   | 2700 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aaccccgagg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaaggtggag agagagacag  | 2760 |
| agacagatcc attcgattag tgaacggatc tcgacggtat cggttaactt ttaaaagaaa  | 2820 |
| aggggggatt ggggggtaca gtgcagggga aagaatagta gacataatag caacagacat  | 2880 |
| acaaactaaa gaattacaaa aacaaattac aaaattcaaa attttatcgc gatcgcggaa  | 2940 |
| tgaaagacct cacctgtagg ttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat   | 3000 |
| ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca  | 3060 |
| gaatatgggc caaacaggat atctgttgta agcagttcct gccccggctc agggccaaga  | 3120 |
| acagatggtc ccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt   | 3180 |
| ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgccita ttgaaactaa ccaatcagtt  | 3240 |
| cgtttctcgc ttctgttcgc gcgtttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc  | 3300 |
| cctcactcgg cgcgccagtc cttcgaagta gatctttgtc gatcctacca tccactcgac  | 3360 |
| acacccgccg gcggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaatcac ggtacccacc   | 3420 |
| atggcctagg gagactagtc gaatcgatat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga  | 3480 |
| ttgactggta ttcttaacta tgtttgtcct ttacgctat gtggatacgc tgctttaatg   | 3540 |
| cctttgtatc atgctattgc ttcccgatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc   | 3600 |
| tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtgggtgtgc | 3660 |
| actgtgtttg ctgacgcaac cccactgggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt  | 3720 |
| tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aatcatcgc cgcctgcctt   | 3780 |
| gcccgtgct ggacaggggc tcggctgttg ggcactgaca attccgtggt gttgtcgggg   | 3840 |
| aagctgacgt ccttttcatg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg  | 3900 |
| tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttctttcccg cggcctgctg  | 3960 |
| ccggctctgc ggccctcttc gcgtcttcgc cttegccctc agacgagtcg gatctccctt  | 4020 |
| tgggccgctt ccccgctgg ttaattaaag tacctttaag accaatgact tacaaggcag   | 4080 |
| ctgtagatct tagccacttt ttaaaagaaa aggggggact ggaagggcga attcactccc  | 4140 |
| aacgaagaca agatctgctt ttgtcttgta ctgggtctct ctggttagac cagatctgag  | 4200 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| cctgggagct ctctggctaa ctagggaacc cactgcttaa gcctcaataa agcttgccct   | 4260 |
| gagtgcttca agtagtgtgt gcccgtctgt tgttgtactc tggtaactag agatccctca   | 4320 |
| gaccttttta gtcagtggtg aaaatctcta gcaggcatgc cagacatgat aagatacatt   | 4380 |
| gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt   | 4440 |
| tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac   | 4500 |
| aattgcattc attttatgtt tcagggttcag ggggagggtgt gggagggttt ttggcgcgcc | 4560 |
| atcgtcgagg ttcccttttag tgagggttaa ttgcgagctt ggcgtaatca tggtcatagc  | 4620 |
| tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca   | 4680 |
| taaagtgtaa agccctgggt gcctaattgag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgt   | 4740 |
| cactgcccgc ttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcggccaac    | 4800 |
| gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttccgc ttctcgcgc actgactcgc    | 4860 |
| tgcgctcgtt cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacgg    | 4920 |
| tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg   | 4980 |
| ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc cccctgacg    | 5040 |
| agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat    | 5100 |
| accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgtta    | 5160 |
| ccgataacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agtcacgct    | 5220 |
| gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc gtccaagct gggctgtgtg cacgaacccc    | 5280 |
| ccgttcagcc cgaccgtgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa    | 5340 |
| gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg   | 5400 |
| taggcggtgc tacagagttc ttgaagtgtt ggcctaacta cggtacact agaagaacag    | 5460 |
| tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt   | 5520 |
| gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtgggttttt tgtttgcaag cagcagatta   | 5580 |
| cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg tctgacgctc   | 5640 |
| agtggaacga aaactcacgt taagggtttt tggtcatgag attatcaaaa aggatcttca   | 5700 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaataaat ctaaagtata tatgagtaaa   | 5760 |
| cttgggtctga cagttiaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgtctat | 5820 |
| ttcgttcata catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat aactacgata cgggagggct   | 5880 |
| taccatctgg cccagtgct gcaatgatac cgcgagaccc acgtcaccg gctccagatt     | 5940 |
| tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggc ccgagcgag aagtggtcct gcaactttat    | 6000 |
| ccgcctccat ccagtcatt aattgttgcc gggaagctag agtaagtagt tcgccagtta    | 6060 |
| atagtttgcg caacgttgtt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcacgc tcgtcgtttg   | 6120 |
| gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga tccccatgt    | 6180 |
| tgtcaaaaa agcggttagc tccttcggtc ctccgatcgt tgtcagaagt aagttggccg    | 6240 |
| cagtgttatc actcatggtt atggcagcac tgcataatc tcttactgtc atgccatccg    | 6300 |
| taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc   | 6360 |
| ggcgaccgag ttgtctttgc ccggcgtaaa tacgggataa taccgcgcca catagcagaa   | 6420 |
| ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt ctccggggcg aaaactctca aggatcttac   | 6480 |
| cgtgtttgag atccagttcg atgtaaccca ctctgtcacc caactgatct tcagcatctt   | 6540 |
| ttactttcac cagcgtttct ggggtgagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg  | 6600 |
| gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa tattattgaa   | 6660 |
| gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata   | 6720 |
| aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc ac                      | 6762 |

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種嵌合抗原受體，其包含：

(A) 特異性結合至DLL3之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

i) 包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43及SEQ ID NO:44之互補決定區(CDR) 1、2及3之可變重鏈(VH)區，以及包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48及SEQ ID NO:49之CDR 1、2及3之可變輕鏈(VL)區；或

ii) SEQ ID NO:41之VH區，以及SEQ ID NO:46之VL區；或

iii) 與SEQ ID NO:41之胺基酸序列具有至少90%一致性之VH區，以及與SEQ ID NO:46之胺基酸序列具有至少90%一致性之VL區，其中該VH區包含SEQ ID NO:42之可變重鏈CDR1、SEQ ID NO:43之可變重鏈CDR2以及SEQ ID NO:44之可變重鏈CDR3，以及該VL區包含SEQ ID NO:47之可變輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 48之可變輕鏈CDR2以及SEQ ID NO:49之可變輕鏈CDR3；或

iv) 包含分別具有SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53及SEQ ID NO:54之CDR1、2及3之VH區，以及包含分別具有SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59之CDR1、2及3之VL區；或

v) SEQ ID NO:51之VH區，以及SEQ ID NO:56之VL區；或

vi) 與SEQ ID NO:51之胺基酸序列具有至少90%一致性之VH區，以及與SEQ ID NO:56之胺基酸序列具有至少90%一致性之VL區，其中該VH區包含SEQ ID NO:52之可變重鏈CDR1、SEQ ID NO:53之

可變重鏈CDR2以及SEQ ID NO:54之可變重鏈CDR3，以及該VL區包含SEQ ID NO:57之可變輕鏈CDR1、SEQ ID NO:58之可變輕鏈CDR2以及SEQ ID NO:59之可變輕鏈CDR3；或

vii) 包含分別具有SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63及SEQ ID NO:64之CDR1、2及3之VH區，以及包含分別具有SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68及SEQ ID NO:69之CDR1、2及3之VL區；或

viii) SEQ ID NO:61之VH區，以及SEQ ID NO:66之VL區；或

ix) 與SEQ ID NO:61之胺基酸序列具有至少90%一致性之VH區，以及與SEQ ID NO:66之胺基酸序列具有至少90%一致性之VL區，其中該VH區包含SEQ ID NO:62之可變重鏈CDR1、SEQ ID NO:63之可變重鏈CDR2以及SEQ ID NO:64之可變重鏈CDR3，以及該VL區包含SEQ ID NO:67之可變輕鏈CDR1、SEQ ID NO:68之可變輕鏈CDR2以及SEQ ID NO:69之可變輕鏈CDR3；

其中該VH區及該VL區藉由至少一個連接子連接；以及

(B) 至少一個共刺激結構域，其中該共刺激結構域為CD28共刺激結構域，其包含與SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、或SEQ ID NO:8的序列差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基的序列；或其中該共刺激結構域為4-1BB共刺激結構域，其包含與SEQ ID NO:16的序列差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基的序列。

### 【請求項2】

如請求項1之嵌合抗原受體，其進一步包含至少一個激活結構域。

### 【請求項3】

如請求項2之嵌合抗原受體，其中該激活結構域包含CD3，其中該CD3包含CD3  $\zeta$ ，該CD3  $\zeta$ 與SEQ ID NO:10的序列差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基。

**【請求項4】**

如請求項2之嵌合抗原受體，其中該共刺激結構域包含與SEQ ID NO:2的序列差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基的序列，並且該激活結構域包含與SEQ ID NO:10的序列差異不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0個胺基酸殘基的序列。

**【請求項5】**

如請求項1至4中任一項之嵌合抗原受體，其中該連接子包含scFv G4S連接子或scFv惠特洛(Whitlow)連接子。

**【請求項6】**

一種多核苷酸，其編碼如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體。

**【請求項7】**

一種載體，其包含如請求項6之多核苷酸，其中該載體為逆轉錄病毒載體、DNA載體、質體、RNA載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體、或其任何組合。

**【請求項8】**

如請求項7之載體，其中該慢病毒載體係pGAR載體。

**【請求項9】**

一種免疫細胞，其包含如請求項7或8之載體，其中該免疫細胞係T細胞、腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)、NK細胞、TCR-表現細胞、樹突狀細胞或NK-T細胞。

**【請求項10】**

如請求項9之免疫細胞，其中該細胞係自體T細胞。

**【請求項11】**

如請求項9之免疫細胞，其中該細胞係同種異體T細胞。

**【請求項12】**

如請求項9之免疫細胞，其中該載體被引入至從患者身體分離的細胞中或被引入至從患者身體取得的樣本培養的細胞中。

**【請求項13】**

一種藥物組成物，其包含如請求項9至12中任一項之免疫細胞。

**【請求項14】**

一種如請求項6之多核苷酸、如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體、如請求項9至12中任一項之免疫細胞、或如請求項13之藥物組成物用於製備藥物之用途，其中該藥物係用於治療癌症。

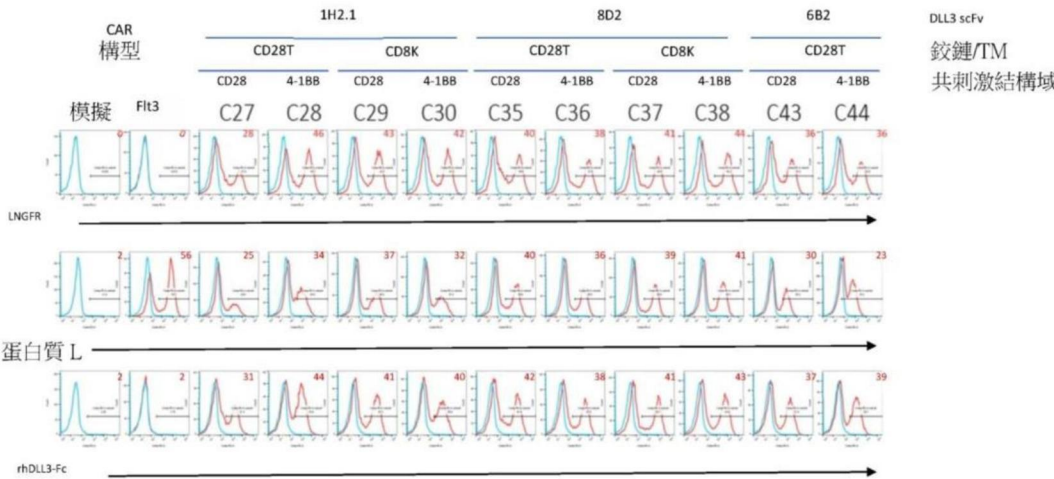
**【請求項15】**

如請求項14之用途，其中該癌症係腎上腺癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、食管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、甲狀腺癌、上皮癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、頭頸部腫瘤、大細胞神經內分泌癌(LCNEC)、甲狀腺髓樣癌、神經膠母細胞瘤、神經內分泌前列腺癌(NEPC)、高分級胃腸胰癌(GEP)和惡性黑色素瘤。

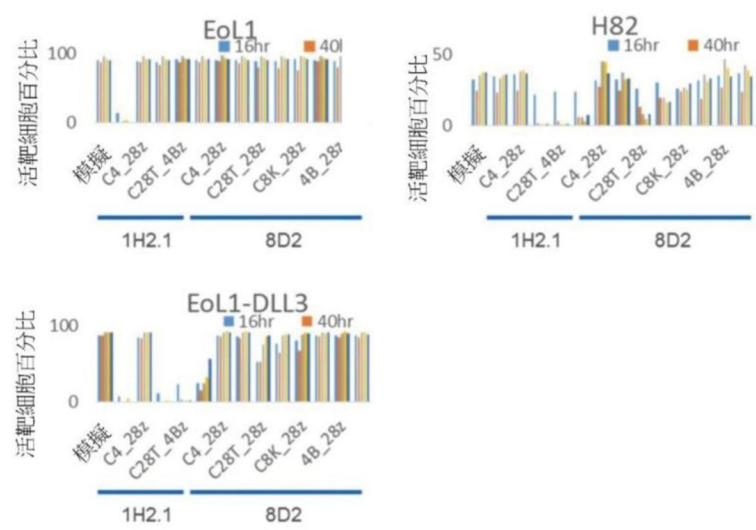
**【請求項16】**

如請求項15之用途，其中該癌症係前列腺腺癌、小細胞肺癌或非小細胞肺癌。

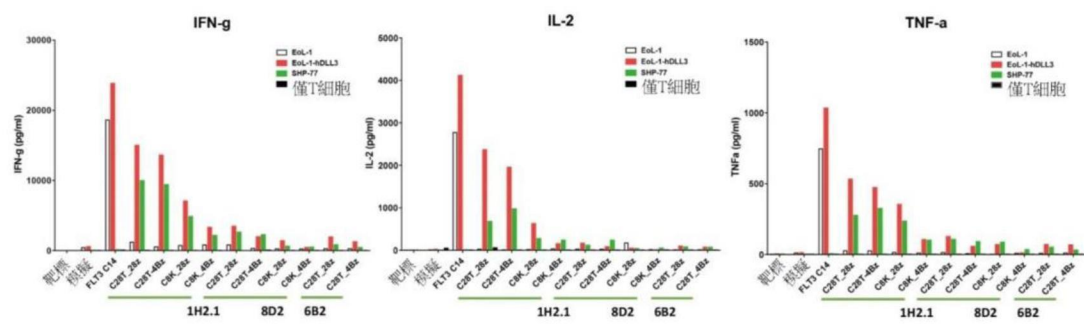
【發明圖式】



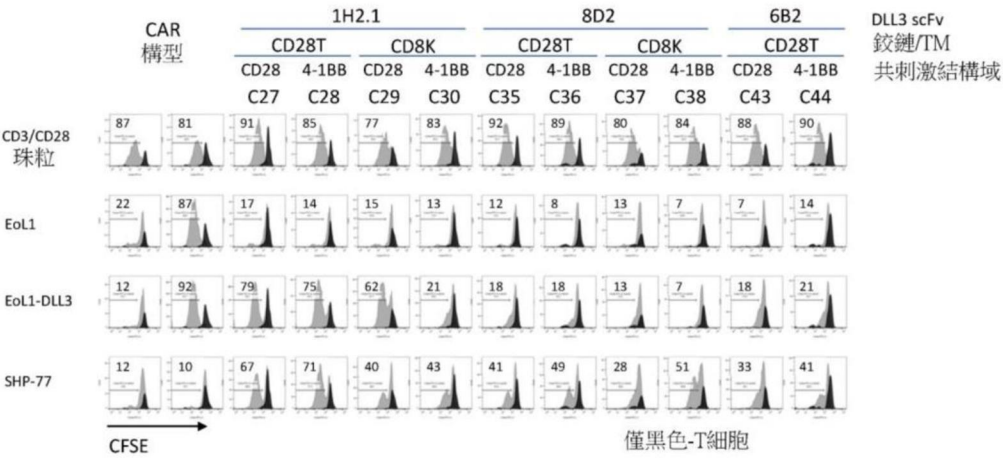
【圖1】



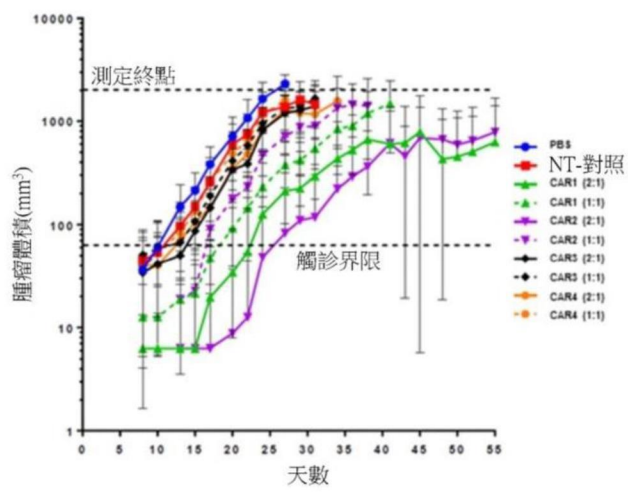
【圖2】



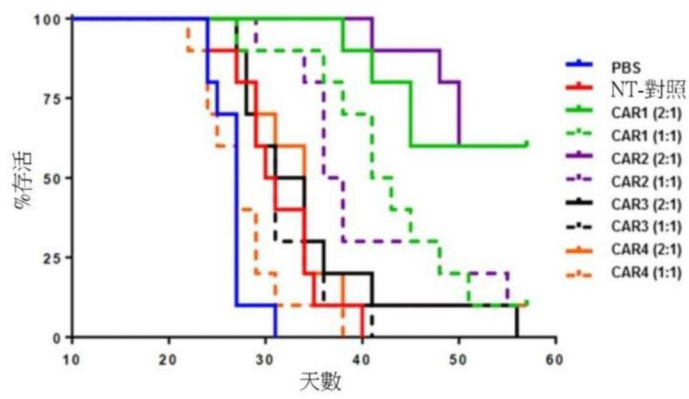
【圖3】



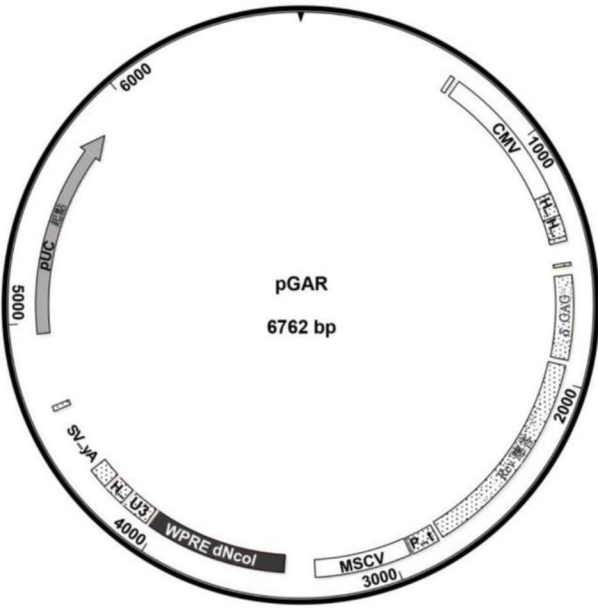
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】