



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113728007 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 24

(21) 申请号 202080026518.6
(22) 申请日 2020.04.07
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113728007 A
(43) 申请公布日 2021.11.30
(30) 优先权数据
62/832,975 2019.04.12 US
62/863,330 2019.06.19 US
62/931,988 2019.11.07 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.30
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027092 2020.04.07
(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/210247 EN 2020.10.15

(73) 专利权人 凡恩世制药(北京)有限公司
地址 101111 北京市通州区北京经济技术
开发区科创六街88号院2号楼2层2218
室
(72) 发明人 王明晗 邹晖 贾海群
(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳
(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107523549 A,2017.12.29
CN 107849102 A,2018.03.27
审查员 李颖

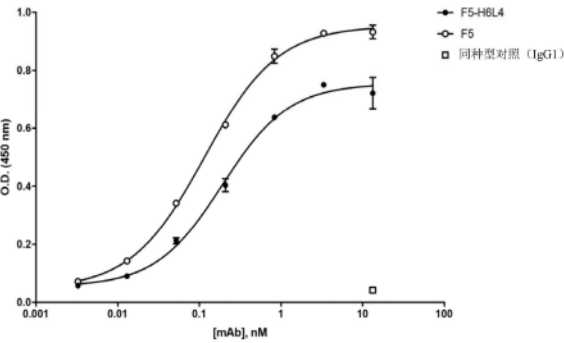
权利要求书3页 说明书52页
序列表76页 附图16页

(54) 发明名称

人源化抗叶酸受体1嵌合抗原受体及其用途

(57) 摘要

本发明描述了对FOLR1具有特异性的嵌合抗原受体(CAR)、编码该FOLR1CAR的载体、包含该FOLR1CAR的重组宿主细胞(CAR-T或CAR-NK),以及使用该CAR-T或CAR-NK治疗与其FOLR1的表达相关的疾病的方法。本发明还描述了人源化抗FOLR1单克隆抗体及其抗原结合片段。



1. 一种特异性结合FOLR1的单链可变片段(scFv),其包含以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

SEQ ID NO: 20、21、22、44、45和46,其中利用IMGT方法测定抗原结合结构域的重链CDR和轻链CDR;

或SEQ ID NO: 68、69、70、92、93和94,其中利用IMGT和Kabat方法的组合测定抗原结合结构域的重链CDR和轻链CDR。

2. 根据权利要求1所述的单链可变片段,其中所述单链可变片段特异性结合人FOLR1。

3. 根据权利要求1所述的单链可变片段,其中所述单链可变片段包含具有与SEQ ID NO: 3、113、114、115、116、183或184有至少95%同一性的多肽序列的重链可变区,或具有与SEQ ID NO: 4、117、118、195、196、197或198有至少95%同一性的多肽序列的轻链可变区。

4. 根据权利要求1所述的单链可变片段,其中所述单链可变片段包含:

(1) 具有SEQ ID NO: 3的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 4的多肽序列的轻链可变区;

(2) 具有SEQ ID NO: 113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(3) 具有SEQ ID NO: 113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(4) 具有SEQ ID NO: 114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(5) 具有SEQ ID NO: 114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(6) 具有SEQ ID NO: 115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(7) 具有SEQ ID NO: 115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(8) 具有SEQ ID NO: 116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(9) 具有SEQ ID NO: 116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(10) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 195的多肽序列的轻链可变区;

(11) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 196的多肽序列的轻链可变区;

(12) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 197的多肽序列的轻链可变区;

(13) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 198的多肽序列的轻链可变区;

(14) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 195的多肽序列的轻链可变区;

(15) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 196的多肽序列的轻链可变区;

(16) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 197的多肽序列的轻链可变区;或

(17) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 198的多肽序列的轻链可变区。

5.根据权利要求1所述的单链可变片段,其中所述单链可变片段(scFv)是人源化的。

6.根据权利要求1所述的单链可变片段,其中所述单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO: 159、160或161中的任一者有至少95%同一性的多肽序列。

7.一种分离的多核苷酸,其编码根据权利要求1至6中任一项所述的单链可变片段。

8.一种载体,所述载体包含根据权利要求7所述的分离的多核苷酸。

9.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据权利要求8所述的载体。

10.一种人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO: 113、114、115、116、183或184中的任一者所示多肽序列的重链可变区,和SEQ ID NO: 117、118、195、196、197或198中的任一者所示多肽序列的轻链可变区。

11.根据权利要求10所述的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(1) 具有SEQ ID NO: 113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(2) 具有SEQ ID NO: 113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(3) 具有SEQ ID NO: 114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(4) 具有SEQ ID NO: 114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(5) 具有SEQ ID NO: 115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(6) 具有SEQ ID NO: 115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(7) 具有SEQ ID NO: 116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 117的多肽序列的轻链可变区;

(8) 具有SEQ ID NO: 116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 118的多肽序列的轻链可变区;

(9) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 195的多肽序列的轻链可变区;

(10) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 196的多肽序列的轻链可变区;

(11) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 197的多肽序列的轻链可变区;

(12) 具有SEQ ID NO: 183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 198的多肽序列的轻链可变区;

(13) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 195的多肽序列的轻链可变区;

(14) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 196的多肽序列的轻链可变区;

(15) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 197的多肽序列的轻链可变区;或

(16) 具有SEQ ID NO: 184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO: 198的多肽序列的轻链可变区。

12. 根据权利要求10或11所述的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段能够结合FOLR1、诱导效应子介导的肿瘤细胞裂解、介导缀合的药物的募集以及/或者与具有癌症杀伤作用的另一种单克隆抗体或抗原结合片段形成双特异性抗体。

13. 一种分离的核酸,所述分离的核酸编码根据权利要求10-12中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段。

14. 一种载体,所述载体包含根据权利要求13所述的分离的核酸。

15. 一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据权利要求14所述的载体。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求10-12中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途;
其中所述癌症选自肺癌、乳腺癌和卵巢癌。

18. 一种产生根据权利要求10-12中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括在产生所述单克隆抗体或抗原结合片段的条件下培养包含编码所述单克隆抗体或抗原结合片段的核酸的细胞,以及从所述细胞或培养物中回收所述抗体或抗原结合片段。

19. 一种产生根据权利要求16所述的药物组合物的方法,所述方法包括将所述单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合以获得所述药物组合物。

人源化抗叶酸受体1嵌合抗原受体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年4月12日提交的美国临时申请62/832,975、2019年6月19日提交的美国临时申请62/863,330和2019年11月7日提交的美国临时申请62/931,988的优先权。每个公开内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及抗叶酸受体1 (FOLR1) 嵌合抗原受体 (CAR)、编码CAR的核酸和表达载体、工程化以表达CAR的T细胞 (CAR-T) 和工程化以表达CAR的NK细胞 (CAR-NK)。还提供了制备CAR的方法、制备CAR-T/CAR-NK的方法以及使用CAR-T/CAR-NK治疗与FOLR1表达相关的疾病包括癌症的方法。

[0004] 以电子方式递交的序列表参考

[0005] 本申请包含序列表,该序列表作为ASCII格式的序列表经由EFS-Web以电子方式递交,文件名为“065799.21W01 Sequence Listing”并且创建日期为2020年3月26日,并且大小为140kb。经由EFS-Web递交的序列表是本说明书的一部分,并且该序列表全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0006] 抗癌药物的护理标准提供了显著的益处。最近,免疫肿瘤药物诸如抗PD-1mAb、抗PD-L1 mAb和抗CD3双特异性T细胞衔接物的可用性已经推进了利用和激活患者的免疫系统以对抗各种类型癌症的概念。然而,仍然需要解决应答差、功效不足和/或安全性问题。CAR-T (嵌合抗原受体-T) 细胞疗法涉及对患者自身的免疫细胞诸如T细胞进行遗传工程化,并将它们重定向至癌细胞上的合适细胞表面抗原 (Mayor等人, Immunotherapy., 2016年,第8卷,第491页至第494页)。这种方法已经在患有化学难治性B细胞恶性肿瘤和其他癌症的患者中证明是成功的 (Pettitt等人, Mol Ther., 2018年,第26卷,第342页至第353页)。T细胞可被工程化以对一种或多种癌细胞表面靶标/抗原具有特异性,从而识别并杀伤癌细胞。该方法包括用编码嵌合抗原受体 (CAR) 的DNA或其他遗传物质转导T细胞,该嵌合抗原受体包含胞外抗原特异性结合结构域,诸如单克隆抗体 (mAb) 的一个或多个单链可变片段 (scFv)、铰链和跨膜区,以及胞内信号传导结构域 (包括一个或多个共刺激结构域和一个或多个激活结构域 (Kochenderfer等人, Nat Rev Clin Oncol., 2013年,第10卷,第267页至第276页))。表达CAR的免疫细胞,诸如T细胞和NK细胞,可用于治疗各种疾病,包括液体和实体肿瘤。成功的CAR-T细胞疗法可特异性识别和破坏靶细胞,并维持随着时间持续和增殖的能力。

[0007] 叶酸受体1 (FOLR1),也称为叶酸受体 α (FR α) 或叶酸结合蛋白 (FBP),是细胞表面上的糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定膜蛋白,该GPI锚定膜蛋白对叶酸的活性形式5-甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 及其衍生物具有高亲和力并将其转运到细胞中 (Salazar和Ratnam, Cancer Metastasis Rev, 2007年,第26卷,第141页至第152页)。FOLR1已经成为肿瘤学靶标,因为它在某些实体肿瘤诸如卵巢癌、肺癌和乳腺癌中过表达 (Toffoli等人, Int J Cancer, 1997

年,第74卷,第193页至第198页和Boogerd等人,Oncotarget,2016年,第7卷,第17442页至第17454页),但在有限的正常人体组织中的表达水平很低(Weitman等人,Cancer Res,1992年,第52卷,第3396页至第3401页)。与该观察一致,迄今为止用靶向FOLR1的小分子和大分子进行的1期临床试验揭示了良好的药物耐受性(Cheung等人,Oncotarget,2016年,第7卷,第52553页至第52574页)。因此,FOLR1是CAR-T细胞疗法治疗和治愈FOLR1阳性癌症的理想靶标。

发明内容

[0008] 在一个总的方面,本发明涉及诱导T细胞介导的癌症杀伤的嵌合抗原受体(CAR)构建体,其中该CAR构建体包含至少一个特异性结合叶酸受体1(FOLR1)的抗原结合结构域、铰链区、跨膜区和胞内信号传导结构域。

[0009] 提供了包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列的分离的多核苷酸。CAR可包含(a)胞外结构域,该胞外结构域包含至少一个特异性结合叶酸受体1(FOLR1)的抗原结合结构域;(b)铰链区;(c)跨膜区;和(d)胞内信号传导结构域。

[0010] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0011] (1)SEQ ID NO:17、18、19、41、42和43;

[0012] (2)SEQ ID NO:20、21、22、44、45和46;

[0013] (3)SEQ ID NO:23、24、25、47、48和49;

[0014] (4)SEQ ID NO:26、27、28、50、51和52;

[0015] (5)SEQ ID NO:29、30、31、53、54和55;

[0016] (6)SEQ ID NO:32、33、34、56、57和58;

[0017] (7)SEQ ID NO:35、36、37、59、60和61;或

[0018] (8)SEQ ID NO:38、39、40、62、63和64;

[0019] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0020] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0021] (1)SEQ ID NO:65、66、67、89、90和91;

[0022] (2)SEQ ID NO:68、69、70、92、93和94;

[0023] (3)SEQ ID NO:71、72、73、95、96和97;

[0024] (4)SEQ ID NO:74、75、76、98、99和100;

[0025] (5)SEQ ID NO:77、78、79、101、102和103;

[0026] (6)SEQ ID NO:80、81、82、104、105和106;

[0027] (7)SEQ ID NO:83、84、85、107、108和109;或

[0028] (8)SEQ ID NO:86、87、88、110、111和112;

[0029] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0030] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域包含具有与SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13或15有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14或16有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%

或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0031] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域包含:

[0032] (1) 具有SEQ ID NO:1的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2的多肽序列的轻链可变区;

[0033] (2) 具有SEQ ID NO:3的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4的多肽序列的轻链可变区;

[0034] (3) 具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链可变区;

[0035] (4) 具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链可变区;

[0036] (5) 具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链可变区;

[0037] (6) 具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链可变区;

[0038] (7) 具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链可变区;或

[0039] (8) 具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链可变区。

[0040] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域是人源化的,并且包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0041] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域是人源化的,并且包含:

[0042] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0043] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0044] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0045] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0046] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0047] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0048] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

- [0049] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0050] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0051] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0052] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0053] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0054] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0055] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0056] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区；
- [0057] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区；
- [0058] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0059] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0060] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0061] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0062] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0063] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0064] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0065] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0066] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0067] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0068] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽

序列的轻链可变区；

[0069] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0070] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0071] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0072] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0073] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0074] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0075] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0076] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0077] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0078] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0079] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0080] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0081] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0082] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0083] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0084] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0085] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0086] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0087] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

- [0088] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；
- [0089] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；
- [0090] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0091] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0092] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0093] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0094] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0095] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0096] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区；
- [0097] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；
- [0098] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；
- [0099] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；
- [0100] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区；
- [0101] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；
- [0102] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；
- [0103] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；或
- [0104] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。
- [0105] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的单链可变片段(scFv)。
- [0106] 在某些实施方案中,该抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的人源化单链可变片段(scFv)。在某些实施方案中,该人源化单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:159-170中的任一者有至少95%同一性的多肽序列。

- [0107] 在某些实施方案中,该嵌合抗原受体 (CAR) 包含一个或多个抗原结合结构域。
- [0108] 在某些实施方案中,该胞内信号传导结构域包含一个或多个共刺激结构域和一个或多个激活结构域。
- [0109] 还提供了由本发明的分离的多核苷酸编码的嵌合抗原受体 (CAR)。
- [0110] 还提供了包含分离的多核苷酸的载体,该分离的多核苷酸包含编码本发明的CAR的核酸。
- [0111] 还提供了包含本发明的载体的宿主细胞。
- [0112] 在某些实施方案中,宿主细胞是T细胞,优选地为人T细胞。在某些实施方案中,宿主细胞是NK细胞,优选地为人NK细胞。T细胞或NK细胞可例如被工程化以表达本发明的CAR,以治疗疾病诸如癌症。
- [0113] 还提供了制备表达本发明的嵌合抗原受体 (CAR) 的宿主细胞的方法。该方法包括用包含编码本发明的CAR的分离的核酸的载体转导T细胞或NK细胞。
- [0114] 还提供了产生本发明的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的方法。该方法包括在产生嵌合抗原受体 (CAR) -T细胞或CAR-NK细胞的条件下培养包含分离的多核苷酸的T细胞或NK细胞,以及回收该CAR-T细胞或CAR-NK细胞,该分离的多核苷酸包含编码本发明的CAR的核酸。
- [0115] 还提供了生成包含本发明的嵌合抗原受体 (CAR) 的RNA工程化细胞群的方法。该方法包括使细胞与包含编码本发明的嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸的分离的多核苷酸接触,其中该分离的多核苷酸是体外转录的RNA或合成RNA。
- [0116] 还提供了治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞。癌症可以是任何液体或固体癌症,例如,其可选自但不限于肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤,以及非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、急性髓性白血病 (AML) 和其他液体肿瘤。
- [0117] 在某些实施方案中,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法还包括向对其有需要的受试者施用增加表达CAR分子的细胞的功效的药剂。
- [0118] 在某些实施方案中,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法还包括向对其有需要的受试者施用改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药剂。
- [0119] 在某些实施方案中,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法还包括向对其有需要的受试者施用治疗与FOLR1相关的疾病的药剂。
- [0120] 还提供了人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184中的任一者有至少95%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%同一性的多肽序列的轻链可变区。
- [0121] 在某些实施方案中,该人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段包含:
- [0122] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

- [0123] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0124] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0125] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0126] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0127] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0128] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0129] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0130] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0131] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0132] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0133] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0134] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0135] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0136] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区；
- [0137] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区；
- [0138] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0139] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0140] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0141] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0142] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽

序列的轻链可变区；

[0143] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；

[0144] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0145] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0146] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；

[0147] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；

[0148] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0149] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0150] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0151] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0152] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0153] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0154] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0155] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0156] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0157] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0158] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0159] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0160] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0161] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

- [0162] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；
- [0163] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0164] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0165] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；
- [0166] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0167] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0168] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；
- [0169] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；
- [0170] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0171] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0172] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0173] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0174] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0175] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0176] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区；
- [0177] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；
- [0178] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；
- [0179] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；
- [0180] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区；
- [0181] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽

序列的轻链可变区；

[0182] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；

[0183] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；或

[0184] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。

[0185] 在某些实施方案中，该人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段能够结合FOLR1、诱导效应子介导的肿瘤细胞裂解、介导缀合的药物的募集以及/或者与具有癌症杀伤作用的另一种单克隆抗体或抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0186] 还提供了编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸。

[0187] 还提供了包含编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸的载体。

[0188] 还提供了包含载体的宿主细胞，该载体包含编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸。

[0189] 还提供了包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0190] 还提供了靶向对其有需要的受试者的癌细胞表面上的FOLR1的方法，该方法包括向其有需要的受试者施用包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0191] 还提供了治疗对其有需要的受试者的癌症的方法，该方法包括向受试者施用包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。癌症可以是任何液体或固体癌症，例如，其可选自但不限于肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤，以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体肿瘤。

[0192] 还提供了产生本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的方法，该方法包括在产生单克隆抗体或抗原结合片段的条件下培养包含编码该单克隆抗体或抗原结合片段的核酸的细胞，以及从该细胞或培养物中回收该抗体或抗原结合片段。

[0193] 还提供了产生包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法，该方法包括将该单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合以获得该药物组合物。

附图说明

[0194] 当结合附图阅读时，将更好地理解前述发明内容以及以下对本申请的优选实施方案的详细描述。然而，应当理解，本申请不限于附图中所示的精确实施方案。

[0195] 图1A至图1L示出了通过ELISA测定的人源化mAb与固定化重组人FOLR1蛋白的结

合。

[0196] 图2A至图2E示出了人源化mAb与SK-0V-3细胞的结合。该实验通过FACS分析进行。

[0197] 图3A至图3G示出了通过ELISA测定的人源化scFv与固定化重组人FOLR1蛋白的结合。

[0198] 图4A至图4G示出了人源化scFv与SK-0V-3细胞的结合。该实验通过FACS分析进行。

具体实施方式

[0199] 在背景技术和整个说明书中引用或描述了各种出版物、文章和专利；这些参考文献中的每一个参考文献全文以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、物质、设备、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任何或全部均相对于所公开或受权利要求书保护的发明形成现有技术的一部分。

[0200] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。否则，本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。

[0201] 应该注意的是，除非上下文清楚地指明，否则本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代。

[0202] 除非另有说明，否则任何数值，诸如本文所述的浓度或浓度范围，应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此，数值通常包括所列举值的 $\pm 10\%$ 。例如，1mg/mL的浓度包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样，1%至10% (w/v) 的浓度范围包括0.9% (w/v) 至11% (w/v)。如本文所用，除非上下文另外明确指出，否则数值范围的使用明确包括所有可能的子范围、该范围内的所有单个数值，包括在此类范围内的整数和值的分数。

[0203] 除非另有说明，否则一系列要素之前的术语“至少”应理解为指该系列中的每个要素。本领域的技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述的本发明的特定实施方案的许多等同物。此类等同物旨在由本发明所涵盖。

[0204] 如本文所用，术语“包含 (comprises、comprising)”、“包括 (includes、including)”、“具有 (has、having)”、“含有 (contains或containing)”或其任何其他变型将被理解为暗示包括指定的整体或整体的组，但不排除任何其他整体或整体的组，并且旨在是非排他性的或开放式的。例如，包括一系列要素的组合物、混合物、过程、方法、制品或设备不一定仅限于那些要素，而是可包括未明确列出的或此类组合物、混合物、过程、方法、制品或设备所固有的其他要素。此外，除非明确地指明相反，否则“或”是指包含性的“或”而不是排他性的“或”。例如，条件A或B满足以下任一者条件：A为真 (或存在) 且B为假 (或不存在)，A为假 (或不存在) 且B为真 (或存在)，和A和B均为真 (或存在)。

[0205] 如本文所用，多个列举的要素之间的连接性术语“和/或”应理解为涵盖单个的和组合的选项两者。例如，在两个要素由“和/或”连接的情况下，第一选项是指在没有第二要素的情况下第一要素的适用性。第二选项是指在没有第一要素的情况下第二要素的适用性。第三选项是指第一要素和第二要素一起的适用性。这些选项中的任一者被理解为落在该含义内，并且因此满足如本文所用术语“和/或”的要求。多于一个选项的并行适用性也被理解为落在该含义内，并且因此满足术语“和/或”的要求。

[0206] 如本文所用，如在整个说明书和权利要求书中所用的术语“由…组成 (consists

of)”或其变型诸如“由…组成(consist of或consisting of)”表示包括任何列举的整体或整体的组,但不能将附加的整体或整体组添加到指定的方法、结构或组合物中。

[0207] 如本文所用,如在整个说明书和权利要求书中所用的术语“基本上由…组成(consists essentially of)”或其变型诸如“基本上由…组成(consist essentially of或consisting essentially of)”表示包括任何列举的整体或整体的组,并且任选地包括不会实质上改变指定方法、结构或组合物的基本或新颖特性的任何列举的整体或整体的组。参见M.P.E.P. §2111.03。

[0208] 如本文所用,“受试者”意指任何动物,优选地为哺乳动物,最优选地为人。如本文所用,术语“哺乳动物”涵盖任何哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猴、人等,更优选地为人。

[0209] 词语“右”、“左”、“下”和“上”表示所参考的附图中的方向。

[0210] 还应当理解,当提及优选发明的部件的尺寸或特性时,本文使用的“约”、“大约”、“大致”、“基本上”和类似的术语表示所描述的尺寸/特性不是严格的边界或参数,并且不排除在功能上相同或相似的微小变化,如本领域的普通技术人员所理解的。至少,包括数值参数的此类参考将包括使用本领域所接受的数学和工业原理(例如,舍入、测量或其他系统误差、制造公差等)不会改变最低有效数字的变化。

[0211] 在两个或更多个核酸或多肽序列(例如,包含对FOLR1具有特异性的抗原结合结构域和编码它们的多核苷酸的嵌合抗原受体(CAR)、FOLR1多肽和编码它们的FOLR1多核苷酸)的上下文中,术语“同一性”或“同一性百分比”是指当使用以下序列比较算法之一或通过目视检查进行比较和比对以获得最大对应时,两个或更多个序列或子序列相同或具有特定百分比的氨基酸残基或核苷酸相同。

[0212] 对于序列比较,通常一个序列作为参考序列,将测试序列与其进行比较。当使用序列比较算法时,将测试序列和参考序列输入计算机中,如果需要,指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。然后,序列比较算法基于指定的程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0213] 用于比较的序列的最佳比对可例如通过Smith&Waterman, Adv. Appl. Math., 1981年,第2卷,第482页的局部同源性算法、通过Needleman&Wunsch, J. Mol. Biol., 1970年,第48卷,第443页的同源性比对算法、通过Pearson&Lipman, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 1988年,第85卷,第2444页的相似性搜索方法、通过这些算法的计算机化实现(威斯康星州麦迪逊市科学大道575号,遗传学计算机小组,威斯康星遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA)或通过目视检查(一般参见《现代分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》, F.M. Ausubel等人编辑,《现代实验指南(Current Protocols)》, 格林出版联合公司和约翰·威利父子公司的合资企业, 1995年增刊(Ausubel))进行。

[0214] 适于确定序列同一性百分比和序列相似性的算法的示例是BLAST和BLAST2.0算法,这些算法分别在Altschul等人, J. Mol. Biol., 1990年,第215卷,第403页至第410页和Altschul等人, Nucleic Acids Res., 1997年,第25卷,第3389页至第3402页中有所描述。进行BLAST分析的软件可通过美国国家生物技术信息中心公开获得。该算法包括首先通过鉴定查询序列中长度为W的短字来鉴定高得分序列对(HSP), 当与数据库序列中相同长度的字进行比对时,该短字匹配或满足一些正值阈值得分T。T被称为邻近字得分阈值(Altschul等

人,同上)。这些初始邻近字命中用作启动搜索的种子以寻找含有它们的更长HSP。然后,只要累积比对得分可增加,字命中就沿每个序列在两个方向上扩展。

[0215] 对于核苷酸序列,使用参数M(一对匹配残基的奖励得分;始终 >0)和N(错配残基的罚分;始终 <0)计算累积得分。对于氨基酸序列,使用得分矩阵计算累积得分。当出现以下情况时,停止字命中在每个方向上的扩展:累积比对得分从其最大获得值下降数量X;由于一个或多个负得分残基比对的累积,累积得分变为零或更低;或者到达任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X决定了比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用字长(W)为11,期望值(E)为10,M=5,N=-4,以及两条链的比较。对于氨基酸序列,BLASTP程序默认使用字长(W)为3、期望值(E)为10和BLOSUM62得分矩阵(参见Henikoff&Henikoff, Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA,1989年,第89卷,第10915页)。

[0216] 除了计算序列同一性百分比之外,BLAST算法还对两个序列之间的相似性进行统计分析(参见,例如,Karlin&Altschul,Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA,1993年,第90卷,第5873页至第5877页)。BLAST算法提供的一种相似性量度是最小和概率(P(N)),其提供了两个核苷酸或氨基酸序列之间偶然发生匹配的概率的指示。例如,如果在测试核酸与参考核酸的比较中最小和概率小于约0.1,更优选地小于约0.01,最优选地小于约0.001,则认为该核酸与参考序列相似。

[0217] 两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是由第一核酸编码的多肽与由第二核酸编码的多肽发生免疫学交叉反应,如下所述。因此,多肽通常与第二多肽基本上相同,例如,在这两种肽仅因保守取代而不同的情况下。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是两个分子在严格条件下彼此杂交。

[0218] 如本文所用,术语“分离的”意指生物组分(诸如核酸、肽或蛋白质)已经与该组分天然存在的生物体的其他生物组分即其他染色体和染色体外DNA和RNA以及蛋白质基本上分离、分开产生或从其中纯化出来。因此,已经“分离”的核酸、肽和蛋白质包括通过标准纯化方法纯化的核酸和蛋白质。“分离的”核酸、肽和蛋白质可以是组合物的一部分,并且如果该组合物不是该核酸、肽或蛋白质的自身环境的一部分,则仍然可被分离。该术语还包括通过在宿主细胞中重组表达制备的核酸、肽和蛋白质以及化学合成的核酸。

[0219] 如本文所用,术语“多核苷酸”,同义地称为“核酸分子”、“核苷酸”或“核酸”,是指任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸,其可以是未修饰的RNA或DNA或修饰的RNA或DNA。“多核苷酸”包括但不限于单链和双链DNA,单链区和双链区混合的DNA,单链和双链RNA,单链区和双链区混合的RNA,包含可以是单链或更典型地是双链或者单链区和双链区混合的DNA和RNA的杂合分子。此外,“多核苷酸”是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区。术语“多核苷酸”还包括含有一个或多个修饰的碱基的DNA或RNA,以及为了稳定性或其他原因主链被修饰的DNA或RNA。“修饰的”碱基包括例如三苯甲基化的碱基和稀有碱基诸如肌苷。可对DNA和RNA进行各种修饰;因此,“多核苷酸”包括通常天然存在的多核苷酸的化学、酶促或代谢修饰形式,以及病毒和细胞特有的DNA和RNA的化学形式。“多核苷酸”还包括相对短的核酸链,通常称为寡核苷酸。

[0220] 如本文所用,术语“载体”是复制子,其中可以可操作地插入另一个核酸片段以便引起该片段的复制或表达。

[0221] 如本文所用,术语“宿主细胞”是指包含本发明的核酸分子的细胞。“宿主细胞”可

以是任何类型的细胞,例如,原代细胞、培养细胞或来自细胞系的细胞。在一个实施方案中,“宿主细胞”是用本发明的核酸分子转染或转导的细胞。在另一个实施方案中,“宿主细胞”是此类转染或转导的细胞的子代或潜在子代。细胞的子代可能与亲代细胞相同,也可能不同,例如,由于可能发生在随后的世代中的突变或环境影响、或核酸分子整合到宿主细胞基因组中。

[0222] 如本文所用,术语“表达”是指基因产物的生物合成。该术语涵盖基因到RNA的转录。该术语还涵盖RNA到一个或多个多肽的翻译,并且还涵盖所有天然存在的转录后和翻译后修饰。表达的CAR可处于宿主细胞的细胞质内,处于胞外环境诸如细胞培养物的生长培养基中,或锚定至细胞膜上。

[0223] 如本文所用,术语“免疫细胞”或“免疫效应细胞”是指参与免疫应答例如促进免疫效应应答的细胞。免疫细胞的示例包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、肥大细胞和骨髓来源的吞噬细胞。根据具体实施方案,工程化免疫细胞是T细胞,并且被称为CAR-T细胞,因为它们被工程化以表达本发明的CAR。

[0224] 如本文所用,术语“工程化免疫细胞”是指已通过向细胞的总遗传物质中添加DNA或RNA形式的额外遗传物质而被遗传修饰的免疫细胞,也称为免疫效应细胞。根据本文的实施方案,工程化免疫细胞已经被遗传修饰以表达根据本发明的CAR构建体。

[0225] 嵌合抗原受体(CAR)

[0226] 如本文所用,术语“嵌合抗原受体”(CAR)是指包含至少特异性结合抗原或靶标的胞外结构域、跨膜结构域和胞内T细胞受体激活信号传导结构域的重组多肽。CAR的胞外结构域与靶细胞表面上的靶抗原的接合导致CAR的聚簇,并向含CAR的细胞递送激活刺激。CAR重定向免疫效应细胞的特异性并触发增殖、细胞因子产生、吞噬作用和/或产生可以主要组织相容性(MHC)非依赖性方式介导靶抗原表达细胞的细胞死亡的分子。

[0227] 在一个方面,CAR包含抗原结合结构域、铰链区、共刺激结构域、激活结构域和跨膜区。在一个方面,CAR包含抗原结合结构域、铰链区、两个共刺激结构域、激活结构域和跨膜区。在一个方面,CAR包含两个抗原结合结构域、铰链区、共刺激结构域、激活结构域和跨膜区。在一个方面,CAR包含两个抗原结合结构域、铰链区、两个共刺激结构域、激活结构域和跨膜区。

[0228] 如本文所用,术语“信号肽”是指新生CAR蛋白的氨基末端(N-末端)处的前导序列,其共翻译或翻译后将新生蛋白引导至内质网并随后进行表面表达。

[0229] 如本文所用,术语“胞外抗原结合结构域”、“胞外结构域”或“胞外配体结合结构域”是指CAR的位于细胞膜外并且能够结合抗原、靶标或配体的部分。

[0230] 如本文所用,术语“铰链区”是指CAR的连接CAR蛋白的两个相邻结构域例如胞外结构域和跨膜结构域的部分。

[0231] 如本文所用,术语“跨膜结构域”是指CAR的延伸跨过细胞膜并将CAR锚定至细胞膜的部分。它有时被称为“跨膜区”。

[0232] 共刺激结构域

[0233] 如本文所用,嵌合抗原受体可掺入共刺激(信号传导)结构域以增加其效力。共刺激(信号传导)结构域可源自共刺激分子。共刺激分子是除有效免疫应答所需的抗原受体或其配体之外的细胞表面分子。共刺激结构域可源自共刺激分子,该共刺激分子可包括但不

限于CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3(α 、 β 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、程序性死亡受体-1(PD-1)、诱导型T细胞共刺激物(ICOS)、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1;CD11a和CD18)、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(肿瘤坏死因子超家族成员14;TNFSF14)、NKG2C、Ig α (CD79a)、DAP10、Fc γ 受体、MHC类I分子、TNFR、整联蛋白、信号传导淋巴细胞激活分子、BTLA、Toll配体受体、ICAM-1、CDS、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD8 α 、CD8 β 、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1a、CD1b、CD1c、CD1d、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18)、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、IP0-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83配体、细胞因子受体、激活NK细胞受体或它们的片段或任何组合。

[0234] 激活结构域

[0235] 如本文所用,嵌合抗原受体可包含激活结构域。激活结构域可包括但不限于CD3。CD3是天然T细胞上T细胞受体的要素,并已经显示是CAR中重要的胞内激活要素。在优选实施方案中,CD3是CD3 ζ 。

[0236] 铰链区

[0237] 如本文所述,嵌合抗原受体可包含铰链区。这是胞外结构域的一部分,有时被称为“间隔”区。根据本发明可使用多种铰链,包括如上所述的共刺激分子、免疫球蛋白(Ig)序列或其他合适的分子,以实现与靶细胞的期望特定距离。在一些实施方案中,整个胞外区包含铰链区。

[0238] 跨膜区

[0239] 如本文所用,嵌合抗原受体(CAR)可包含跨膜区/结构域。CAR可被设计为包含与CAR的胞外结构域融合的跨膜结构域。它可类似地融合到CAR的胞内结构域。在一个实施方案中,使用与CAR中的结构域中的一个结构域天然相关的跨膜结构域。在一些情况下,可通过氨基酸取代来选择或修饰跨膜结构域,以避免此类结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合,从而使与受体复合物的其他成员的相互作用最小化。跨膜结构域可源自天然来源或合成来源。在来源是天然的情况下,该结构域可源自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白质。本发明中具体使用的跨膜区可源自(即包含或工程化自)但不限于CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3(α 、 β 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、程序性死亡受体-1(PD-1)、诱导型T细胞共刺激物(ICOS)、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1;CD11a和CD18)、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(肿瘤坏死因子超家族成员14;TNFSF14)、NKG2C、Ig α (CD79a)、DAP10、Fc γ 受体、MHC类I分子、TNFR、整联蛋白、信号传导淋巴细胞激活分子、BTLA、Toll配体受体、ICAM-1、CDS、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD8 α 、CD8 β 、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1a、CD1b、CD1c、CD1d、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18)、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、

2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD 160 (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、CD83配体、细胞因子受体、激活NK细胞受体、免疫球蛋白蛋白质或它们的片段或任何组合。

[0240] 免疫细胞

[0241] 根据具体方面,本发明提供了作为免疫细胞的细胞,其包含分离的多核苷酸或包含分离的多核苷酸的载体,该分离的多核苷酸包含本文提供的编码CAR的核苷酸序列。包含本发明的分离的多核苷酸和/或载体的免疫细胞可被称为“工程化免疫细胞”。优选地,工程化免疫细胞源自人(在被制成重组之前是人来源的)。

[0242] 例如,工程化免疫细胞可以是淋巴谱系的细胞。淋巴谱系的细胞的非限制性示例可包括T细胞和自然杀伤(NK)细胞。T细胞表达T细胞受体(TCR),其中大多数细胞表达 γ 和 δ 链,并且较小的群表达 γ 和 δ 链。用作本发明的工程化免疫细胞的T细胞可以是CD4⁺或CD8⁺,并且可包括但不限于T辅助细胞(CD4⁺)、细胞毒性T细胞(也称为细胞毒性T淋巴细胞,CTL; CD8⁺细胞)和记忆T细胞,包括中枢记忆T细胞、干细胞样记忆T细胞和效应记忆T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关的不变T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。其他示例性免疫细胞包括但不限于巨噬细胞、抗原呈递细胞(APC)或表达细胞介导的免疫应答的抑制剂例如免疫检查点抑制剂途径受体(例如,PD-1)的任何免疫细胞。可根据本发明使用的免疫细胞的前体细胞包括造血干细胞和/或祖细胞。造血干细胞和/或祖细胞可通过本领域已知的方法源自骨髓、脐带血、细胞因子动员后的成人外周血等。免疫细胞被工程化以重组表达本发明的CAR。

[0243] 免疫细胞及其前体细胞可通过本领域已知的方法分离,包括商业上可获得的方法(参见例如,Rowland Jones等人,《淋巴细胞:实用方法(Lymphocytes:A Practical Approach)》,牛津大学出版社,纽约,1999年)。免疫细胞或其前体的来源包括但不限于外周血、脐带血、骨髓或其他造血细胞来源。可采用各种技术来分离细胞,以分离或富集期望的免疫细胞。例如,负向选择方法可用于去除不是期望的免疫细胞的细胞。另外,正向选择方法可用于分离或富集期望的免疫细胞或其前体,或可采用正向选择方法和负向选择方法的组合。如果要分离特定类型的细胞,例如特定的T细胞,则可使用各种细胞表面标记或标记的组合(例如,CD3、CD4、CD8、CD34)来分离细胞。

[0244] 免疫细胞或其前体细胞对于在本发明的治疗方法中施用它们的受试者可以是自体的或非自体的。从待施用重组表达CAR的工程化免疫细胞的受试者中分离自体细胞。任选地,细胞可通过白细胞分离法获得,其中从抽取的血液中选择性地去除白细胞,制成重组体,然后再转移到供体中。另选地,可使用来自非受试者的非自体供体的同种异体细胞。在非自体供体的情况下,对细胞进行分型并与人白细胞抗原(HLA)匹配以确定适当的相容性水平。对于自体细胞和非自体细胞,细胞可任选地被冷冻保存直到准备使用。

[0245] 用于分离可用于重组表达本发明的CAR的免疫细胞的各种方法先前已经有所描述,并且可以使用,包括但不限于使用外周供体淋巴细胞(Sadelain等人,Nat.Rev.Cancer,2003年,第3卷,第35页至第45页;Morgan等人,Science,2006年,第314卷,第126页至第129页)、使用源自肿瘤活检中肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的淋巴细胞培养物(Panelli等人,J.Immunol.,2000年,第164卷,第495页至第504页;Panelli等人,J.Immunol.,2000年,第164卷,第4382页至第4392页)以及使用采用人工抗原呈递细胞(AAPC)或树突细胞选择性地

体外扩增的抗原特异性外周血白细胞 (Dupont等人, *Cancer Res*, 2005年, 第65卷, 第5417页至第5427页; Papanicolaou等人, *Blood*, 2003年, 第102卷, 第2498页至第2505页)。在使用干细胞的情况下, 细胞可通过本领域熟知的方法分离 (参见例如, Klug等人, 《造血干细胞实验指南 (Hematopoietic Stem Cell Protocols)》, 瑚玛娜出版社, 纽约, 2002年; Freshney等人, 《人干细胞培养 (Culture of Human Stem Cells)》, 约翰·威利父子公司, 2007年)。

[0246] 根据具体实施方案, 制备工程化免疫细胞的方法包括转染或转导从个体分离的免疫效应细胞, 使得免疫效应细胞表达根据本发明实施方案的一种或多种CAR。制备用于免疫疗法的免疫细胞的方法在例如W02014/130635、W02013/176916和W02013/176915中所述, 这些文献以引用方式并入本文。可用于制备工程化免疫细胞的各个步骤在例如W02014/039523、W02014/184741、W02014/191128、W02014/184744和W02014/184143中公开, 这些文献以引用方式并入本文。

[0247] 在一个具体实施方案中, 免疫效应细胞, 诸如T细胞, 用本发明的CAR进行遗传修饰 (例如, 用包含编码CAR的核酸的病毒载体转导), 然后在体外激活和扩增。在各种实施方案中, 可在表达CAR的遗传修饰之前或之后, 使用例如US6352694、US6534055、US6905680、US6692964、US5858358、US6887466、US6905681、US7144575、US7067318、US7172869、US7232566、US7175843、US5883223、US6905874、US6797514、US6867041、US2006/121005中所述的方法激活和扩增T细胞, 这些文献以引用方式并入本文。T细胞可在体外或体内扩增。通常, 本发明的T细胞可通过与表面接触而扩增, 该表面附着有刺激CD3/TCR复合物相关信号的药剂和刺激T细胞表面上的共刺激分子的配体。作为非限制性示例, T细胞群可如本文所述进行刺激, 诸如通过与抗CD3抗体或其抗原结合片段或固定在表面上的抗CD3抗体接触, 或通过与结合钙离子载体的蛋白激酶C激活剂 (例如, 苔藓抑素) 接触, 或通过CAR本身的激活。对于辅助分子在T细胞表面的共刺激, 使用结合辅助分子的配体。例如, T细胞群可在适于刺激T细胞增殖的条件下与抗CD3抗体和抗CD28抗体接触。适于T细胞培养的条件包括, 例如, 可含有增殖和生存所必需的因子, 包括血清 (例如, 胎牛血清或人血清)、细胞因子诸如IL-2、IL-7、IL-15和/或IL-21、胰岛素、IFN- γ 、GM-CSF、TGF β 和/或本领域的技术人员已知的用于细胞生长的任何其他添加剂的适当的培养基 (例如, 最小必需培养基或RPMI培养基1640或X-Vivo 5 (Lonza))。在其他实施方案中, 可使用诸如US6040177、US5827642和W02012129514中所述的方法用饲养细胞以及适当的抗体和细胞因子激活和刺激T细胞增殖, 这些文献以引用方式并入本文。

[0248] 抗体和抗原结合结构域

[0249] 如本文所用, 术语“抗体”采用其广义, 包括免疫球蛋白或抗体分子, 免疫球蛋白或抗体分子包括人抗体、人源化抗体、复合抗体和嵌合抗体以及单克隆或多克隆的抗体片段。一般来讲, 抗体是对特定抗原表现出结合特异性的蛋白质或肽链。抗体结构是熟知的。根据重链恒定结构域氨基酸序列, 可将免疫球蛋白指定为五大类 (即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)。IgA和IgG进一步细分为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此, 本发明的抗体可以是五大类或相应的亚型中的任一种。优选地, 本发明的抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。脊椎动物物种的抗体轻链可基于其恒定结构域的氨基酸序列指定为两种完全不同的类型即 κ 和 λ 中的一种。因此, 本发明的抗体可含有 κ 轻链恒定结构域或 λ 轻链恒定结构域。根据具体实施方案, 本发明的抗体包含来自大鼠或人抗体的重链和/或轻链恒定区。除了重链和轻链

恒定结构域之外,抗体还含有由轻链可变区和重链可变区组成的抗原结合区,其中每个可变区含有三个结构域(即互补决定区1至3;CDR1、CDR2和CDR3)。轻链可变区结构域另选地被称为LCDR1、LCDR2和LCDR3,并且重链可变区结构域另选地被称为HCDR1、HCDR2和HCDR3。

[0250] 如本文所用,术语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合FOLR1的分离的抗体基本上不含不结合FOLR1的抗体)。此外,分离的抗体基本上不含其他细胞物质和/或化学物质。

[0251] 如本文所用,术语“单克隆抗体”或“mAb”是指从基本上同源的抗体群获得的抗体,即构成该群的单个抗体是相同的,除了可以少量存在的可能天然存在的突变之外。本发明的单克隆抗体可通过杂交瘤方法、噬菌体展示技术、单淋巴细胞基因克隆技术或通过重组DNA方法制备。例如,单克隆抗体可由杂交瘤产生,该杂交瘤包括从转基因非人动物诸如转基因小鼠或大鼠获得的B细胞,该转基因非人动物具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0252] 如本文所用,术语“抗原结合片段”和/或“抗原结合结构域”是指抗体片段,诸如例如双体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、二硫键稳定性Fv片段(dsFv)、(dsFv)₂、双特异性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫键稳定性双体(ds双体)、单链抗体分子(scFv)、单结构域抗体(sdab)和scFv二聚体(二价双体)、由包含一个或多个CDR的抗体的一部分形成的多特异性抗体、骆驼化单结构域抗体、纳米体、结构域抗体、二价结构域抗体、或结合抗原但不包含完整抗体结构的任何其他抗体片段。抗原结合结构域能够结合与亲代抗体结合的相同抗原。根据具体实施方案,抗原结合结构域包含单链抗体分子(scFv)。

[0253] 如本文所用,术语“单链抗体”是指本领域中的常规单链抗体,该常规双链抗体包含由约5个至约20个氨基酸的短肽连接的重链可变区和轻链可变区。如本文所用,术语“单结构域抗体”是指本领域中的常规单结构域抗体,该常规单结构域抗体包含重链可变区和重链恒定区或仅包含重链可变区。

[0254] 如本文所用,术语“人抗体”指由人产生的抗体或使用本领域已知的任何技术制备的具有与由人产生的抗体对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的这种定义包括完整或全长抗体、其片段和/或包含至少一种人重链多肽和/或轻链多肽的抗体。

[0255] 如本文所用,术语“人源化抗体”和/或“人源化抗原结合结构域”是指非人抗体和/或非人抗原结合结构域,该非人抗体和/或非人抗原结合结构域被修饰以增加与人抗体和/或人抗原结合结构域的序列同源性,使得抗原结合结构域的抗原结合特性得以保留,但其在人体中的抗原性降低。

[0256] 如本文所用,术语“嵌合抗体”和/或“嵌合抗原结合结构域”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列源自两个或更多个物种的抗体和/或抗原结合结构域。轻链和重链两者的可变区通常对应于源自一种哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔等)物种的具有期望特异性、亲和力和能力的抗体和/或抗原结合结构域的可变区,而恒定区对应于源自另一种哺乳动物(例如,人)物种的抗体和/或抗原结合结构域的序列,以避免在该物种中引发免疫应答。

[0257] 如本文所用,术语“多特异性抗体”是指包含多个免疫球蛋白可变结构域序列的抗体,其中该多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第一免疫球蛋白可变结构域序列对第一表位具有结合特异性,并且该多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第二免疫球蛋白可变结构域序列对第二表位具有结合特异性。在一个实施方案中,第一表位和第二表位位于相同的

抗原上,例如,相同的蛋白质(或多聚体蛋白质的亚基)上。在一个实施方案中,第一表位和第二表位重叠或基本上重叠。在一个实施方案中,第一表位和第二表位不重叠或基本上不重叠。在一个实施方案中,第一表位和第二表位位于不同的抗原上,例如,不同的蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中,多特异性抗体包含第三免疫球蛋白可变结构域、第四免疫球蛋白可变结构域或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中,多特异性抗体是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0258] 如本文所用,术语“双特异性抗体”是指结合不超过两个表位或两个抗原的多特异性抗体。双特异性抗体的特征在于对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。在一个实施方案中,第一表位和第二表位位于相同的抗原上,例如,相同的蛋白质(或多聚体蛋白质的亚基)上。在一个实施方案中,第一表位和第二表位重叠或基本上重叠。在一个实施方案中,第一表位和第二表位位于不同的抗原上,例如,不同的蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列以及对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段以及对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段以及对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。在一个实施方案中,第一表位位于FOLR1上,并且第二表位位于PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、CD73、爱帕琳肽(apelin)、CTLA-4、EGFR、HER-2、CD3、CD19、CD20、CD33、CD47、TIP-1、CLDN18.2、DLL3和/或其他肿瘤相关免疫抑制因子或表面抗原上。

[0259] 如本文所用,术语“FOLR1”是指叶酸受体1(FOLR1),也称为叶酸受体 α (FR α)或叶酸结合蛋白(FBP),它是细胞表面上的糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定膜蛋白,该GPI锚定膜蛋白对叶酸的活性形式5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)及其衍生物具有高亲和力并将其转运到细胞中(Salazar和Ratnam,Cancer Metastasis Rev,2007年,第26卷,第141页至第152页)。FOLR1已经成为肿瘤学靶标,因为它在某些实体肿瘤诸如卵巢癌、肺癌和乳腺癌中过表达(Toffoli等人,Int J Cancer,1997年,第74卷,第193页至第198页和Boogerd等人,Oncotarget,2016年,第7卷,第17442页至第17454页),但在有限的正常人体组织中的表达水平很低(Weitman等人,Cancer Res,1992年,第52卷,第3396页至第3401页)。与该观察一致,迄今为止用靶向FOLR1的小分子和大分子进行的1期临床试验揭示了良好的药物耐受性(Cheung等人,Oncotarget,2016年,第7卷,第52553页至第52574页)。因此,FOLR1是CAR-T细胞疗法治疗和治愈FOLR1阳性癌症的理想靶标。人FOLR1的示例性氨基酸序列由GenBank登记号NP_057937(SEQ ID NO:135)表示。

[0260] 如本文所用,“特异性结合FOLR1”的抗体和/或抗原结合结构域是指以 1×10^{-7} M或更低、优选地 1×10^{-8} M或更低、更优选地 5×10^{-9} M或更低、 1×10^{-9} M或更低、 5×10^{-10} M或更低或者 1×10^{-10} M或更低的KD结合FOLR1、优选地结合人FOLR1的抗体和/或抗原结合结构域。术语“KD”是指解离常数,其由Kd与Ka的比率(即,Kd/Ka)获得,并表示为摩尔浓度(M)。抗原结合结构域的KD值可根据本公开内容使用本领域的方法来测定。例如,可通过使用表面等离子体共振,诸如通过使用生物传感器系统,例如Biacore®系统,或通过使用生物层干涉测量技术,诸如Octet RED96系统,来测定抗体和/或抗原结合结构域的KD。

[0261] 抗体和/或抗原结合结构域的KD值越小,抗体和/或抗原结合结构域结合靶抗原的亲合力越高。

[0262] 根据一个具体方面,本发明涉及包含抗原结合结构域的嵌合抗原受体(CAR),其中该抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0263] (1)SEQ ID NO:17、18、19、41、42和43;

[0264] (2)SEQ ID NO:20、21、22、44、45和46;

[0265] (3)SEQ ID NO:23、24、25、47、48和49;

[0266] (4)SEQ ID NO:26、27、28、50、51和52;

[0267] (5)SEQ ID NO:29、30、31、53、54和55;

[0268] (6)SEQ ID NO:32、33、34、56、57和58;

[0269] (7)SEQ ID NO:35、36、37、59、60和61;或

[0270] (8)SEQ ID NO:38、39、40、62、63和64;

[0271] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0272] 根据另一个具体方面,本发明涉及包含抗原结合结构域的嵌合抗原受体(CAR),其中该抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0273] (1)SEQ ID NO:65、66、67、89、90和91;

[0274] (2)SEQ ID NO:68、69、70、92、93和94;

[0275] (3)SEQ ID NO:71、72、73、95、96和97;

[0276] (4)SEQ ID NO:74、75、76、98、99和100;

[0277] (5)SEQ ID NO:77、78、79、101、102和103;

[0278] (6)SEQ ID NO:80、81、82、104、105和106;

[0279] (7)SEQ ID NO:83、84、85、107、108和109;或

[0280] (8)SEQ ID NO:86、87、88、110、111和112;

[0281] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0282] 根据另一个具体方面,本发明涉及一种抗原结合结构域,该抗原结合结构域包含具有与SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13或15有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14或16有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0283] 根据另一个具体方面,本发明涉及一种抗原结合结构域,该抗原结合结构域包含:

[0284] (1)具有SEQ ID NO:1的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2的多肽序列的轻链可变区;

[0285] (2)具有SEQ ID NO:3的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4的多肽序列的轻链可变区;

[0286] (3)具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链可变区;

[0287] (4)具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链可变区;

[0288] (5) 具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链可变区;

[0289] (6) 具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链可变区;

[0290] (7) 具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链可变区;或

[0291] (8) 具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链可变区。

[0292] 根据另一个具体方面,该抗原结合结构域是人源化的,并且包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0293] 根据另一个具体方面,该抗原结合结构域是人源化的,并且包含:

[0294] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0295] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0296] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0297] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0298] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0299] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0300] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0301] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0302] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区;

[0303] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区;

[0304] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区;

[0305] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区;

- [0306] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0307] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0308] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区；
- [0309] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区；
- [0310] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0311] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0312] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0313] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0314] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0315] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0316] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0317] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0318] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0319] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0320] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0321] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0322] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0323] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0324] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0325] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽

序列的轻链可变区；

[0326] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0327] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0328] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0329] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0330] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0331] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0332] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0333] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0334] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0335] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0336] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0337] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0338] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0339] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0340] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；

[0341] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；

[0342] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；

[0343] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；

[0344] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；

[0345] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区;

[0346] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区;

[0347] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区;

[0348] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区;

[0349] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区;

[0350] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区;

[0351] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区;

[0352] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区;

[0353] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区;

[0354] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区;

[0355] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区;或

[0356] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。

[0357] 根据另一个具体方面,该抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的单链可变片段(scFv)。

[0358] 在某些实施方案中,该编码的抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的人源化单链可变片段(scFv)。在某些实施方案中,该抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的人源化单链可变片段(scFv)。在某些实施方案中,该人源化单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:159-170中的任一者有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列。在某些实施方案中,人源化单链可变片段(scFv)包含具有选自由SEQ ID NO:159-170组成的组的氨基酸序列的多肽序列。

[0359] 根据另一个具体方面,嵌合抗原受体包含一个或多个抗原结合结构域。

[0360] 根据另一个具体方面,胞内信号传导结构域包含一个或多个共刺激结构域和一个或多个激活结构域。

[0361] 在另一个总的方面,本发明涉及一种包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸的分离的多核苷酸,其中该CAR包含本发明的其抗原结合结构域。本领域的技术人员将理解,可改变(例如,替换、缺失、插入等)蛋白质的编码序列而不改变蛋白质的氨基酸序列。因此,本领域的技术人员将理解,可改变编码本发明的其抗原结合结构域的核酸序列而不改变蛋白质

的氨基酸序列。

[0362] 在另一个总的方面,本发明涉及一种包含分离的多核苷酸的载体,该分离的多核苷酸包含编码CAR的核酸,其中该CAR包含本发明的其抗原结合结构域。鉴于本公开内容,可使用本领域的技术人员已知的任何载体,诸如质粒、粘粒、噬菌体载体或病毒载体。在一些实施方案中,载体是重组表达载体,诸如质粒。载体可包括建立表达载体的常规功能的任何要素,例如,启动子、核糖体结合要素、终止子、增强子、选择标记和复制起点。启动子可以是组成型、诱导型或阻抑型启动子。能够将核酸递送至细胞的许多表达载体在本领域是已知的,并且可在本文中用于在细胞中产生其抗原结合结构域。常规克隆技术或人工基因合成可用于生成根据本发明的实施方案的重组表达载体。

[0363] 在另一个总的方面,本发明涉及一种用包含编码本发明的CAR的分离的核酸的载体转导的细胞。术语“转导的”或“转导”是指将外源核酸转移或引入到宿主细胞中的过程。“转导的”细胞是已用外源核酸转导的细胞。该细胞包括原代受试细胞及其子代。在某些实施方案中,该细胞是CAR-T细胞,优选地为人CAR-T细胞,其中T细胞被工程化以表达本发明的CAR来治疗疾病诸如癌症。在某些实施方案中,该细胞是CAR-NK细胞,优选地为人CAR-NK细胞,其中经工程化以表达本发明的CAR的NK细胞用于治疗疾病诸如癌症。

[0364] 在另一个总的方面,本发明涉及一种通过用包含编码本发明的CAR的分离的核酸的载体转导T细胞来制备CAR-T细胞的方法。

[0365] 在另一个总的方面,本发明涉及一种产生本发明的嵌合抗原受体(CAR)-T细胞的方法,该方法包括在产生CAR-T细胞的条件下培养包含编码本发明的CAR的核酸的T细胞,以及回收该CAR-T细胞。

[0366] 在另一个总的方面,本发明涉及一种通过用包含编码本发明的CAR的分离的核酸的载体转导NK细胞来制备CAR-NK细胞的方法。

[0367] 在另一个总的方面,本发明涉及一种产生本发明的嵌合抗原受体(CAR)-NK细胞的方法,该方法包括在产生CAR-NK细胞的条件下培养包含编码其CAR的核酸的NK细胞,以及回收该CAR-NK细胞。

[0368] 在另一个总的方面,本发明涉及一种生成包含本发明的嵌合抗原受体(CAR)的RNA工程化细胞群的方法。该方法包括使细胞群与包含编码本发明的CAR的核酸的分离的多核苷酸接触,其中该分离的多核苷酸是体外转录的RNA或合成RNA。

[0369] 在另一个总的方面,本发明涉及一种人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184中的任一者有至少95%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0370] 根据另一个具体方面,该人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段包含:

[0371] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0372] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

- [0373] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0374] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0375] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0376] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0377] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；
- [0378] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；
- [0379] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0380] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0381] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0382] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；
- [0383] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；
- [0384] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；
- [0385] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区；
- [0386] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区；
- [0387] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0388] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0389] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0390] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0391] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0392] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽

序列的轻链可变区；

[0393] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0394] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0395] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；

[0396] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；

[0397] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0398] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0399] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0400] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0401] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0402] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0403] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0404] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0405] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；

[0406] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；

[0407] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0408] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0409] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0410] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0411] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

- [0412] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0413] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0414] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；
- [0415] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0416] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0417] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；
- [0418] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；
- [0419] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0420] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0421] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0422] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；
- [0423] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；
- [0424] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；
- [0425] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区；
- [0426] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；
- [0427] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；
- [0428] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；
- [0429] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区；
- [0430] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；
- [0431] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽

序列的轻链可变区；

[0432] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；或

[0433] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。

[0434] 根据另一个具体方面，该人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段能够结合FOLR1、诱导效应子介导的肿瘤细胞裂解、介导缀合的药物的募集以及/或者与具有癌症杀伤作用的另一种单克隆抗体或抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0435] 在另一个总的方面，本发明涉及一种编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸。

[0436] 在另一个总的方面，本发明涉及一种包含编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸的载体。

[0437] 在另一个总的方面，本发明涉及一种包含载体的宿主细胞，该载体包含编码本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的分离的核酸。

[0438] 在另一个总的方面，本发明涉及一种产生本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的方法，该方法包括在产生单克隆抗体或抗原结合片段的条件下培养包含编码该单克隆抗体或抗原结合片段的核酸的细胞，以及从该细胞或培养物中回收该抗体或抗原结合片段。

[0439] 药物组合物

[0440] 在另一个总的方面，本发明涉及一种药物组合物，该药物组合物包含本发明的分离的多核苷酸、本发明的分离的多肽、本发明的宿主细胞和/或本发明的工程化免疫细胞和药学上可接受的载体。

[0441] 在另一个总的方面，本发明涉及一种药物组合物，该药物组合物包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0442] 如本文所用，术语“药物组合物”意指包含本发明的分离的多核苷酸、本发明的分离的多肽、本发明的宿主细胞、本发明的工程化免疫细胞和/或本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或抗原结合片段以及药学上可接受的载体的产物。本发明的多核苷酸、多肽、宿主细胞、工程化免疫细胞和/或本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或抗原结合片段以及包含它们的组合物也可用于制造用于本文提及的治疗应用的药物。

[0443] 如本文所用，术语“载体”是指任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、油、脂质、含脂囊泡、微球体、脂质体包封或本领域熟知的用于药物制剂的其他材料。应当理解，载体、赋形剂或稀释剂的特征将取决于特定应用的施用途径。如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指不干扰根据本发明的组合物的有效性或根据本发明的组合物的生物活性的无毒材料。根据具体实施方案，鉴于本公开内容，适用于多核苷酸、多肽、宿主细胞和/或工程化免疫细胞药物组合物的任何药学上可接受的载体可用于本发明。

[0444] 药学活性成分与药学上可接受的载体的制剂是本领域已知的，例如，《雷明顿：药学科学与实践》（例如，2005年第21版，以及任何后来的版本）。附加成分的非限制性示例包括：缓冲剂、稀释剂、溶剂、张力调节剂、防腐剂、稳定剂和螯合剂。一种或多种药学上可接受的载体可用于配制本发明的药物组合物。

[0445] 在另一个总的方面,本发明涉及一种产生包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,该方法包括将单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合以获得该药物组合物。

[0446] 使用方法

[0447] 在另一个总的方面,本发明涉及一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞。癌症可例如选自但不限于肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体肿瘤。

[0448] 在另一个总的方面,本发明涉及一种靶向对其有需要的受试者的癌细胞表面上的FOLR1的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0449] 在另一个总的方面,本发明涉及一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用包含本发明的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。癌症可以是任何液体或固体癌症,例如,其可选自但不限于肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体肿瘤。

[0450] 根据本发明的实施方案,CAR-T细胞或CAR-NK细胞包含治疗有效量的本发明的表达的CAR,并且药物组合物包含治疗有效量的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段。如本文所用,术语“治疗有效量”是指在受试者中引起期望生物或药物应答的活性成分或组分的量。治疗有效量可根据经验和常规方式来确定,与所述目的相关。

[0451] 如本文关于CAR所用,治疗有效量意指在转导的T细胞或NK细胞中表达的调节对其有需要的受试者中的免疫应答的CAR分子的量。此外,如本文关于CAR所用,治疗有效量意指在转导的T细胞或NK细胞中表达的导致对疾病、障碍或病症进行治疗,预防或减缓疾病、障碍或病症的发展,或减轻或完全缓解与疾病、障碍或病症相关的症状的CAR分子的量。

[0452] 如本文关于CAR-T细胞或CAR-NK细胞所用,治疗有效量意指调节对其有需要的受试者中的免疫应答的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的量。此外,如本文关于CAR-T细胞或CAR-NK细胞所用,治疗有效量意指导致对疾病、障碍或病症进行治疗,预防或减缓疾病、障碍或病症的进展,或减轻或完全缓解与疾病、障碍或病症相关的症状的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的量。

[0453] 如本文关于人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段所用,治疗有效量意指调节对其有需要的受试者中的免疫应答的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的量。此外,如本文关于人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段所用,治疗有效量意指导致对疾病、障碍或病症进行治疗,预防或减缓疾病、障碍或病症的进展,或减轻或完全缓解与疾病、障碍或病症相关的症状的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的量。

[0454] 根据具体实施方案,待治疗的疾病、障碍或病症是癌症,优选地选自由以下项组成

的组的癌症：肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤，以及非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、急性髓性白血病 (AML) 和其他液体肿瘤。

[0455] 根据具体实施方案，治疗有效量是指足以实现以下作用中的一种、两种、三种、四种或更多种的治疗量：(i) 减轻或改善待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的严重程度；(ii) 缩短待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的持续时间；(iii) 预防待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的进展；(iv) 引起待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的消退；(v) 预防待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的发展或发作；(vi) 预防待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的复发；(vii) 缩短患有待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的受试者的住院治疗；(viii) 缩短患有待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的受试者的住院时间长度；(ix) 延长患有待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状的受试者的存活；(xi) 抑制或减轻受试者中待治疗的疾病、障碍或病症或与其相关的症状；以及/或者 (xii) 增强或改善另一种疗法的预防或治疗作用。

[0456] 治疗有效量或剂量可根据各种因素而变化，诸如待治疗的疾病、障碍或病症，施用方式，靶部位，受试者的生理状态（包括例如，年龄、体重、健康），受试者是人还是动物，施用的其他药物以及治疗是预防性的还是治疗性的。最佳地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0457] 根据具体实施方案，本文所述的组合物被配制或适于向受试者施用的预期途径。例如，本文所述的组合物可被配制或适于静脉内施用、皮下施用或肌肉内施用。

[0458] 本发明的细胞可以本领域的技术人员已知的任何方便的方式施用。例如，本发明的细胞可通过气溶胶吸入、注射、摄取、输注、植入和/或移植施用于受试者。包含本发明的细胞的组合物可经动脉、皮下、皮内、瘤内、结节内、髓内、肌肉内、胸膜内、通过静脉 (i.v.) 注射或腹膜内施用。在某些实施方案中，本发明的细胞可在受试者的淋巴细胞清除或不清除的情况下施用。

[0459] 包含表达本发明CAR的本发明细胞的药物组合物可在无菌液体制剂中提供，通常是与细胞悬浮液等渗的水溶液，或任选地作为乳液、分散体等，其通常被缓冲至选定的pH。组合物可包含适于细胞的完整性和生存力以及适于施用细胞组合物的载体，例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水等。

[0460] 无菌注射溶液可通过将本发明的细胞与根据需要的各种其他成分掺入到适量的适当溶剂中来制备。此类组合物可包含适合与细胞组合物一起使用并且适合施用于受试者诸如人的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂，诸如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等。用于提供细胞组合物的合适的缓冲液是本领域熟知的。所用的任何载体、稀释剂或添加剂都与保持本发明细胞的完整性和生存力相容。

[0461] 本发明的细胞可在任何生理上可接受的载体中施用。包含本发明细胞的细胞群可包含经纯化的细胞群。本领域的技术人员可使用各种熟知的方法容易地确定细胞群中的细胞。包含本发明的经遗传修饰的细胞的细胞群的纯度范围可以是约50%至约55%、约55%至约60%、约60%至约65%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至

约85%、约85%至约90%、约90%至约95%或约95%至约100%。本领域的技术人员可容易地调整剂量,例如,纯度的降低可能需要增加剂量。

[0462] 本发明的细胞通常以基于施用细胞的受试者每千克体重的细胞(细胞/kg)的剂量施用。通常,该细胞剂量在约 10^4 个细胞/kg体重至约 10^{10} 个细胞/kg体重例如约 10^5 个细胞/kg体重至约 10^9 个细胞/kg体重、约 10^5 个细胞/kg体重至约 10^8 个细胞/kg体重、约 10^5 个细胞/kg体重至约 10^7 个细胞/kg体重或约 10^5 个细胞/kg体重至约 10^6 个细胞/kg体重的范围内,这取决于施用模式和位置。一般来讲,在全身施用的情况下,使用比局部施用更高的剂量,其中本发明的免疫细胞在肿瘤和/或癌症的区域中施用。示例性剂量范围包括但不限于 1×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 2×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 3×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 4×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 5×10^4 个细胞/kg至 6×10^8 个细胞/kg、 7×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 8×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 9×10^4 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 1×10^8 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 9×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 8×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 7×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 6×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 5×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 4×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 3×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 2×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 1×10^7 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 9×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 8×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 7×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 6×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 5×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 4×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 3×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 2×10^6 个细胞/kg、 1×10^5 个细胞/kg至 1×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 9×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 8×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 7×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 6×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 5×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 4×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 3×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 2×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 1×10^7 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 9×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 8×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 7×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 6×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 5×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 4×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 3×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 2×10^6 个细胞/kg、 2×10^5 个细胞/kg至 1×10^6 个细胞/kg、 3×10^5 个细胞/kg至 3×10^6 个细胞/kg等。另外,可调整剂量以考虑是施用单一剂量还是施用多剂量。将被认为是有效剂量的精确确定可基于每个受试者的个体因素。

[0463] 如本文所用,术语“治疗(treat、treating和treatment)”均旨在指与癌症相关的至少一个可测量的身体参数的改善或逆转,该身体参数在受试者中不一定可辨别,但能够在受试者中可辨别。术语“治疗”也可指引起疾病、障碍或病症的消退、预防进展或至少减缓进展。在一个具体实施方案中,“治疗”是指缓解、预防与疾病、障碍或病症诸如肿瘤或更优选地为癌症相关的一种或多种症状的发展或发作,或缩短其持续时间。在一个具体实施方案中,“治疗”是指预防疾病、障碍或病症的复发。在一个具体实施方案中,“治疗”是指延长患有该疾病、障碍或病症的受试者存活。在一个具体实施方案中,“治疗”是指消除受试者的疾病、障碍或病症。

[0464] 根据具体实施方案,提供了用于治疗癌症的组合物。对于癌症疗法,所提供的组合物可与另一种治疗组合使用,该另一种治疗包括但不限于化学疗法、抗CD20 mAb、抗TIM-3 mAb、抗LAG-3 mAb、抗EGFR mAb、抗HER-2 mAb、抗CD19 mAb、抗CD33 mAb、抗CD47 mAb、抗CD73 mAb、抗DLL-3 mAb、抗爱帕琳肽mAb、抗TIP-1 mAb、抗Claudin18.2 mAb、抗CTLA-4 mAb、抗PD-L1 mAb、抗PD-1 mAb、其他免疫肿瘤药物、抗血管生成剂、放射疗法、抗体-药物缀合物(ADC)、靶向疗法或其他抗癌药物。

[0465] 根据具体实施方案,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞与增加表达CAR分子的细胞的功效的药剂的组合。此类药剂包括但不限于结合CD73、CD39、PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3或LAG3的抗体片段,或腺苷A2a受体拮抗剂。

[0466] 根据具体实施方案,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞与改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药剂的组合。此类药剂包括但不限于类固醇、TNF α 抑制剂或IL-6抑制剂。

[0467] 根据具体实施方案,治疗对其有需要的受试者的癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞与治疗与FOLR1相关的疾病的药剂的组合。此类药剂包括但不限于抗FOLR1单克隆抗体或双特异性抗体。

[0468] 如本文所用,在向受试者施用两种或更多种疗法的上下文中,术语“组合”是指使用多于一种疗法。术语“组合”的使用不限制向受试者施用疗法的顺序。例如,第一疗法(例如,本文所述的组合物)可在向受试者施用第二疗法之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、同时或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)施用。

[0469] 实施方案

[0470] 本发明还提供了以下非限制性实施方案。

[0471] 实施方案1是一种分离的多核苷酸,所述分离的多核苷酸包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,其中所述CAR包含:(a)胞外结构域,所述胞外结构域包含至少一个特异性结合叶酸受体1(FOLR1)的抗原结合结构域;(b)铰链区;(c)跨膜区;和(d)胞内信号传导结构域。

[0472] 实施方案2是根据实施方案1所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0473] (1) SEQ ID NO: 17、18、19、41、42和43;

[0474] (2) SEQ ID NO: 20、21、22、44、45和46;

[0475] (3) SEQ ID NO: 23、24、25、47、48和49;

[0476] (4) SEQ ID NO: 26、27、28、50、51和52;

[0477] (5) SEQ ID NO: 29、30、31、53、54和55;

[0478] (6) SEQ ID NO: 32、33、34、56、57和58;

[0479] (7) SEQ ID NO: 35、36、37、59、60和61;或

[0480] (8)SEQ ID NO:38、39、40、62、63和64;

[0481] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0482] 实施方案3是根据实施方案1所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域包含分别具有以下多肽序列的重链互补决定区1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1 (LCDR1)、LCDR2和LCDR3:

[0483] (1)SEQ ID NO:65、66、67、89、90和91;

[0484] (2)SEQ ID NO:68、69、70、92、93和94;

[0485] (3)SEQ ID NO:71、72、73、95、96和97;

[0486] (4)SEQ ID NO:74、75、76、98、99和100;

[0487] (5)SEQ ID NO:77、78、79、101、102和103;

[0488] (6)SEQ ID NO:80、81、82、104、105和106;

[0489] (7)SEQ ID NO:83、84、85、107、108和109;或

[0490] (8)SEQ ID NO:86、87、88、110、111和112;

[0491] 其中该抗原结合结构域特异性结合FOLR1,优选地为人FOLR1。

[0492] 实施方案4是根据实施方案1至3中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域包含具有与SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13或15有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14或16有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0493] 实施方案5是根据实施方案1至4中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域包含:

[0494] (1)具有SEQ ID NO:1的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2的多肽序列的轻链可变区;

[0495] (2)具有SEQ ID NO:3的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4的多肽序列的轻链可变区;

[0496] (3)具有SEQ ID NO:5的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6的多肽序列的轻链可变区;

[0497] (4)具有SEQ ID NO:7的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8的多肽序列的轻链可变区;

[0498] (5)具有SEQ ID NO:9的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10的多肽序列的轻链可变区;

[0499] (6)具有SEQ ID NO:11的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12的多肽序列的轻链可变区;

[0500] (7)具有SEQ ID NO:13的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14的多肽序列的轻链可变区;或

[0501] (8)具有SEQ ID NO:15的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16的多肽序列的轻链可变区。

[0502] 实施方案6是根据实施方案1至4中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域是人源化的,并且包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、

128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0503] 实施方案7是根据实施方案6所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域是人源化的,并且包含:

[0504] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0505] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0506] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0507] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0508] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0509] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0510] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0511] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0512] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区;

[0513] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区;

[0514] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区;

[0515] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区;

[0516] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区;

[0517] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区;

[0518] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区;

[0519] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区;

- [0520] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0521] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0522] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0523] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0524] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0525] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0526] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0527] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0528] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0529] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0530] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0531] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0532] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0533] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0534] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0535] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0536] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0537] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0538] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0539] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽

序列的轻链可变区；

[0540] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；

[0541] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0542] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0543] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0544] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0545] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0546] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0547] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；

[0548] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0549] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0550] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；

[0551] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；

[0552] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；

[0553] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；

[0554] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；

[0555] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；

[0556] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；

[0557] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；

[0558] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区；

[0559] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区;

[0560] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区;

[0561] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区;

[0562] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区;

[0563] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区;

[0564] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区;

[0565] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区;或

[0566] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。

[0567] 实施方案8是根据实施方案1至7中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述抗原结合结构域是特异性结合FOLR1、优选地为人FOLR1的单链可变片段(scFv)。

[0568] 实施方案9是根据实施方案8所述的分离的多核苷酸,其中所述单链可变片段(scFv)是人源化的。

[0569] 实施方案10是根据实施方案8或9所述的分离的多核苷酸,其中所述单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:159-170中的任一者有至少95%同一性的多肽序列。

[0570] 实施方案11是根据实施方案1至10中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述嵌合抗原受体(CAR)包含一个或多个抗原结合结构域。

[0571] 实施方案12是根据实施方案1至11中任一项所述的分离的多核苷酸,其中所述CAR的所述胞内信号传导结构域包含一个或多个共刺激结构域和一个或多个激活结构域。

[0572] 实施方案13是一种嵌合抗原受体(CAR),所述CAR由根据实施方案1至12中任一项所述的分离的多核苷酸编码。

[0573] 实施方案14是一种载体,所述载体包含根据实施方案1至12中任一项所述的分离的多核苷酸。

[0574] 实施方案15是一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据实施方案14所述的载体。

[0575] 实施方案16是根据实施方案15所述的宿主细胞,其中所述细胞是CAR-T细胞,优选地为人CAR-T细胞。

[0576] 实施方案17是根据实施方案15所述的宿主细胞,其中所述细胞是CAR-NK细胞,优选地为人CAR-NK细胞。

[0577] 实施方案18是一种制备表达嵌合抗原受体(CAR)的宿主细胞的方法,所述方法包括用根据实施方案14所述的载体转导T细胞。

[0578] 实施方案19是一种产生嵌合抗原受体(CAR)-T细胞的方法,所述方法包括在产生所述CAR-T细胞的条件下培养包含根据实施方案1至12中任一项所述的包含编码嵌合抗原

受体 (CAR) 的核酸的分离的多核苷酸的T细胞,以及回收所述CAR-T细胞。

[0579] 实施方案20是一种制备表达嵌合抗原受体 (CAR) 的宿主细胞的方法,所述方法包括用根据实施方案14所述的载体转导NK细胞。

[0580] 实施方案21是一种产生嵌合抗原受体 (CAR) -NK细胞的方法,所述方法包括在产生所述CAR-NK细胞的条件下培养包含根据实施方案1至12中任一项所述的包含编码嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸的分离的多核苷酸的NK细胞,以及回收所述CAR-NK细胞。

[0581] 实施方案22是一种生成包含嵌合抗原受体 (CAR) 的细胞的方法,所述方法包括使细胞与根据实施方案1至12中任一项所述的包含编码嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸的分离的多核苷酸接触,其中所述分离的多核苷酸是体外转录的RNA或合成RNA。

[0582] 实施方案23是一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据实施方案15至17中任一项所述的宿主细胞。

[0583] 实施方案24是根据实施方案23所述的方法,其中所述癌症选自肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤,以及非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、急性髓性白血病 (AML) 和其他液体肿瘤。

[0584] 实施方案25是根据实施方案23或24所述的方法,所述方法还包括向所述对其有需要的受试者施用增加表达CAR的细胞的功效的药剂。

[0585] 实施方案26是根据实施方案23或24所述的方法,所述方法还包括向所述对其有需要的受试者施用改善与施用表达CAR的细胞相关的一种或多种副作用的药剂。

[0586] 实施方案27是根据实施方案23或24所述的方法,所述方法还包括向所述对其有需要的受试者施用治疗与FOLR1相关的疾病的药剂。

[0587] 实施方案28是一种人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有与SEQ ID NO:113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156或171-184中的任一者有至少95%同一性的多肽序列的重链可变区或具有与SEQ ID NO:117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158或185-198有至少95%同一性的多肽序列的轻链可变区。

[0588] 实施方案29是根据实施方案28所述的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0589] (1) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0590] (2) 具有SEQ ID NO:113的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0591] (3) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区;

[0592] (4) 具有SEQ ID NO:114的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区;

[0593] (5) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序

列的轻链可变区；

[0594] (6) 具有SEQ ID NO:115的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；

[0595] (7) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:117的多肽序列的轻链可变区；

[0596] (8) 具有SEQ ID NO:116的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:118的多肽序列的轻链可变区；

[0597] (9) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；

[0598] (10) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；

[0599] (11) 具有SEQ ID NO:119的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；

[0600] (12) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:121的多肽序列的轻链可变区；

[0601] (13) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的多肽序列的轻链可变区；

[0602] (14) 具有SEQ ID NO:120的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:123的多肽序列的轻链可变区；

[0603] (15) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的多肽序列的轻链可变区；

[0604] (16) 具有SEQ ID NO:124的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:127的多肽序列的轻链可变区；

[0605] (17) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；

[0606] (18) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；

[0607] (19) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0608] (20) 具有SEQ ID NO:128的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

[0609] (21) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；

[0610] (22) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；

[0611] (23) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；

[0612] (24) 具有SEQ ID NO:129的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；

- [0613] (25) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:131的多肽序列的轻链可变区；
- [0614] (26) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:132的多肽序列的轻链可变区；
- [0615] (27) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:133的多肽序列的轻链可变区；
- [0616] (28) 具有SEQ ID NO:130的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的多肽序列的轻链可变区；
- [0617] (29) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0618] (30) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0619] (31) 具有SEQ ID NO:136的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0620] (32) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0621] (33) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0622] (34) 具有SEQ ID NO:137的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0623] (35) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:139的多肽序列的轻链可变区；
- [0624] (36) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:140的多肽序列的轻链可变区；
- [0625] (37) 具有SEQ ID NO:138的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:141的多肽序列的轻链可变区；
- [0626] (38) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；
- [0627] (39) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0628] (40) 具有SEQ ID NO:142的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0629] (41) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽序列的轻链可变区；
- [0630] (42) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；
- [0631] (43) 具有SEQ ID NO:143的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；
- [0632] (44) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:145的多肽

序列的轻链可变区；

[0633] (45) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:146的多肽序列的轻链可变区；

[0634] (46) 具有SEQ ID NO:144的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的多肽序列的轻链可变区；

[0635] (47) 具有SEQ ID NO:148的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:151的多肽序列的轻链可变区；

[0636] (48) 具有SEQ ID NO:150的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:153的多肽序列的轻链可变区；

[0637] (49) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；

[0638] (50) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；

[0639] (51) 具有SEQ ID NO:171的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；

[0640] (52) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:185的多肽序列的轻链可变区；

[0641] (53) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:186的多肽序列的轻链可变区；

[0642] (54) 具有SEQ ID NO:173的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:187的多肽序列的轻链可变区；

[0643] (55) 具有SEQ ID NO:182的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:190的多肽序列的轻链可变区；

[0644] (56) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；

[0645] (57) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；

[0646] (58) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；

[0647] (59) 具有SEQ ID NO:183的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区；

[0648] (60) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:195的多肽序列的轻链可变区；

[0649] (61) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:196的多肽序列的轻链可变区；

[0650] (62) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:197的多肽序列的轻链可变区；或

[0651] (63) 具有SEQ ID NO:184的多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:198的多肽序列的轻链可变区。

[0652] 实施方案30是根据实施方案28或29所述的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段能够结合FOLR1、诱导效应子介导的肿瘤细胞裂解、介导缀合的药物的募集以及/或者与具有癌症杀伤作用的另一种单克隆抗体或抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0653] 实施方案31是一种分离的核酸,所述分离的核酸编码根据实施方案28至30中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0654] 实施方案32是一种载体,所述载体包含根据实施方案31所述的分离的核酸。

[0655] 实施方案33是一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据实施方案32所述的载体。

[0656] 实施方案34是一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案28至30中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0657] 实施方案35是一种靶向对其有需要的受试者的癌细胞表面上的FOLR1的方法,所述方法包括向所述对其有需要的受试者施用包含根据实施方案28至30中任一项所述的人源化抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0658] 实施方案36是一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据实施方案34所述的药物组合物。

[0659] 实施方案37是根据实施方案36所述的方法,其中所述癌症选自肺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿道上皮癌、转移性黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和其他实体肿瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体肿瘤。

[0660] 实施方案38是一种产生根据实施方案28至30中任一项所述的抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括在产生所述单克隆抗体或抗原结合片段的条件下培养包含编码所述单克隆抗体或抗原结合片段的核酸的细胞,以及从所述细胞或培养物中回收所述抗体或抗原结合片段。

[0661] 实施方案39是一种产生根据实施方案34所述的药物组合物的方法,所述方法包括将所述单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体组合以获得所述药物组合物。

[0662] 实施例

[0663] 实施例1:特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的鉴定

[0664] 特异性结合FOLR1的抗原结合结构域是如2019年3月7日提交的PCT/US2019/021084中所述分离和测序的抗FOLR1 mAb,该专利全文以引用方式并入本文。

[0665] 特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区的序列提供于表1和表2中,并且特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的CDR区提供于表3至表6中。

[0666] 表1:特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的重链可变区序列

[0667]

名称	VH	SEQ ID NO:
F4	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSQYGMHWVRQAPKGLWVAFISSGSNTIY YADIVKGRFAISRDNKNTLFLQMASLRSEDALYYCARLAEDVAVYWGQGTLLTVSA	1
F5	EVQLVESGGELVKPGGSLKLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTY YPDSVKGRFTISRDNNDKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYCSTQGSSGYVGYWGQGTLLTVSS	3
F7	EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSTFDYMNWVKQSNKGSLWIGVIDPNYGTNN YNQKFVGKATLTVDQSSITAYMQLNSLTAEDSAVYFCAIKGYGNPAAYWGQGTLLTVS A	5
F8	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCVASGFTLSTYAMSWVRQTPEKRLEWVATISGGGGDT YHLDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLSRSEDALYYCARQSHYGSSYYFDNWGQGT LTVSS	7
F10	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVRQRPKGLEWIGRIYPGDGYT HYNQMFKGKATLTADKSSSTGYMQLSSLTSEDSAVYFCTRHGDFPYWYFDVWGTGTTV TVSS	9
F17	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSDFGMHWIRQAPERGLEWVAYMSYTPGTF HYADTVKDRFFISRDNKNTLFLQMTSLRSDDTAMYYCARVHVGTVDYWGQGTSTVTV SS	11
F19	EVKLDDETGGLVQPGRPMLKSCVASGFTFSQYWMNWVRQSPDKGLEWVAQIGNKFHN YETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRVEDTGIIYCTKLGRGYYVMDYWGQGT SVTVSS	13
F20	QVQLQQSGAELVKPGASVQLSCKASGYTFASYLYVWVKQRPQGLEWIGEINPRSGGT NFNEKFKSKATVTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCSRSGRLRGFYTMDYWGQGT S VTVSS	15

[0668] VH:重链可变区

[0669] 表2:特异性结合F0LR1的抗原结合结构域的轻链可变区序列

[0670]

名称	VL	SEQ ID NO:
F4	DIVLTQSPATLSVTPGDRISLSCRASQNNNNLHWYQQKSHESPRLLIKFASQISGIPS RFSGSGSGTDFTLNINGVETEDFGMYFCQQIYSWPQLTFGAGTRLELK	2
F5	DIQMTQSPSSLSAFLGGKVTITCKASQDITNFIGWYQHKPGKGPRLISYTSILESGIPS RFSGSGSGRDYFSISNLEPEDIATYYCLQYYNLWTFGGGKLEIK	4
F7	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYLAWYQHEPGKGPRLIRYTSILESGIP SRFSGSGSGRDYFSISNLEPEDIATYYCLQYYNLWTFGGGKLEIK	6
F8	DIQMTQSPASLSASVGEIVTIICRVSENIDSYLAWYQQKQKSPQLLVYAATNLADG VPSRFSGSGSGSQYSLKINSLSQEDVARYYCQHHYTPPTFGGGTKLDIK	8
F10	DIQMTQSPASLSASVGESVTITCRASENIDSYLAWYQQKQKSPQLLVYAATNLAV GVPSPRFSGSGSGTQYTLKINSLSQEDVARYYCQHHYSTPPTFGGGTKLEIK	10
F17	DVVLTSQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQNNNNLHWYQQKSHESPRLLIKYASQISGI PSRFSGSGSGTDFTLSINNVETEDFGIYFCQQSNSWPALTFGTGKVELK	12
F19	DIQMTQTSSLSASLGDRVTNCRASQDITNHLNWFQKPDGTFQLLIYTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGKLEIK	14
F20	NIVMTQSPKMSVSVGERVTLSCKAGENVGSYVSWYQQKPEQSPPELLIYGASNRYT GVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQTYRFLTFGAGTKLELK	16

[0671] VL:轻链可变区

[0672] 表3:特异性结合F0LR1的抗原结合结构域的重链CDR区1至3

[0673]

名称	HC CDR1	NO	HC CDR2	NO	HC CDR3	NO
F4	GFTFSDYG	17	ISSGSNTI	18	ARLAEDVAVY	19
F5	GFTFSNYG	20	ISSGGSYT	21	STQGSSGYVGY	22
F7	GYSFTDYN	23	IDPNYGT	24	AIKGYGNPAAY	25
F8	GFTLSTYA	26	ISGGGGDT	27	ARQSHYGSSYYFDN	28
F10	GYAFSSSW	29	IYPGDGYT	30	TRHGDFPYWYFDV	31
F17	GFTFSDFG	32	MSYTPGTF	33	ARVHVGTVDY	34
F19	GFTFSDYW	35	IGNKFHNYET	36	TKLGRGYYVMDY	37
F20	GYTFASY	38	INPRSGGT	39	SRSRLRGFYTMDY	40

[0674] HC:重链;CDR:互补决定区;ID:SEQ ID NO

[0675] 利用IMGT方法(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.,1999年,第27卷,第209页至第212页)测定特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的HC CDR。

[0676] 表4:特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的轻链CDR区1至3

[0677]

名称	LC CDR1	NO	LC CDR2	NO	LC CDR3	NO
F4	QNINNN	41	FAS	42	QQIYWPQLT	43
F5	QDITNF	44	YTS	45	LQYYNLWT	46
F7	QDINKY	47	YTS	48	LQYYNLWT	49
F8	ENIDSY	50	AAT	51	QHYYTPPT	52
F10	ENIDSY	53	AAT	54	QHHYSTPPT	55
F17	QNINNN	56	YAS	57	QQSNSWPALT	58
F19	QDITNH	59	YTS	60	QQDSQHPWT	61
F20	ENVGSY	62	GAS	63	GQTYRFLT	64

[0678] LC:轻链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0679] 利用IMGT方法(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.,1999年,第27卷,第209页至第212页)测定特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的LC CDR。

[0680] 表5:特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的重链CDR区1至3

[0681]

名称	HC CDR1	NO	HC CDR2	NO	HC CDR3	NO
F4	GFTFSDYGMH	65	FISSGSNTIYYADIVKG	66	ARLAEDVAV	67
F5	GFTFSNYGMS	68	TISSGGSYTYYPDSVKG	69	STQGSSGYVGY	70
F7	GYSFTDYNMN	71	VIDPNYGTNYNQKFG	72	AIKGYGNPAAY	73
F8	GFTLSTYAMS	74	TISGGGGDTYHLDTVKG	75	ARQSHYGSSYYFDN	76
F10	GYAFSSSWMN	77	RIYPGDGYTHYNGMFKG	78	TRHGDFPYWYFDV	79
F17	GFTFSDFGMH	80	YMSYTPGTFFHYADTVKD	81	ARVHVGTVDY	82
F19	GFTFSDYWMN	83	QIGNKFHNYETYSDSVKG	84	TKLGRGYVMDY	85
F20	GYTFASYLY	86	EINPRSGGTNFNEKFS	87	SRSGLRGRFYTMDY	88

[0682] HC:重链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0683] 利用IMGT(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.,1999年,第27卷,第209页至第212页)和Kabat(Elvin A.Kabat等人,《免疫学感兴趣的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第5版,1991年)方法的组合测定特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的HC CDR。

[0684] 表6:特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的轻链CDR区1至3

[0685]

名称	LC CDR1	NO	LC CDR2	NO	LC CDR3	NO
F4	RASQNINNNLH	89	FASQSI	90	QQIYWPQLT	91
F5	KASQDITNFIG	92	YTSILES	93	LQYYNLWT	94
F7	KASQDINKYLA	95	YTSILES	96	LQYYNLWT	97
F8	RVSENIDSYLA	98	AATNLAD	99	QHYYTPPT	100
F10	RASENIDSYLA	101	AATNLAV	102	QHHYSTPPT	103

F17	RASQNINNNLH	104	YASQSIG	105	QQSNSWPALT	106
F19	RASQDITNHLN	107	YTSRLHS	108	QQDSQHPWT	109
F20	KAGENVGSYVS	110	GASNRYT	111	GQTYRFLT	112

[0686] LC:轻链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0687] 利用IMGT(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.,1999年,第27卷,第209页至第212页)和Kabat(Elvin A.Kabat等人,《免疫学感兴趣的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第5版,1991年)方法的组合测定特异性结合FOLR1的抗原结合结构域的LC CDR。

[0688] 实施例2:小鼠抗FOLR1 mAb的人源化

[0689] 将小鼠抗FOLR1 mAb人源化以降低在人患者中使用时的免疫原性潜力,如2019年3月7日提交的PCT/US2019/021084中所述,该专利全文以引用方式并入本文。人源化VH区和VL区的序列示于表7中。人源化VH和VL命名如下:F5-H1是指小鼠mAb F5的人源化VH的H1序列;F5-L1是指小鼠mAb F5的人源化VL的L1序列。所有其他人源化VH区和VL区采用相同的命名规则。

[0690] 表7:特异性结合FOLR1的人源化抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区序列

[0691]

VH/ VL	序列	SEQ ID NO:
F5-H1	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSYTY YPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQGLTVTVSS	113
F5-H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSYTY YPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQGLTVTVSS	114
F5-H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSYTY YPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQGLTVTVSS	115
F5-H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSYTY YPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQGLTVTVSS	116
F5-L1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQDITNFIGWYQHKGPKAPKLLISYTSILESGVPSRFS GSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYYNLWTFGGGKVEIK	117
F5-L2	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQDITNFIGWYQHKGPKAPKLLISYTSILESGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYYNLWTFGGGKVEIK	118
F10-H 1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGYTH YNGMFKGRASLTADKSTSTGYMELSSLRSEDATVFFCTRHGDFPYWYFDVWGRGTLTV SP	119
F10-H 2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGYT HYNGMFKGRASLTADKSTSTGYMELSSLRSEDATVFFCTRHGDFPYWYFDVWGRGTLV TVSS	120
F10-L 1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIDSYLAWYQQKPGRAPKLLVYAATNLAVGVPS RFGSGSGTEYTLTISSLQSDDFATYYCQHHYSTPPTFGQGTKLEIK	121
F10-L 2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIDSYLAWYQQKPGRAPKLLVYAATNLAVGVPS RFGSGSGTEYTLTISSLQPDDEFATYYCQHHYSTPPTFGQGTKLEIK	122
F10-L 3	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIDSYLAWYQQKPGRAPKLLVYAATNLAVGVPS RFGSGSGTEYTLTISSLQSEDFATYYCQHHYSTPPTFGQGTKLEIK	123
F17-H 1	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSDFGMHWIRQAPGKGLEWVAYMSYTPGTFH YADTVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHVGTVDYWGQGLTVTVSS	124
F17-H 2	QVQLVESGGGVVQPGSRRLSCAASGFTFSDFGMHWIRQAPGKGLEWVAYMSYTPGTFH YADTVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHVGTVDYWGQGLTVTVSS	125
F17-L 1	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNNNNLHWFAQKPGQAPRLIKYASQSIGIPARF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYFCQQNSWPALTFGQGTKVEIK	126
F17-L 2	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNNNNLHWFAQKPGQAPRLIKYASQSIGIPARF SGSGSGTDFTLTISLQTEDEFAVYFCQQNSWPALTFGQGTKVEIK	127
F20-H 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFASYLYWVRQAPGQGLEWIGWIGINPRSGGTN FNEKFKSRATVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCSRSGRLRGFYTMGYWGQGLTV VSS	128
F20-H 2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFASYLYWVRQAPGQGLEWIGWIGINPRSGGTN FNEKFKSRATVTVDASTSTAYMELSSLRSEDATVYYCSRSGRLRGFYTMGYWGQGLTV VSS	129
F20-H 3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFASYLYWVRQAPGQGLEWIGWIGINPRSGGTN FNEKFKSKATVTVDKSTNTAYMELSSLRSEDATVYYCSRSGRLRGFYTMGYWGQGLTV VSS	130
F20-L 1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKAGENVGSYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPD RFGSGSATDFTLTISLQAEADVAVYYCGQTYRFLTFGQGTKVEIK	131
F20-L 2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKAGENVGSYVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPD RFGSGSATDFTLTISLQAEADVAVYYCGQTYRFLTFGQGTKVEIK	132
F20-L 3	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKAGENVGSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP RFGSGSATEFTLTISLQPDDEFATYYCGQTYRFLTFGQGTKVEIK	133
F20-L 4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKAGENVGSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP RFGSGSATEFTLTISLQPEDFATYYCGQTYRFLTFGQGTKVEIK	134
F4-H1	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGFTFSYDGMHWVRQAPGQGLEWVAFISSGNTIY YADIVKGRFTITRNNSTSTLYMELSSLRSEDATAIYYCARLAEDVAYWGAGTLTVTVSS	136
F4-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFSYDGMHWVRQAPGQGLEWVAFISSGNTIY YADIVKGRVTITRNNSTSTLYMELSSLRSEDATAIYYCARLAEDVAYWGAGTLTVTVSS	137
F4-H3	EVQLVESGGGLVQPGSRRLSCAASGFTFSYDGMHWVRQAPGKGLEWVAGISSGNTIG YADSVQGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARLAEDVAYWGQGMVTV SS	138
F4-L1	DIQLTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQNNNNLHWYQQKPGKAPKLLIKFASQSIGAPSRFS	139

[0692]

	GSGSGTDFTLTISSLQPDDEFATYFCQQIYSWPQLTFGGGKTLEIK	
F4-L2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNNNNLHWYQQKPGKAPKLLIKFASQSIGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPDDEFATYFCQQIYSWPQLTFGGGKTLEIK	140
F4-L3	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQNNNNLHWYQQKPGQAPRLLIKFASTRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYFCQQIYSWPQLTFGQGTKEIK	141
F7-H1	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSTFDYNMHWVRQAPGQGLEWIGWIDPNYGT NYAQKFQGRATLTVDQSISTAYMELSRSLRSDDTAVYFCAIKGYGNPAAAYWGQGLTVTS S	142
F7-H2	EFQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGYSTFDYNTWVRQAPGQGLEWIGRIDPNYGTTHY APHLQGRATLTVDQSTSTAYLELRNLSRSDDTAVYFCAIKGYGNPAAAYWGQGLTVTVSS	143
F7-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSTFDYNTWVRQAPGQGLEWIGRIDPNYGTTH YAPHLQGRATLTVDQSTSTAYLELRSLRSDDTAVYFCAIKGYGNPAAAYWGQGLTVTVSS	144
F7-L1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQDINKYLAWYQHKPGQPPKLLIRYTSTRESGVPDR FSGSGSGRDYTLTISSLQAEDVAVYYCLQYYNLWTFGGGKTKEIK	145
F7-L2	DIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDINKYLAWYQHKPGQAPRLIRYTSTRATGVPAR FSGSGSGREYTLTISSLQSEDFAVYYCLQYYNLWTFGQGTREIK	146
F7-L3	DIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDINKYLAWYQHKPGQAPRLIRYTSTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCLQYYNLWTFGQGTREIK	147
F8-H1	LVNLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTLSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAISGGGGDT YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVFYCARQSHYGSSYYFDNWGQGL TVTVSS	148
F8-H2	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTLSTYAMNHWVRQAPAKGLEWVAISGGGGDTY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSHYGSSYYFDNWGQGL TVTVSS	149
F8-H3	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTLSTYAMSWVRQAPAKGLEWVAISGGGGDTY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSHYGSSYYFDNWGQGL TVTVSS	150
F8-L1	EIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRVSSENIDSYLAWYQQKPGQAPRLLVYAATNRATGIPAR FSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQHYHTPTPTFGQGTKEIK	151
F8-L2	EIVMTQSPDFQSVTPKEKVTITCRVSENIDSYLAWYQQKPDQSPKLLVYAATQSFSGVPSR FSGSGSGSDYTLTINSLEAEDAAAYCQHYHTPTPTFGPGTKVDIK	152
F8-L3	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRVSENIDSYLAWYQQKPDQSPKLLVYAATQSFSGVPSR FSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYCQHYHTPTPTFGPGTKVDIK	153
F19-H 1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTASGFTFSDYWMNHWVRQPPGKGLEWVAFIGNKFHNY ETEYNPSVKGRFTILRDDSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCTKLGRGYVMDYWGQGS LTVTVSS	154
F19-H 2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTASGFTFSDYWMNHWVRQPPGKGLEWVAFIGNKFHNY ETEYNPSVKGRFTILRDDSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCTKLGRGYVMDYWGQGS LTVTVSS	155
F19-H 3	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSDYWMNHWVRQAPGKGLEWVAIIGNKFHNY ETYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWGQGT LTVTVSS	156
F19-L 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDITNHLNWFQQKPGKAFKLLIYTSNLQTGVPSR FSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYFCQQDSQHPWTFGQGTKEIK	157
F19-L 2	EIVMTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDITNHLNWFQQKPDQSFKLLIYTSQSFSGVPSR FSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAAAYFCQQDSQHPWTFGPGTKVDIK	158
F8-H4	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMSWVRQAPGKGLEWVAISGGGGD TYHLDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQSHYGSSYYFDNWGQGT MTVTVSS	171
F8-H5	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMSWVRQAPGKGLEWVAISGGGGD TYHLDVSKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARQSHYGSSYYFDNWGQGT MTVTVSS	172
F8-H6	EVQLVVGSGGLIQPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMTWVRQAPGKGLEWVAISGGGGD TYYADSVVGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSHYGSSYYFDNWGQ GTLTVTVSS	173
F19-H 4	EVVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWISWVRQAPGKGLEWVAHIGNKFHN YETDYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWG QGLTVTVSS	174
F19-H 5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWISWVRQAPGKGLEWVAHIGNKFHN YETDYADSVKGRFTISKDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWG	175

[0693]

	QGTLVTVSS	
F19-H 6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSQYWMHWVRQAPGKGLEWVAVIGNKFH NYETYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYVYLMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWG QGTTLTVSS	176
F19-H 7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMNWVRQAPGKGLEWVAHIGNKFHN YETDYADSVKGRFTISKDDSKNTVYVYLMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWGQ GTLTVSS	177
F19-H 8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSQYWMHWVRQAPGKGLEWVAVIGNKFHN YETYYTDSVKGRFTISRDDSKNTVYVYLMNTLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWGKG TTTVSS	178
F19-H 9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSQYWMHWVRQAPGKGLEWVAVIGNKFHN YETYYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWGKG TTTVSS	179
F19-H 10	QVVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMHWVRQAPGKGLEWVASIGNKFHN YETYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYVYLMNSLFAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWGQG TLTVSS	180
F19-H 11	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMHWVRQAPGKGLEWVAFIGNKFH NYETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWG QGTTLTVSS	181
F19-H 12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCV ASGFTFSQYWMNWVRQAPGKGLEWVAQIGNKFH NYETYYSDSVKGRFTISKDDSKNTVYVYLMNSLRAEDTAVYYCTKLGRGYVMDYWG QGTTLTVSS	182
F5-H5	QVELVESGGGVVQPGRSLRLDCKVSGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVSSGGS YTYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQGT LTVSS	183
F5-H6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKVSGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVSSGGS YTYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVGYWGQG TLTVSS	184
F8-L4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRVSENIDSYLAWYQQKPGKAPKLLVYAATSLQSGV PSRFGSGSGSDYTLTISSLQPEDFAVYYCQHYTTPPTFGDGTKVEIK	185
F8-L5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRVSENIDSYLAWYQQKPGKAPKLLVYAATNLASG VPSRFGSGSGSDYTLTISSLQPEDFAVYYCQHYTTPPTFGDGTKVEIK	186
F8-L6	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRVSENIDSYLAWYQQKPGKAPKLLVYAATSLQSG VPSRFGSGSGSEYTLTISSLQPDFAVYYCQHYTTPPTFGDGTKVEIK	187
F19-L 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNHLNWFQQKPGKAFKLLIYTSRSG VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	188
F19-L 4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNHLNWFQQKPGKAFKLLIYTSRSG VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	189
F19-L 5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNHLNWFQQKPGKAFKLLIYTSRLHSG VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	190
F19-L 8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNHLNWFQQKPGKAFKLLIYTSRSG VPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	191
F19-L 9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNHLNWFQQKPGKAPKLLIYTSRSG VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	192
F19-L 10	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDITNHLNWFQQKPGQAFRLIYTSRATG VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	193
F19-L 11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDITNHLNWFQQKPGQAPRLIYTSNRATG IPARFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDSQHPWTFGGGTKVEIK	194
F5-L3	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITNFGWYQHKPGEAPKLLISYTSVLQSG VPSRFGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYCYLYNLWTFGGGTKVEIK	195
F5-L4	EIVMTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDITNFGWYQHKPDQSPKLLISYTSQSFSGV PSRFGSGSGRDYTLTINSLEAEDAAAYNCLQYYNLWTFGGGTKVDIK	196
F5-L5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDITNFGWYQHKPGQAPRLIYTSNRATG IPARFGSGSGRDYTLTISSLQPEDFAVYYCQYYNLWTFGGGTKVEIK	197
F5-L6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDITNFGWYQKPGQAPRLIYTSIRATGI PARFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYYCQYYNLWTFGGGTKVEIK	198

[0694] 人源化VH区和VL区分别与人IgG1重链和κ轻链的恒定区融合。人源化mAb命名如下：F5-H1L1是指具有F5-H1重链可变区和F5-L1轻链可变区的mAb；所有其他人源化mAb采用相同的命名规则。

[0695] 实施例3：人源化mAb向单链可变片段(scFv)的转化

[0696] 将人源化mAb转化为scFv，其中每个由一个VH和一个VL组成，其间具有 $(G_4S)_n$ 接头（其中“n”表示 G_4S 重复的数量）。将VH区或VL区置于融合蛋白的N-末端以鉴定最有效的scFv

设计。所设计的scFv的序列示于表8中。scFv命名如下：F5-H2(G₄S)₃L2是指具有F5-H2重链可变区、(G₄S)₃接头和F5-L2轻链可变区的scFv；所有其他scFv采用相同的命名规则。

[0697] 表9：特异性结合FOLR1的人源化scFv的序列

名称	序列	SEQ ID NO:
F5-H2(G ₄ S) ₃ L2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISS GGSYTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVG YWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKAS QDITNFIGWYQHKGPKAPKLLISYTSILESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCLQYYNLWTFGGGTKEIK	159
F5-H2(G ₄ S) ₄ L2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISS GGSYTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSTQGSSGYVG YWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTIT TCKASQDITNFIGWYQHKGPKAPKLLISYTSILESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCLQYYNLWTFGGGTKEIK	160
F5-L2(G ₄ S) ₃ H2	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKASQDITNFIGWYQHKGPKAPKLLISYTSILES GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYYNLWTFGGGTKEIKGGGG SGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISSGGSYTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCSTQGSSGYVGYWGQGT LVT VSS	161
F10-H1(G ₄ S) ₃ L2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGRIY PGDGYTHYNGMFKGRASLTADKSTSTGYMELSSLRSEDTAVFFCTRHGDFPYW YFDVWGRGTLVT VSPGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRTITC RASENIDSYLAWYQKPKGRAPKLLVYAATNLAVGVPSRFSGSGSGTEYTLTISS LQPDDEFATYYCQHHYSTPTFGQGTKLEIK	162
F10-H1(G ₄ S) ₄ L2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGRIY PGDGYTHYNGMFKGRASLTADKSTSTGYMELSSLRSEDTAVFFCTRHGDFPYW YFDVWGRGTLVT VSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRT VTITCRASENIDSYLAWYQKPKGRAPKLLVYAATNLAVGVPSRFSGSGSGTEYT LTISSLQPDDEFATYYCQHHYSTPTFGQGTKLEIK	163
F10-L2(G ₄ S) ₃ H1	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASENIDSYLAWYQKPKGRAPKLLVYAATNL AVGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDEFATYYCQHHYSTPTFGQGTKLEIKGG GGSGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWVR QAPGQGLEWIGRIYPGDGYTHYNGMFKGRASLTADKSTSTGYMELSSLRSEDT AVFFCTRHGDFPYWYFDVWGRGTLVT VSP	164
F17-H1(G ₄ S) ₃ L2	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSDFGMHWIRQAPGKGLEWVAYMSY TPGTFHYADTVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHVGTVD YWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QNINNNLHWFQKPKGAPRLLIKYASQSIGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDED FAVYFCQQSNSWPALTFGQGTKVEIK	165
F17-H1(G ₄ S) ₄ L2	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSDFGMHWIRQAPGKGLEWVAYMSY TPGTFHYADTVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHVGTVD YWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSEVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQNINNNLHWFQKPKGAPRLLIKYASQSIGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE LEDEFAVYFCQQSNSWPALTFGQGTKVEIK	166
F17-L2(G ₄ S) ₃	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNINNNLHWFQKPKGAPRLLIKYASQSI	167

[0698]

[0699]

H1	SGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLETEDFAVYFCQQSNSWPALTFGQGTKVEIKGG GGSGGGSGGGGSEVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSDFGMHWIRQA PGKGLEWVAYMSYTPGTFHYADTVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARVHVGTVDYWGQGLTVTVSS	
F20-H1(G ₄ S) ₃ L3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFASYLYWVRQAPGQGLEWIGEINP RSGGTNFKFKSRATVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSGRLRGFYT MDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCK AGENVGSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSATEFTLTISL QPDDFATYYCGQTYRFLTFGQGTKVEVK	168
F20-H1(G ₄ S) ₄ L3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFASYLYWVRQAPGQGLEWIGEINP RSGGTNFKFKSRATVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSGRLRGFYT MDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGD VTITCKAGENVGSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSATEFT LTISLQPDDFATYYCGQTYRFLTFGQGTKVEVK	169
F20-L3(G ₄ S) ₃ H1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKAGENVGSYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNR YTGVPARFSGSGSATEFTLTISLQPDDFATYYCGQTYRFLTFGQGTKVEVKGG GGSGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFASYLYWVRQ APGQGLEWIGEINPRSGGTNFKFKSRATVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCSRSGRLRGFYTMDYWGGQGLTVTVSS	170

[0700] 实施例4:人源化mAb和scFv的ELISA结合分析

[0701] 为了测试mAb和scFv与人FOLR1的结合,通过在ExpiCH0或Expi293细胞中瞬时表达,产生mAb和与一个G₄S接头和人IgG4 Fc融合的scFv融合蛋白(以scFv、G₄S接头和Fc从N-末端到C-末端的顺序)。mAb或人源化scFv的ELISA结合分析的方法在2019年3月7日提交的PCT/US2019/021084中有所描述。ELISA测定的结果示于图1A至图1L和图3A至图3G中。

[0702] 实施例5:mAb和人源化scFv的FACS分析

[0703] 还测试了mAb和scFv融合蛋白结合表达内源FOLR1的SK-OV-3细胞的能力。mAb或人源化scFv的FACS分析方法在2019年3月7日提交的PCT/US2019/021084中有所描述,并稍作修改。SK-OV-3细胞以100,000个细胞/孔铺板。在该板的每个孔中,将碘化丙锭与二抗一起孵育以标记死细胞。结合结果示于图2A至图2E和图4A至图4G中。

[0704] 实施例6:包含抗FOLR1单克隆抗体或其抗原结合片段的嵌合抗原受体构建体的构建

[0705] 为了构建CAR,使用VH、VL和(G₄S)_n接头将每种mAb转化成scFv,并将scFv融合到源自人CD8 α 的铰链和跨膜结构域的N-末端(aa 114-188,Boursier JP等人,J Biol Chem., 1993年,第268卷第3期,第2013页至第2020页)。通过融合CD28的胞内共刺激结构域(aa 162-202,Aruffo A和Seed B,Proc Natl Acad Sci USA,1987年,第84卷第23期,第8573页至第8577页)随后是来自CD3 ζ 链的激活结构域(aa 52-162,Letournew F和Klausner RD, Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA,1991年,第88卷第20期,第8905页至第8909页)来构建CAR的C-末端胞内信号传导结构域。使用标准分子生物学克隆技术,将编码CAR的DNA序列组装并克隆到逆转录病毒载体中以生成CAR构建体。

[0706] 本领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的广义发明构思的情况下,可对上述实施方案进行改变。因此,应当理解,本发明不限于所公开的具体实施方案,但本发明旨在覆盖由本说明书限定的本发明的实质和范围内的修改。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 东莞凡恩世生物医药有限公司
[0003]	<120> 人源化抗叶酸受体1嵌合抗原受体及其用途
[0004]	<130> P2021-2253
[0005]	<150> US 62/832,975
[0006]	<151> 2019-04-12
[0007]	<150> US 62/863,330
[0008]	<151> 2019-06-19
[0009]	<150> US 62/931,988
[0010]	<151> 2019-11-07
[0011]	<160> 198
[0012]	<170> PatentIn version 3.5
[0013]	<210> 1
[0014]	<211> 117
[0015]	<212> PRT
[0016]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0017]	<400> 1
[0018]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[0019]	1 5 10 15
[0020]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[0021]	20 25 30
[0022]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0023]	35 40 45
[0024]	Ala Phe Ile Ser Ser Gly Ser Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ile Val
[0025]	50 55 60
[0026]	Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[0027]	65 70 75 80
[0028]	Leu Gln Met Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[0029]	85 90 95
[0030]	Ala Arg Leu Ala Glu Trp Asp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0031]	100 105 110
[0032]	Val Thr Val Ser Ala
[0033]	115
[0034]	<210> 2
[0035]	<211> 108
[0036]	<212> PRT
[0037]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0038]	<400> 2

[0039]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
[0040]	1 5 10 15
[0041]	Asp Arg Ile Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[0042]	20 25 30
[0043]	Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
[0044]	35 40 45
[0045]	Lys Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0046]	50 55 60
[0047]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Asn Gly Val Glu Thr
[0048]	65 70 75 80
[0049]	Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln
[0050]	85 90 95
[0051]	Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys
[0052]	100 105
[0053]	<210> 3
[0054]	<211> 118
[0055]	<212> PRT
[0056]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0057]	<400> 3
[0058]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
[0059]	1 5 10 15
[0060]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[0061]	20 25 30
[0062]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
[0063]	35 40 45
[0064]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[0065]	50 55 60
[0066]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Leu Tyr
[0067]	65 70 75 80
[0068]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[0069]	85 90 95
[0070]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0071]	100 105 110
[0072]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0073]	115
[0074]	<210> 4
[0075]	<211> 106
[0076]	<212> PRT
[0077]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0078]	<400> 4
[0079]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Leu Gly
[0080]	1 5 10 15
[0081]	Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe
[0082]	20 25 30
[0083]	Ile Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
[0084]	35 40 45
[0085]	Ser Tyr Thr Ser Ile Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0086]	50 55 60
[0087]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
[0088]	65 70 75 80
[0089]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[0090]	85 90 95
[0091]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0092]	100 105
[0093]	<210> 5
[0094]	<211> 118
[0095]	<212> PRT
[0096]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0097]	<400> 5
[0098]	Glu Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0099]	1 5 10 15
[0100]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
[0101]	20 25 30
[0102]	Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0103]	35 40 45
[0104]	Gly Val Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[0105]	50 55 60
[0106]	Val Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Ile Thr Ala Tyr
[0107]	65 70 75 80
[0108]	Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[0109]	85 90 95
[0110]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0111]	100 105 110
[0112]	Leu Val Thr Val Ser Ala
[0113]	115
[0114]	<210> 6
[0115]	<211> 106
[0116]	<212> PRT

[0117]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0118]	<400> 6															
[0119]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
[0120]	1				5					10					15	
[0121]	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	Tyr
[0122]				20					25					30		
[0123]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Glu	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[0124]			35					40					45			
[0125]	Arg	Tyr	Thr	Ser	Ile	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0126]		50					55					60				
[0127]	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Pro
[0128]	65					70					75				80	
[0129]	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Trp	Thr
[0130]					85					90					95	
[0131]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
[0132]				100						105						
[0133]	<210> 7															
[0134]	<211> 121															
[0135]	<212> PRT															
[0136]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0137]	<400> 7															
[0138]	Glu	Val	Met	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[0139]	1				5					10					15	
[0140]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Thr	Tyr
[0141]				20					25					30		
[0142]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val
[0143]			35					40					45			
[0144]	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	His	Leu	Asp	Thr	Val
[0145]		50					55					60				
[0146]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0147]	65					70					75				80	
[0148]	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
[0149]					85					90					95	
[0150]	Ala	Arg	Gln	Ser	His	Tyr	Gly	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Asn	Trp	Gly
[0151]				100					105						110	
[0152]	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser							
[0153]			115						120							
[0154]	<210> 8															
[0155]	<211> 107															

[0156]	<212>	PRT
[0157]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0158]	<400>	8
[0159]	Asp	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0160]	1	5 10 15
[0161]	Glu	Ile Val Thr Ile Ile Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[0162]		20 25 30
[0163]	Leu	Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
[0164]		35 40 45
[0165]	Tyr	Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0166]	50	55 60
[0167]	Ser	Gly Ser Gly Ser Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
[0168]	65	70 75 80
[0169]	Glu	Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
[0170]		85 90 95
[0171]	Thr	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
[0172]		100 105
[0173]	<210>	9
[0174]	<211>	120
[0175]	<212>	PRT
[0176]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0177]	<400>	9
[0178]	Gln	Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0179]	1	5 10 15
[0180]	Ser	Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
[0181]		20 25 30
[0182]	Trp	Met Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[0183]		35 40 45
[0184]	Gly	Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe
[0185]	50	55 60
[0186]	Lys	Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Gly Tyr
[0187]	65	70 75 80
[0188]	Met	Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[0189]		85 90 95
[0190]	Thr	Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
[0191]		100 105 110
[0192]	Gly	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0193]		115 120
[0194]	<210>	10

[0195]	<211> 107
[0196]	<212> PRT
[0197]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0198]	<400> 10
[0199]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0200]	1 5 10 15
[0201]	Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[0202]	20 25 30
[0203]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
[0204]	35 40 45
[0205]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0206]	50 55 60
[0207]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Thr Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
[0208]	65 70 75 80
[0209]	Glu Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro
[0210]	85 90 95
[0211]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0212]	100 105
[0213]	<210> 11
[0214]	<211> 117
[0215]	<212> PRT
[0216]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0217]	<400> 11
[0218]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0219]	1 5 10 15
[0220]	Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
[0221]	20 25 30
[0222]	Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Glu Arg Gly Leu Glu Trp Val
[0223]	35 40 45
[0224]	Ala Tyr Met Ser Tyr Thr Pro Gly Thr Phe His Tyr Ala Asp Thr Val
[0225]	50 55 60
[0226]	Lys Asp Arg Phe Phe Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[0227]	65 70 75 80
[0228]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[0229]	85 90 95
[0230]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[0231]	100 105 110
[0232]	Val Thr Val Ser Ser
[0233]	115

[0234]	<210> 12
[0235]	<211> 108
[0236]	<212> PRT
[0237]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0238]	<400> 12
[0239]	Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
[0240]	1 5 10 15
[0241]	Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[0242]	20 25 30
[0243]	Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
[0244]	35 40 45
[0245]	Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0246]	50 55 60
[0247]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Asn Val Glu Thr
[0248]	65 70 75 80
[0249]	Glu Asp Phe Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala
[0250]	85 90 95
[0251]	Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[0252]	100 105
[0253]	<210> 13
[0254]	<211> 121
[0255]	<212> PRT
[0256]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0257]	<400> 13
[0258]	Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[0259]	1 5 10 15
[0260]	Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[0261]	20 25 30
[0262]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0263]	35 40 45
[0264]	Ala Gln Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
[0265]	50 55 60
[0266]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
[0267]	65 70 75 80
[0268]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
[0269]	85 90 95
[0270]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
[0271]	100 105 110
[0272]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

[0273]	115	120
[0274]	<210> 14	
[0275]	<211> 107	
[0276]	<212> PRT	
[0277]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0278]	<400> 14	
[0279]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly	
[0280]	1 5 10 15	
[0281]	Asp Arg Val Thr Leu Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His	
[0282]	20 25 30	
[0283]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Gln Leu Leu Ile	
[0284]	35 40 45	
[0285]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0286]	50 55 60	
[0287]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln	
[0288]	65 70 75 80	
[0289]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp	
[0290]	85 90 95	
[0291]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0292]	100 105	
[0293]	<210> 15	
[0294]	<211> 121	
[0295]	<212> PRT	
[0296]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0297]	<400> 15	
[0298]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0299]	1 5 10 15	
[0300]	Ser Val Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr	
[0301]	20 25 30	
[0302]	Tyr Leu Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0303]	35 40 45	
[0304]	Gly Glu Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe	
[0305]	50 55 60	
[0306]	Lys Ser Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0307]	65 70 75 80	
[0308]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0309]	85 90 95	
[0310]	Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly	
[0311]	100 105 110	

[0312]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0313]	115 120
[0314]	<210> 16
[0315]	<211> 106
[0316]	<212> PRT
[0317]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0318]	<400> 16
[0319]	Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly
[0320]	1 5 10 15
[0321]	Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr
[0322]	20 25 30
[0323]	Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Glu Leu Leu Ile
[0324]	35 40 45
[0325]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[0326]	50 55 60
[0327]	Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
[0328]	65 70 75 80
[0329]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr
[0330]	85 90 95
[0331]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0332]	100 105
[0333]	<210> 17
[0334]	<211> 8
[0335]	<212> PRT
[0336]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0337]	<400> 17
[0338]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly
[0339]	1 5
[0340]	<210> 18
[0341]	<211> 8
[0342]	<212> PRT
[0343]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0344]	<400> 18
[0345]	Ile Ser Ser Gly Ser Asn Thr Ile
[0346]	1 5
[0347]	<210> 19
[0348]	<211> 10
[0349]	<212> PRT
[0350]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0351] <400> 19
[0352] Ala Arg Leu Ala Glu Trp Asp Val Ala Tyr
[0353] 1 5 10
[0354] <210> 20
[0355] <211> 8
[0356] <212> PRT
[0357] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0358] <400> 20
[0359] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
[0360] 1 5
[0361] <210> 21
[0362] <211> 8
[0363] <212> PRT
[0364] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0365] <400> 21
[0366] Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr
[0367] 1 5
[0368] <210> 22
[0369] <211> 11
[0370] <212> PRT
[0371] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0372] <400> 22
[0373] Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr
[0374] 1 5 10
[0375] <210> 23
[0376] <211> 8
[0377] <212> PRT
[0378] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0379] <400> 23
[0380] Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn
[0381] 1 5
[0382] <210> 24
[0383] <211> 8
[0384] <212> PRT
[0385] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0386] <400> 24
[0387] Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr
[0388] 1 5
[0389] <210> 25

[0390]	<211>	11
[0391]	<212>	PRT
[0392]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0393]	<400>	25
[0394]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr	
[0395]	1	5 10
[0396]	<210>	26
[0397]	<211>	8
[0398]	<212>	PRT
[0399]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0400]	<400>	26
[0401]	Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr Ala	
[0402]	1	5
[0403]	<210>	27
[0404]	<211>	8
[0405]	<212>	PRT
[0406]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0407]	<400>	27
[0408]	Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr	
[0409]	1	5
[0410]	<210>	28
[0411]	<211>	14
[0412]	<212>	PRT
[0413]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0414]	<400>	28
[0415]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn	
[0416]	1	5 10
[0417]	<210>	29
[0418]	<211>	8
[0419]	<212>	PRT
[0420]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0421]	<400>	29
[0422]	Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp	
[0423]	1	5
[0424]	<210>	30
[0425]	<211>	8
[0426]	<212>	PRT
[0427]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0428]	<400>	30

[0429]	Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr
[0430]	1 5
[0431]	<210> 31
[0432]	<211> 13
[0433]	<212> PRT
[0434]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0435]	<400> 31
[0436]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
[0437]	1 5 10
[0438]	<210> 32
[0439]	<211> 8
[0440]	<212> PRT
[0441]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0442]	<400> 32
[0443]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Gly
[0444]	1 5
[0445]	<210> 33
[0446]	<211> 8
[0447]	<212> PRT
[0448]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0449]	<400> 33
[0450]	Met Ser Tyr Thr Pro Gly Thr Phe
[0451]	1 5
[0452]	<210> 34
[0453]	<211> 10
[0454]	<212> PRT
[0455]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0456]	<400> 34
[0457]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr
[0458]	1 5 10
[0459]	<210> 35
[0460]	<211> 8
[0461]	<212> PRT
[0462]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0463]	<400> 35
[0464]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
[0465]	1 5
[0466]	<210> 36
[0467]	<211> 10

[0468] <212> PRT
[0469] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0470] <400> 36
[0471] Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr
[0472] 1 5 10
[0473] <210> 37
[0474] <211> 12
[0475] <212> PRT
[0476] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0477] <400> 37
[0478] Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
[0479] 1 5 10
[0480] <210> 38
[0481] <211> 8
[0482] <212> PRT
[0483] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0484] <400> 38
[0485] Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Tyr
[0486] 1 5
[0487] <210> 39
[0488] <211> 8
[0489] <212> PRT
[0490] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0491] <400> 39
[0492] Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr
[0493] 1 5
[0494] <210> 40
[0495] <211> 14
[0496] <212> PRT
[0497] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0498] <400> 40
[0499] Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr
[0500] 1 5 10
[0501] <210> 41
[0502] <211> 6
[0503] <212> PRT
[0504] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0505] <400> 41
[0506] Gln Asn Ile Asn Asn Asn

[0507] 1 5
[0508] <210> 42
[0509] <211> 3
[0510] <212> PRT
[0511] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0512] <400> 42
[0513] Phe Ala Ser
[0514] 1
[0515] <210> 43
[0516] <211> 10
[0517] <212> PRT
[0518] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0519] <400> 43
[0520] Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln Leu Thr
[0521] 1 5 10
[0522] <210> 44
[0523] <211> 6
[0524] <212> PRT
[0525] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0526] <400> 44
[0527] Gln Asp Ile Thr Asn Phe
[0528] 1 5
[0529] <210> 45
[0530] <211> 3
[0531] <212> PRT
[0532] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0533] <400> 45
[0534] Tyr Thr Ser
[0535] 1
[0536] <210> 46
[0537] <211> 8
[0538] <212> PRT
[0539] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0540] <400> 46
[0541] Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[0542] 1 5
[0543] <210> 47
[0544] <211> 6
[0545] <212> PRT

[0546] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0547] <400> 47
[0548] Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
[0549] 1 5
[0550] <210> 48
[0551] <211> 3
[0552] <212> PRT
[0553] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0554] <400> 48
[0555] Tyr Thr Ser
[0556] 1
[0557] <210> 49
[0558] <211> 8
[0559] <212> PRT
[0560] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0561] <400> 49
[0562] Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[0563] 1 5
[0564] <210> 50
[0565] <211> 6
[0566] <212> PRT
[0567] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0568] <400> 50
[0569] Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[0570] 1 5
[0571] <210> 51
[0572] <211> 3
[0573] <212> PRT
[0574] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0575] <400> 51
[0576] Ala Ala Thr
[0577] 1
[0578] <210> 52
[0579] <211> 9
[0580] <212> PRT
[0581] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0582] <400> 52
[0583] Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
[0584] 1 5

[0585] <210> 53
[0586] <211> 6
[0587] <212> PRT
[0588] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0589] <400> 53
[0590] Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[0591] 1 5
[0592] <210> 54
[0593] <211> 3
[0594] <212> PRT
[0595] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0596] <400> 54
[0597] Ala Ala Thr
[0598] 1
[0599] <210> 55
[0600] <211> 9
[0601] <212> PRT
[0602] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0603] <400> 55
[0604] Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
[0605] 1 5
[0606] <210> 56
[0607] <211> 6
[0608] <212> PRT
[0609] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0610] <400> 56
[0611] Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[0612] 1 5
[0613] <210> 57
[0614] <211> 3
[0615] <212> PRT
[0616] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0617] <400> 57
[0618] Tyr Ala Ser
[0619] 1
[0620] <210> 58
[0621] <211> 10
[0622] <212> PRT
[0623] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0624]	<400> 58
[0625]	Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala Leu Thr
[0626]	1 5 10
[0627]	<210> 59
[0628]	<211> 6
[0629]	<212> PRT
[0630]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0631]	<400> 59
[0632]	Gln Asp Ile Thr Asn His
[0633]	1 5
[0634]	<210> 60
[0635]	<211> 3
[0636]	<212> PRT
[0637]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0638]	<400> 60
[0639]	Tyr Thr Ser
[0640]	1
[0641]	<210> 61
[0642]	<211> 9
[0643]	<212> PRT
[0644]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0645]	<400> 61
[0646]	Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp Thr
[0647]	1 5
[0648]	<210> 62
[0649]	<211> 6
[0650]	<212> PRT
[0651]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0652]	<400> 62
[0653]	Glu Asn Val Gly Ser Tyr
[0654]	1 5
[0655]	<210> 63
[0656]	<211> 3
[0657]	<212> PRT
[0658]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0659]	<400> 63
[0660]	Gly Ala Ser
[0661]	1
[0662]	<210> 64

[0702]	<400> 69
[0703]	Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[0704]	1 5 10 15
[0705]	Gly
[0706]	<210> 70
[0707]	<211> 11
[0708]	<212> PRT
[0709]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0710]	<400> 70
[0711]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr
[0712]	1 5 10
[0713]	<210> 71
[0714]	<211> 10
[0715]	<212> PRT
[0716]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0717]	<400> 71
[0718]	Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
[0719]	1 5 10
[0720]	<210> 72
[0721]	<211> 17
[0722]	<212> PRT
[0723]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0724]	<400> 72
[0725]	Val Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Val
[0726]	1 5 10 15
[0727]	Gly
[0728]	<210> 73
[0729]	<211> 11
[0730]	<212> PRT
[0731]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0732]	<400> 73
[0733]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr
[0734]	1 5 10
[0735]	<210> 74
[0736]	<211> 10
[0737]	<212> PRT
[0738]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0739]	<400> 74
[0740]	Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr Ala Met Ser

[0741]	1	5	10
[0742]	<210> 75		
[0743]	<211> 17		
[0744]	<212> PRT		
[0745]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0746]	<400> 75		
[0747]	Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr His Leu Asp Thr Val Lys		
[0748]	1	5	10 15
[0749]	Gly		
[0750]	<210> 76		
[0751]	<211> 14		
[0752]	<212> PRT		
[0753]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0754]	<400> 76		
[0755]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn		
[0756]	1	5	10
[0757]	<210> 77		
[0758]	<211> 10		
[0759]	<212> PRT		
[0760]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0761]	<400> 77		
[0762]	Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn		
[0763]	1	5	10
[0764]	<210> 78		
[0765]	<211> 17		
[0766]	<212> PRT		
[0767]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0768]	<400> 78		
[0769]	Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe Lys		
[0770]	1	5	10 15
[0771]	Gly		
[0772]	<210> 79		
[0773]	<211> 13		
[0774]	<212> PRT		
[0775]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0776]	<400> 79		
[0777]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val		
[0778]	1	5	10
[0779]	<210> 80		

77

[0819]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0820]	<400>	85
[0821]	Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr	
[0822]	1	5 10
[0823]	<210>	86
[0824]	<211>	10
[0825]	<212>	PRT
[0826]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0827]	<400>	86
[0828]	Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Tyr Leu Tyr	
[0829]	1	5 10
[0830]	<210>	87
[0831]	<211>	17
[0832]	<212>	PRT
[0833]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0834]	<400>	87
[0835]	Glu Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys	
[0836]	1	5 10 15
[0837]	Ser	
[0838]	<210>	88
[0839]	<211>	14
[0840]	<212>	PRT
[0841]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0842]	<400>	88
[0843]	Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr	
[0844]	1	5 10
[0845]	<210>	89
[0846]	<211>	11
[0847]	<212>	PRT
[0848]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0849]	<400>	89
[0850]	Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn Leu His	
[0851]	1	5 10
[0852]	<210>	90
[0853]	<211>	7
[0854]	<212>	PRT
[0855]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0856]	<400>	90
[0857]	Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser	

[0858]	1	5
[0859]	<210> 91	
[0860]	<211> 10	
[0861]	<212> PRT	
[0862]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0863]	<400> 91	
[0864]	Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln Leu Thr	
[0865]	1	5 10
[0866]	<210> 92	
[0867]	<211> 11	
[0868]	<212> PRT	
[0869]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0870]	<400> 92	
[0871]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe Ile Gly	
[0872]	1	5 10
[0873]	<210> 93	
[0874]	<211> 7	
[0875]	<212> PRT	
[0876]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0877]	<400> 93	
[0878]	Tyr Thr Ser Ile Leu Glu Ser	
[0879]	1	5
[0880]	<210> 94	
[0881]	<211> 8	
[0882]	<212> PRT	
[0883]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0884]	<400> 94	
[0885]	Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr	
[0886]	1	5
[0887]	<210> 95	
[0888]	<211> 11	
[0889]	<212> PRT	
[0890]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0891]	<400> 95	
[0892]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Ala	
[0893]	1	5 10
[0894]	<210> 96	
[0895]	<211> 7	
[0896]	<212> PRT	

[0897]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0898]	<400> 96
[0899]	Tyr Thr Ser Ile Leu Glu Ser
[0900]	1 5
[0901]	<210> 97
[0902]	<211> 8
[0903]	<212> PRT
[0904]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0905]	<400> 97
[0906]	Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[0907]	1 5
[0908]	<210> 98
[0909]	<211> 11
[0910]	<212> PRT
[0911]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0912]	<400> 98
[0913]	Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala
[0914]	1 5 10
[0915]	<210> 99
[0916]	<211> 7
[0917]	<212> PRT
[0918]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0919]	<400> 99
[0920]	Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
[0921]	1 5
[0922]	<210> 100
[0923]	<211> 9
[0924]	<212> PRT
[0925]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0926]	<400> 100
[0927]	Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
[0928]	1 5
[0929]	<210> 101
[0930]	<211> 11
[0931]	<212> PRT
[0932]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0933]	<400> 101
[0934]	Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala
[0935]	1 5 10

[0936] <210> 102
[0937] <211> 7
[0938] <212> PRT
[0939] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0940] <400> 102
[0941] Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val
[0942] 1 5
[0943] <210> 103
[0944] <211> 9
[0945] <212> PRT
[0946] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0947] <400> 103
[0948] Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
[0949] 1 5
[0950] <210> 104
[0951] <211> 11
[0952] <212> PRT
[0953] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0954] <400> 104
[0955] Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn Leu His
[0956] 1 5 10
[0957] <210> 105
[0958] <211> 7
[0959] <212> PRT
[0960] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0961] <400> 105
[0962] Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
[0963] 1 5
[0964] <210> 106
[0965] <211> 10
[0966] <212> PRT
[0967] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0968] <400> 106
[0969] Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala Leu Thr
[0970] 1 5 10
[0971] <210> 107
[0972] <211> 11
[0973] <212> PRT
[0974] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0975] <400> 107
[0976] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His Leu Asn
[0977] 1 5 10
[0978] <210> 108
[0979] <211> 7
[0980] <212> PRT
[0981] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0982] <400> 108
[0983] Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[0984] 1 5
[0985] <210> 109
[0986] <211> 9
[0987] <212> PRT
[0988] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0989] <400> 109
[0990] Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp Thr
[0991] 1 5
[0992] <210> 110
[0993] <211> 11
[0994] <212> PRT
[0995] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0996] <400> 110
[0997] Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr Val Ser
[0998] 1 5 10
[0999] <210> 111
[1000] <211> 7
[1001] <212> PRT
[1002] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1003] <400> 111
[1004] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1005] 1 5
[1006] <210> 112
[1007] <211> 8
[1008] <212> PRT
[1009] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1010] <400> 112
[1011] Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr
[1012] 1 5
[1013] <210> 113

[1014]	<211>	118
[1015]	<212>	PRT
[1016]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1017]	<400>	113
[1018]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1019]	1 5 10 15	
[1020]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1021]	20 25 30	
[1022]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1023]	35 40 45	
[1024]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[1025]	50 55 60	
[1026]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1027]	65 70 75 80	
[1028]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1029]	85 90 95	
[1030]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[1031]	100 105 110	
[1032]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1033]	115	
[1034]	<210>	114
[1035]	<211>	118
[1036]	<212>	PRT
[1037]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1038]	<400>	114
[1039]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1040]	1 5 10 15	
[1041]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1042]	20 25 30	
[1043]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1044]	35 40 45	
[1045]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[1046]	50 55 60	
[1047]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1048]	65 70 75 80	
[1049]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1050]	85 90 95	
[1051]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[1052]	100 105 110	

[1053]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[1054]	115
[1055]	<210> 115
[1056]	<211> 118
[1057]	<212> PRT
[1058]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1059]	<400> 115
[1060]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1061]	1 5 10 15
[1062]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1063]	20 25 30
[1064]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1065]	35 40 45
[1066]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[1067]	50 55 60
[1068]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1069]	65 70 75 80
[1070]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1071]	85 90 95
[1072]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1073]	100 105 110
[1074]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[1075]	115
[1076]	<210> 116
[1077]	<211> 118
[1078]	<212> PRT
[1079]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1080]	<400> 116
[1081]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1082]	1 5 10 15
[1083]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1084]	20 25 30
[1085]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1086]	35 40 45
[1087]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[1088]	50 55 60
[1089]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Leu Tyr
[1090]	65 70 75 80
[1091]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

[1131]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[1132]	85 90 95
[1133]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1134]	100 105
[1135]	<210> 119
[1136]	<211> 120
[1137]	<212> PRT
[1138]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1139]	<400> 119
[1140]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1141]	1 5 10 15
[1142]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
[1143]	20 25 30
[1144]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1145]	35 40 45
[1146]	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe
[1147]	50 55 60
[1148]	Lys Gly Arg Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Gly Tyr
[1149]	65 70 75 80
[1150]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Phe Cys
[1151]	85 90 95
[1152]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg
[1153]	100 105 110
[1154]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Pro
[1155]	115 120
[1156]	<210> 120
[1157]	<211> 120
[1158]	<212> PRT
[1159]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1160]	<400> 120
[1161]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1162]	1 5 10 15
[1163]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
[1164]	20 25 30
[1165]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1166]	35 40 45
[1167]	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe
[1168]	50 55 60
[1169]	Lys Gly Arg Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Gly Tyr

[1170]	65	70	75	80
[1171]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Phe Cys			
[1172]		85	90	95
[1173]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg			
[1174]		100	105	110
[1175]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1176]		115	120	
[1177]	<210> 121			
[1178]	<211> 107			
[1179]	<212> PRT			
[1180]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1181]	<400> 121			
[1182]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1183]	1	5	10	15
[1184]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr			
[1185]		20	25	30
[1186]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val			
[1187]		35	40	45
[1188]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1189]	50	55	60	
[1190]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser			
[1191]	65	70	75	80
[1192]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro			
[1193]		85	90	95
[1194]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1195]		100	105	
[1196]	<210> 122			
[1197]	<211> 107			
[1198]	<212> PRT			
[1199]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1200]	<400> 122			
[1201]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1202]	1	5	10	15
[1203]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr			
[1204]		20	25	30
[1205]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val			
[1206]		35	40	45
[1207]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1208]	50	55	60	

[1209]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1210]	65 70 75 80
[1211]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro
[1212]	85 90 95
[1213]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1214]	100 105
[1215]	<210> 123
[1216]	<211> 107
[1217]	<212> PRT
[1218]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1219]	<400> 123
[1220]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1221]	1 5 10 15
[1222]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[1223]	20 25 30
[1224]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val
[1225]	35 40 45
[1226]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1227]	50 55 60
[1228]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[1229]	65 70 75 80
[1230]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro
[1231]	85 90 95
[1232]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1233]	100 105
[1234]	<210> 124
[1235]	<211> 117
[1236]	<212> PRT
[1237]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1238]	<400> 124
[1239]	Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1240]	1 5 10 15
[1241]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
[1242]	20 25 30
[1243]	Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1244]	35 40 45
[1245]	Ala Tyr Met Ser Tyr Thr Pro Gly Thr Phe His Tyr Ala Asp Thr Val
[1246]	50 55 60
[1247]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[1248]	65	70	75	80
[1249]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1250]		85	90	95
[1251]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[1252]		100	105	110
[1253]	Val Thr Val Ser Ser			
[1254]		115		
[1255]	<210> 125			
[1256]	<211> 117			
[1257]	<212> PRT			
[1258]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1259]	<400> 125			
[1260]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[1261]	1	5	10	15
[1262]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe			
[1263]		20	25	30
[1264]	Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1265]		35	40	45
[1266]	Ala Tyr Met Ser Tyr Thr Pro Gly Thr Phe His Tyr Ala Asp Thr Val			
[1267]		50	55	60
[1268]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[1269]	65	70	75	80
[1270]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1271]		85	90	95
[1272]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[1273]		100	105	110
[1274]	Val Thr Val Ser Ser			
[1275]		115		
[1276]	<210> 126			
[1277]	<211> 108			
[1278]	<212> PRT			
[1279]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1280]	<400> 126			
[1281]	Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1282]	1	5	10	15
[1283]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn			
[1284]		20	25	30
[1285]	Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[1286]		35	40	45

[1287]	Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1288]	50 55 60
[1289]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[1290]	65 70 75 80
[1291]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala
[1292]	85 90 95
[1293]	Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1294]	100 105
[1295]	<210> 127
[1296]	<211> 108
[1297]	<212> PRT
[1298]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1299]	<400> 127
[1300]	Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1301]	1 5 10 15
[1302]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[1303]	20 25 30
[1304]	Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1305]	35 40 45
[1306]	Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1307]	50 55 60
[1308]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Thr
[1309]	65 70 75 80
[1310]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala
[1311]	85 90 95
[1312]	Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1313]	100 105
[1314]	<210> 128
[1315]	<211> 121
[1316]	<212> PRT
[1317]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1318]	<400> 128
[1319]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1320]	1 5 10 15
[1321]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
[1322]	20 25 30
[1323]	Tyr Leu Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1324]	35 40 45
[1325]	Gly Glu Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

[1326]	50	55	60
[1327]	Lys Ser Arg Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1328]	65	70	75
[1329]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[1330]	85	90	95
[1331]	Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly		
[1332]	100	105	110
[1333]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1334]	115	120	
[1335]	<210> 129		
[1336]	<211> 121		
[1337]	<212> PRT		
[1338]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1339]	<400> 129		
[1340]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1341]	1	5	10
[1342]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr		15
[1343]	20	25	30
[1344]	Tyr Leu Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1345]	35	40	45
[1346]	Gly Glu Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
[1347]	50	55	60
[1348]	Lys Ser Arg Ala Thr Val Thr Val Asp Ala Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1349]	65	70	75
[1350]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[1351]	85	90	95
[1352]	Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly		
[1353]	100	105	110
[1354]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1355]	115	120	
[1356]	<210> 130		
[1357]	<211> 121		
[1358]	<212> PRT		
[1359]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1360]	<400> 130		
[1361]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1362]	1	5	10
[1363]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr		15
[1364]	20	25	30

[1365]	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[1366]				35				40					45			
[1367]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[1368]			50					55				60				
[1369]	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Val	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[1370]	65					70					75					80
[1371]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1372]					85					90					95	
[1373]	Ser	Arg	Ser	Gly	Arg	Leu	Arg	Gly	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
[1374]				100					105					110		
[1375]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[1376]				115					120							
[1377]	<210> 131															
[1378]	<211> 106															
[1379]	<212> PRT															
[1380]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1381]	<400> 131															
[1382]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[1383]	1				5					10				15		
[1384]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Gly	Glu	Asn	Val	Gly	Ser	Tyr
[1385]				20					25				30			
[1386]	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1387]			35					40					45			
[1388]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
[1389]		50					55					60				
[1390]	Ser	Gly	Ser	Ala	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala
[1391]	65					70					75					80
[1392]	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Thr	Tyr	Arg	Phe	Leu	Thr
[1393]					85					90					95	
[1394]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[1395]				100						105						
[1396]	<210> 132															
[1397]	<211> 106															
[1398]	<212> PRT															
[1399]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1400]	<400> 132															
[1401]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[1402]	1				5					10				15		
[1403]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Gly	Glu	Asn	Val	Gly	Ser	Tyr

[1404]	20	25	30
[1405]	Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
[1406]	35	40	45
[1407]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly		
[1408]	50	55	60
[1409]	Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala		
[1410]	65	70	75
[1411]	Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr		
[1412]	85	90	95
[1413]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[1414]	100	105	
[1415]	<210> 133		
[1416]	<211> 106		
[1417]	<212> PRT		
[1418]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1419]	<400> 133		
[1420]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1421]	1	5	10
[1422]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr		
[1423]	20	25	30
[1424]	Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[1425]	35	40	45
[1426]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[1427]	50	55	60
[1428]	Ser Gly Ser Ala Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1429]	65	70	75
[1430]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr		
[1431]	85	90	95
[1432]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys		
[1433]	100	105	
[1434]	<210> 134		
[1435]	<211> 106		
[1436]	<212> PRT		
[1437]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1438]	<400> 134		
[1439]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1440]	1	5	10
[1441]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr		
[1442]	20	25	30

[1443]	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1444]			35					40					45			
[1445]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1446]			50					55					60			
[1447]	Ser	Gly	Ser	Ala	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1448]	65					70					75					80
[1449]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Thr	Tyr	Arg	Phe	Leu	Thr
[1450]					85					90					95	
[1451]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Val	Lys						
[1452]					100					105						
[1453]	<210> 135															
[1454]	<211> 257															
[1455]	<212> PRT															
[1456]	<213> 智人(Homo sapiens)															
[1457]	<400> 135															
[1458]	Met	Ala	Gln	Arg	Met	Thr	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Trp	Val
[1459]	1				5					10					15	
[1460]	Ala	Val	Val	Gly	Glu	Ala	Gln	Thr	Arg	Ile	Ala	Trp	Ala	Arg	Thr	Glu
[1461]					20					25				30		
[1462]	Leu	Leu	Asn	Val	Cys	Met	Asn	Ala	Lys	His	His	Lys	Glu	Lys	Pro	Gly
[1463]					35					40				45		
[1464]	Pro	Glu	Asp	Lys	Leu	His	Glu	Gln	Cys	Arg	Pro	Trp	Arg	Lys	Asn	Ala
[1465]			50					55					60			
[1466]	Cys	Cys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ser	Gln	Glu	Ala	His	Lys	Asp	Val	Ser	Tyr
[1467]	65					70					75					80
[1468]	Leu	Tyr	Arg	Phe	Asn	Trp	Asn	His	Cys	Gly	Glu	Met	Ala	Pro	Ala	Cys
[1469]					85					90					95	
[1470]	Lys	Arg	His	Phe	Ile	Gln	Asp	Thr	Cys	Leu	Tyr	Glu	Cys	Ser	Pro	Asn
[1471]					100					105					110	
[1472]	Leu	Gly	Pro	Trp	Ile	Gln	Gln	Val	Asp	Gln	Ser	Trp	Arg	Lys	Glu	Arg
[1473]					115					120				125		
[1474]	Val	Leu	Asn	Val	Pro	Leu	Cys	Lys	Glu	Asp	Cys	Glu	Gln	Trp	Trp	Glu
[1475]					130					135				140		
[1476]	Asp	Cys	Arg	Thr	Ser	Tyr	Thr	Cys	Lys	Ser	Asn	Trp	His	Lys	Gly	Trp
[1477]	145					150					155					160
[1478]	Asn	Trp	Thr	Ser	Gly	Phe	Asn	Lys	Cys	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Cys	Gln
[1479]					165						170				175	
[1480]	Pro	Phe	His	Phe	Tyr	Phe	Pro	Thr	Pro	Thr	Val	Leu	Cys	Asn	Glu	Ile
[1481]					180					185					190	

[1482]	Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
[1483]	195 200 205
[1484]	Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
[1485]	210 215 220
[1486]	Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
[1487]	225 230 235 240
[1488]	Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
[1489]	245 250 255
[1490]	Ser
[1491]	<210> 136
[1492]	<211> 117
[1493]	<212> PRT
[1494]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1495]	<400> 136
[1496]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
[1497]	1 5 10 15
[1498]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1499]	20 25 30
[1500]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[1501]	35 40 45
[1502]	Ala Phe Ile Ser Ser Gly Ser Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ile Val
[1503]	50 55 60
[1504]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asn Asn Ser Thr Ser Thr Leu Tyr
[1505]	65 70 75 80
[1506]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1507]	85 90 95
[1508]	Ala Arg Leu Ala Glu Trp Asp Val Ala Tyr Trp Gly Ala Gly Thr Leu
[1509]	100 105 110
[1510]	Val Thr Val Ser Ser
[1511]	115
[1512]	<210> 137
[1513]	<211> 117
[1514]	<212> PRT
[1515]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1516]	<400> 137
[1517]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1518]	1 5 10 15
[1519]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1520]	20 25 30

[1521]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[1522]	35 40 45
[1523]	Ala Phe Ile Ser Ser Gly Ser Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ile Val
[1524]	50 55 60
[1525]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asn Asn Ser Thr Ser Thr Leu Tyr
[1526]	65 70 75 80
[1527]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1528]	85 90 95
[1529]	Ala Arg Leu Ala Glu Trp Asp Val Ala Tyr Trp Gly Ala Gly Thr Leu
[1530]	100 105 110
[1531]	Val Thr Val Ser Ser
[1532]	115
[1533]	<210> 138
[1534]	<211> 117
[1535]	<212> PRT
[1536]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1537]	<400> 138
[1538]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[1539]	1 5 10 15
[1540]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1541]	20 25 30
[1542]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1543]	35 40 45
[1544]	Ala Gly Ile Ser Ser Gly Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[1545]	50 55 60
[1546]	Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Ser Leu Tyr
[1547]	65 70 75 80
[1548]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1549]	85 90 95
[1550]	Ala Arg Leu Ala Glu Trp Asp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met
[1551]	100 105 110
[1552]	Val Thr Val Ser Ser
[1553]	115
[1554]	<210> 139
[1555]	<211> 108
[1556]	<212> PRT
[1557]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1558]	<400> 139
[1559]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Ile Gly

[1560]	1	5	10	15
[1561]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn			
[1562]	20	25	30	
[1563]	Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[1564]	35	40	45	
[1565]	Lys Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1566]	50	55	60	
[1567]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1568]	65	70	75	80
[1569]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln			
[1570]	85	90	95	
[1571]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1572]	100	105		
[1573]	<210> 140			
[1574]	<211> 108			
[1575]	<212> PRT			
[1576]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1577]	<400> 140			
[1578]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1579]	1	5	10	15
[1580]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn			
[1581]	20	25	30	
[1582]	Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[1583]	35	40	45	
[1584]	Lys Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1585]	50	55	60	
[1586]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1587]	65	70	75	80
[1588]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln			
[1589]	85	90	95	
[1590]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1591]	100	105		
[1592]	<210> 141			
[1593]	<211> 108			
[1594]	<212> PRT			
[1595]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1596]	<400> 141			
[1597]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1598]	1	5	10	15

[1599]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[1600]	20 25 30
[1601]	Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1602]	35 40 45
[1603]	Lys Phe Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1604]	50 55 60
[1605]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
[1606]	65 70 75 80
[1607]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ile Tyr Ser Trp Pro Gln
[1608]	85 90 95
[1609]	Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1610]	100 105
[1611]	<210> 142
[1612]	<211> 118
[1613]	<212> PRT
[1614]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1615]	<400> 142
[1616]	Gln Phe Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1617]	1 5 10 15
[1618]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
[1619]	20 25 30
[1620]	Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1621]	35 40 45
[1622]	Gly Trp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1623]	50 55 60
[1624]	Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[1625]	65 70 75 80
[1626]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1627]	85 90 95
[1628]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1629]	100 105 110
[1630]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[1631]	115
[1632]	<210> 143
[1633]	<211> 118
[1634]	<212> PRT
[1635]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1636]	<400> 143
[1637]	Glu Phe Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[1638]	1	5	10	15
[1639]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr			
[1640]	20	25	30	
[1641]	Asn Phe Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[1642]	35	40	45	
[1643]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr His Tyr Ala Pro His Leu			
[1644]	50	55	60	
[1645]	Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[1646]	65	70	75	80
[1647]	Leu Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[1648]	85	90	95	
[1649]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[1650]	100	105	110	
[1651]	Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1652]	115			
[1653]	<210> 144			
[1654]	<211> 118			
[1655]	<212> PRT			
[1656]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1657]	<400> 144			
[1658]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[1659]	1	5	10	15
[1660]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr			
[1661]	20	25	30	
[1662]	Asn Phe Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[1663]	35	40	45	
[1664]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Thr Thr His Tyr Ala Pro His Leu			
[1665]	50	55	60	
[1666]	Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[1667]	65	70	75	80
[1668]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[1669]	85	90	95	
[1670]	Ala Ile Lys Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[1671]	100	105	110	
[1672]	Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1673]	115			
[1674]	<210> 145			
[1675]	<211> 106			
[1676]	<212> PRT			

[1677] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1678] <400> 145
 [1679] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 [1680] 1 5 10 15
 [1681] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
 [1682] 20 25 30
 [1683] Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 [1684] 35 40 45
 [1685] Arg Tyr Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 [1686] 50 55 60
 [1687] Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 [1688] 65 70 75 80
 [1689] Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
 [1690] 85 90 95
 [1691] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1692] 100 105
 [1693] <210> 146
 [1694] <211> 106
 [1695] <212> PRT
 [1696] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1697] <400> 146
 [1698] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 [1699] 1 5 10 15
 [1700] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
 [1701] 20 25 30
 [1702] Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 [1703] 35 40 45
 [1704] Arg Tyr Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 [1705] 50 55 60
 [1706] Ser Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 [1707] 65 70 75 80
 [1708] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
 [1709] 85 90 95
 [1710] Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 [1711] 100 105
 [1712] <210> 147
 [1713] <211> 106
 [1714] <212> PRT
 [1715] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1716]	<400> 147
[1717]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[1718]	1 5 10 15
[1719]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
[1720]	20 25 30
[1721]	Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1722]	35 40 45
[1723]	Arg Tyr Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1724]	50 55 60
[1725]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[1726]	65 70 75 80
[1727]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr
[1728]	85 90 95
[1729]	Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[1730]	100 105
[1731]	<210> 148
[1732]	<211> 121
[1733]	<212> PRT
[1734]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1735]	<400> 148
[1736]	Leu Val Asn Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1737]	1 5 10 15
[1738]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr
[1739]	20 25 30
[1740]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1741]	35 40 45
[1742]	Ala Val Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1743]	50 55 60
[1744]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1745]	65 70 75 80
[1746]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
[1747]	85 90 95
[1748]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp Gly
[1749]	100 105 110
[1750]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1751]	115 120
[1752]	<210> 149
[1753]	<211> 121
[1754]	<212> PRT

[1755]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1756]	<400> 149															
[1757]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[1758]	1				5					10					15	
[1759]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Thr	Tyr
[1760]					20					25					30	
[1761]	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Ala	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1762]					35					40					45	
[1763]	Ala	Ile	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[1764]					50					55					60	
[1765]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[1766]	65									70					75	80
[1767]	Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1768]					85					90					95	
[1769]	Ala	Arg	Gln	Ser	His	Tyr	Gly	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Asn	Trp	Gly
[1770]					100					105					110	
[1771]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[1772]					115					120						
[1773]	<210> 150															
[1774]	<211> 121															
[1775]	<212> PRT															
[1776]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1777]	<400> 150															
[1778]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[1779]	1				5					10					15	
[1780]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Thr	Tyr
[1781]					20					25					30	
[1782]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Ala	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1783]					35					40					45	
[1784]	Ala	Ile	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[1785]					50					55					60	
[1786]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[1787]	65									70					75	80
[1788]	Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1789]					85					90					95	
[1790]	Ala	Arg	Gln	Ser	His	Tyr	Gly	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Asn	Trp	Gly
[1791]					100					105					110	
[1792]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[1793]					115					120						

[1794]	<210>	151
[1795]	<211>	107
[1796]	<212>	PRT
[1797]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1798]	<400>	151
[1799]	Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1800]	1	5 10 15
[1801]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr	
[1802]	20	25 30
[1803]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val	
[1804]	35	40 45
[1805]	Tyr Ala Ala Thr Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[1806]	50	55 60
[1807]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[1808]	65	70 75 80
[1809]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro	
[1810]	85	90 95
[1811]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1812]	100	105
[1813]	<210>	152
[1814]	<211>	107
[1815]	<212>	PRT
[1816]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1817]	<400>	152
[1818]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[1819]	1	5 10 15
[1820]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr	
[1821]	20	25 30
[1822]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Val	
[1823]	35	40 45
[1824]	Tyr Ala Ala Thr Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1825]	50	55 60
[1826]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala	
[1827]	65	70 75 80
[1828]	Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro	
[1829]	85	90 95
[1830]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1831]	100	105
[1832]	<210>	153

[1833]	<211>	107
[1834]	<212>	PRT
[1835]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1836]	<400>	153
[1837]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[1838]	1	5 10 15
[1839]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr	
[1840]	20	25 30
[1841]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Val	
[1842]	35	40 45
[1843]	Tyr Ala Ala Thr Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1844]	50	55 60
[1845]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala	
[1846]	65	70 75 80
[1847]	Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro	
[1848]	85	90 95
[1849]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1850]	100	105
[1851]	<210>	154
[1852]	<211>	121
[1853]	<212>	PRT
[1854]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1855]	<400>	154
[1856]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln	
[1857]	1	5 10 15
[1858]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[1859]	20	25 30
[1860]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val	
[1861]	35	40 45
[1862]	Ala Phe Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Glu Tyr Asn Pro	
[1863]	50	55 60
[1864]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Leu Arg Asp Asp Ser Lys Asn Gln	
[1865]	65	70 75 80
[1866]	Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr	
[1867]	85	90 95
[1868]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	
[1869]	100	105 110
[1870]	Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1871]	115	120

[1872]	<210>	155
[1873]	<211>	121
[1874]	<212>	PRT
[1875]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1876]	<400>	155
[1877]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[1878]	1	5 10 15
[1879]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[1880]	20	25 30
[1881]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1882]	35	40 45
[1883]	Ala Phe Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Glu Tyr Asn Pro	
[1884]	50	55 60
[1885]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Leu Arg Asp Asp Ser Lys Asn Gln	
[1886]	65	70 75 80
[1887]	Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr	
[1888]	85	90 95
[1889]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	
[1890]	100	105 110
[1891]	Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1892]	115	120
[1893]	<210>	156
[1894]	<211>	121
[1895]	<212>	PRT
[1896]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1897]	<400>	156
[1898]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1899]	1	5 10 15
[1900]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[1901]	20	25 30
[1902]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1903]	35	40 45
[1904]	Ala Ile Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp	
[1905]	50	55 60
[1906]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
[1907]	65	70 75 80
[1908]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[1909]	85	90 95
[1910]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	

[1911]		100		105		110
[1912]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[1913]		115		120		
[1914]	<210> 157					
[1915]	<211> 107					
[1916]	<212> PRT					
[1917]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[1918]	<400> 157					
[1919]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[1920]	1	5		10		15
[1921]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His					
[1922]		20		25		30
[1923]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile					
[1924]		35		40		45
[1925]	Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[1926]		50		55		60
[1927]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[1928]	65	70		75		80
[1929]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp					
[1930]		85		90		95
[1931]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[1932]		100		105		
[1933]	<210> 158					
[1934]	<211> 107					
[1935]	<212> PRT					
[1936]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[1937]	<400> 158					
[1938]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys					
[1939]	1	5		10		15
[1940]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His					
[1941]		20		25		30
[1942]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Phe Lys Leu Leu Ile					
[1943]		35		40		45
[1944]	Tyr Tyr Thr Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[1945]		50		55		60
[1946]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala					
[1947]	65	70		75		80
[1948]	Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp					
[1949]		85		90		95

[1950]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[1951]	100 105
[1952]	<210> 159
[1953]	<211> 239
[1954]	<212> PRT
[1955]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1956]	<400> 159
[1957]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1958]	1 5 10 15
[1959]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1960]	20 25 30
[1961]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1962]	35 40 45
[1963]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[1964]	50 55 60
[1965]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1966]	65 70 75 80
[1967]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1968]	85 90 95
[1969]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1970]	100 105 110
[1971]	Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[1972]	115 120 125
[1973]	Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val
[1974]	130 135 140
[1975]	Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
[1976]	145 150 155 160
[1977]	Asp Ile Thr Asn Phe Ile Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala
[1978]	165 170 175
[1979]	Pro Lys Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro
[1980]	180 185 190
[1981]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
[1982]	195 200 205
[1983]	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr
[1984]	210 215 220
[1985]	Tyr Asn Leu Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1986]	225 230 235
[1987]	<210> 160
[1988]	<211> 244

[1989]	<212>	PRT
[1990]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1991]	<400>	160
[1992]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1993]	1 5 10 15	
[1994]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1995]	20 25 30	
[1996]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1997]	35 40 45	
[1998]	Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[1999]	50 55 60	
[2000]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2001]	65 70 75 80	
[2002]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2003]	85 90 95	
[2004]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[2005]	100 105 110	
[2006]	Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[2007]	115 120 125	
[2008]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln	
[2009]	130 135 140	
[2010]	Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr	
[2011]	145 150 155 160	
[2012]	Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe Ile Gly Trp Tyr Gln His	
[2013]	165 170 175	
[2014]	Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Ser Ile Leu	
[2015]	180 185 190	
[2016]	Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp	
[2017]	195 200 205	
[2018]	Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr	
[2019]	210 215 220	
[2020]	Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys	
[2021]	225 230 235 240	
[2022]	Val Glu Ile Lys	
[2023]	<210>	161
[2024]	<211>	239
[2025]	<212>	PRT
[2026]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2027]	<400>	161

[2028]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2029]	1				5					10					15	
[2030]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Thr	Asn	Phe
[2031]				20					25					30		
[2032]	Ile	Gly	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2033]			35					40					45			
[2034]	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ile	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2035]		50					55					60				
[2036]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[2037]	65					70					75				80	
[2038]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Trp	Thr
[2039]					85					90					95	
[2040]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[2041]				100					105					110		
[2042]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser
[2043]			115					120					125			
[2044]	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala
[2045]		130					135					140				
[2046]	Val	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln
[2047]	145					150					155				160	
[2048]	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly
[2049]				165					170					175		
[2050]	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser
[2051]			180						185					190		
[2052]	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
[2053]			195					200					205			
[2054]	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Thr	Gln	Gly	Ser	Ser	Gly
[2055]		210					215					220				
[2056]	Tyr	Val	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
[2057]	225					230				235						
[2058]	<210>	162														
[2059]	<211>	242														
[2060]	<212>	PRT														
[2061]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[2062]	<400>	162														
[2063]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[2064]	1				5					10					15	
[2065]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Ser
[2066]				20					25					30		

[2067]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2068]	35 40 45
[2069]	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe
[2070]	50 55 60
[2071]	Lys Gly Arg Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Gly Tyr
[2072]	65 70 75 80
[2073]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Phe Cys
[2074]	85 90 95
[2075]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg
[2076]	100 105 110
[2077]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[2078]	115 120 125
[2079]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
[2080]	130 135 140
[2081]	Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
[2082]	145 150 155 160
[2083]	Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
[2084]	165 170 175
[2085]	Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly
[2086]	180 185 190
[2087]	Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu
[2088]	195 200 205
[2089]	Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
[2090]	210 215 220
[2091]	His His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
[2092]	225 230 235 240
[2093]	Ile Lys
[2094]	<210> 163
[2095]	<211> 247
[2096]	<212> PRT
[2097]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2098]	<400> 163
[2099]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2100]	1 5 10 15
[2101]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
[2102]	20 25 30
[2103]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2104]	35 40 45
[2105]	Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gly Met Phe

[2106]	50	55	60
[2107]	Lys Gly Arg Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Gly Tyr		
[2108]	65	70	75
[2109]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Phe Cys		80
[2110]	85	90	95
[2111]	Thr Arg His Gly Asp Phe Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg		
[2112]	100	105	110
[2113]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[2114]	115	120	125
[2115]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met		
[2116]	130	135	140
[2117]	Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr		
[2118]	145	150	155
[2119]	Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr		
[2120]	165	170	175
[2121]	Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr		
[2122]	180	185	190
[2123]	Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly		
[2124]	195	200	205
[2125]	Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala		
[2126]	210	215	220
[2127]	Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln		
[2128]	225	230	235
[2129]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		240
[2130]	245		
[2131]	<210> 164		
[2132]	<211> 242		
[2133]	<212> PRT		
[2134]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2135]	<400> 164		
[2136]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2137]	1	5	10
[2138]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr		15
[2139]	20	25	30
[2140]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Val		
[2141]	35	40	45
[2142]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Val Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2143]	50	55	60
[2144]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		

[2145]	65					70						75				80
[2146]	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro
[2147]						85						90				95
[2148]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[2149]						100						105				110
[2150]	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln
[2151]						115										125
[2152]	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys
[2153]						130										140
[2154]	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Ser	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg
[2155]	145											155				160
[2156]	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly
[2157]						165						170				175
[2158]	Asp	Gly	Tyr	Thr	His	Tyr	Asn	Gly	Met	Phe	Lys	Gly	Arg	Ala	Ser	Leu
[2159]						180										190
[2160]	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Gly	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu
[2161]						195										205
[2162]	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Phe	Phe	Cys	Thr	Arg	His	Gly	Asp	Phe
[2163]						210										220
[2164]	Pro	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
[2165]	225											235				240
[2166]	Ser	Pro														
[2167]	<210>	165														
[2168]	<211>	240														
[2169]	<212>	PRT														
[2170]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[2171]	<400>	165														
[2172]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly	Leu	Ile	Gln	Pro	Gly	Gly
[2173]	1					5					10				15	
[2174]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe
[2175]						20					25				30	
[2176]	Gly	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2177]						35					40				45	
[2178]	Ala	Tyr	Met	Ser	Tyr	Thr	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val
[2179]						50					55				60	
[2180]	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[2181]	65										75					80
[2182]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2183]						85						90				95

[2184]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2185]	100 105 110
[2186]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
[2187]	115 120 125
[2188]	Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
[2189]	130 135 140
[2190]	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn
[2191]	145 150 155 160
[2192]	Ile Asn Asn Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[2193]	165 170 175
[2194]	Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala
[2195]	180 185 190
[2196]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2197]	195 200 205
[2198]	Ser Leu Glu Thr Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn
[2199]	210 215 220
[2200]	Ser Trp Pro Ala Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2201]	225 230 235 240
[2202]	<210> 166
[2203]	<211> 245
[2204]	<212> PRT
[2205]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2206]	<400> 166
[2207]	Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2208]	1 5 10 15
[2209]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
[2210]	20 25 30
[2211]	Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2212]	35 40 45
[2213]	Ala Tyr Met Ser Tyr Thr Pro Gly Thr Phe His Tyr Ala Asp Thr Val
[2214]	50 55 60
[2215]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2216]	65 70 75 80
[2217]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2218]	85 90 95
[2219]	Ala Arg Val His Val Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2220]	100 105 110
[2221]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2222]	115 120 125

[2223]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser
[2224]	130 135 140
[2225]	Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[2226]	145 150 155 160
[2227]	Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys
[2228]	165 170 175
[2229]	Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile
[2230]	180 185 190
[2231]	Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[2232]	195 200 205
[2233]	Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Thr Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe
[2234]	210 215 220
[2235]	Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr
[2236]	225 230 235 240
[2237]	Lys Val Glu Ile Lys
[2238]	245
[2239]	<210> 167
[2240]	<211> 240
[2241]	<212> PRT
[2242]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2243]	<400> 167
[2244]	Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2245]	1 5 10 15
[2246]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Asn
[2247]	20 25 30
[2248]	Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2249]	35 40 45
[2250]	Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2251]	50 55 60
[2252]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Thr
[2253]	65 70 75 80
[2254]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Ala
[2255]	85 90 95
[2256]	Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
[2257]	100 105 110
[2258]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[2259]	115 120 125
[2260]	Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
[2261]	130 135 140

[2262]	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe	Gly	Met	His	Trp	Ile
[2263]	145					150					155					160
[2264]	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Met	Ser	Tyr
[2265]					165					170					175	
[2266]	Thr	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr
[2267]				180					185					190		
[2268]	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser
[2269]			195					200					205			
[2270]	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	His	Val
[2271]		210					215					220				
[2272]	Gly	Thr	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
[2273]	225					230					235					240
[2274]	<210>	168														
[2275]	<211>	242														
[2276]	<212>	PRT														
[2277]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[2278]	<400>	168														
[2279]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[2280]	1			5					10					15		
[2281]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ala	Ser	Tyr
[2282]			20					25					30			
[2283]	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[2284]		35					40					45				
[2285]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[2286]		50					55				60					
[2287]	Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Val	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2288]	65					70				75					80	
[2289]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2290]				85					90					95		
[2291]	Ser	Arg	Ser	Gly	Arg	Leu	Arg	Gly	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2292]			100					105					110			
[2293]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[2294]			115					120					125			
[2295]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro
[2296]		130					135					140				
[2297]	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys
[2298]	145					150				155						160
[2299]	Ala	Gly	Glu	Asn	Val	Gly	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
[2300]				165						170					175	

[2301]	Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[2302]	180 185 190
[2303]	Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Glu Phe Thr
[2304]	195 200 205
[2305]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2306]	210 215 220
[2307]	Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
[2308]	225 230 235 240
[2309]	Val Lys
[2310]	<210> 169
[2311]	<211> 247
[2312]	<212> PRT
[2313]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2314]	<400> 169
[2315]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2316]	1 5 10 15
[2317]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
[2318]	20 25 30
[2319]	Tyr Leu Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2320]	35 40 45
[2321]	Gly Glu Ile Asn Pro Arg Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
[2322]	50 55 60
[2323]	Lys Ser Arg Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2324]	65 70 75 80
[2325]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2326]	85 90 95
[2327]	Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
[2328]	100 105 110
[2329]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2330]	115 120 125
[2331]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[2332]	130 135 140
[2333]	Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
[2334]	145 150 155 160
[2335]	Thr Ile Thr Cys Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr Val Ser Trp
[2336]	165 170 175
[2337]	Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
[2338]	180 185 190
[2339]	Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[2340]	195	200	205
[2341]	Ala Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe		
[2342]	210	215	220
[2343]	Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr Phe Gly Gln		
[2344]	225	230	235
[2345]	Gly Thr Lys Val Glu Val Lys		240
[2346]	245		
[2347]	<210> 170		
[2348]	<211> 242		
[2349]	<212> PRT		
[2350]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2351]	<400> 170		
[2352]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2353]	1	5	10
[2354]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Gly Glu Asn Val Gly Ser Tyr		15
[2355]	20	25	30
[2356]	Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[2357]	35	40	45
[2358]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[2359]	50	55	60
[2360]	Ser Gly Ser Ala Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2361]	65	70	75
[2362]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Arg Phe Leu Thr		80
[2363]	85	90	95
[2364]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[2365]	100	105	110
[2366]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser		
[2367]	115	120	125
[2368]	Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys		
[2369]	130	135	140
[2370]	Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Tyr Leu Tyr Trp Val Arg Gln		
[2371]	145	150	155
[2372]	Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Arg Ser		160
[2373]	165	170	175
[2374]	Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Ser Arg Ala Thr Val Thr		
[2375]	180	185	190
[2376]	Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg		
[2377]	195	200	205
[2378]	Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Gly Arg Leu Arg		

[2379]	210	215	220
[2380]	Gly Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[2381]	225	230	235
[2382]	Ser Ser		
[2383]	<210> 171		
[2384]	<211> 121		
[2385]	<212> PRT		
[2386]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2387]	<400> 171		
[2388]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[2389]	1	5	10
[2390]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr		
[2391]	20	25	30
[2392]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2393]	35	40	45
[2394]	Ala Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2395]	50	55	60
[2396]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2397]	65	70	75
[2398]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2399]	85	90	95
[2400]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp Gly		
[2401]	100	105	110
[2402]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[2403]	115	120	
[2404]	<210> 172		
[2405]	<211> 121		
[2406]	<212> PRT		
[2407]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2408]	<400> 172		
[2409]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[2410]	1	5	10
[2411]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr		
[2412]	20	25	30
[2413]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2414]	35	40	45
[2415]	Ala Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr His Leu Asp Ser Val		
[2416]	50	55	60
[2417]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		

[2418]	65	70	75	80
[2419]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2420]	85	90	95	
[2421]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp Gly			
[2422]	100	105	110	
[2423]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[2424]	115	120		
[2425]	<210> 173			
[2426]	<211> 121			
[2427]	<212> PRT			
[2428]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2429]	<400> 173			
[2430]	Glu Val Gln Leu Val Val Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly			
[2431]	1	5	10	15
[2432]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Thr Tyr			
[2433]	20	25	30	
[2434]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2435]	35	40	45	
[2436]	Ala Val Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[2437]	50	55	60	
[2438]	Val Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[2439]	65	70	75	80
[2440]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2441]	85	90	95	
[2442]	Ala Arg Gln Ser His Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp Gly			
[2443]	100	105	110	
[2444]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2445]	115	120		
[2446]	<210> 174			
[2447]	<211> 121			
[2448]	<212> PRT			
[2449]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2450]	<400> 174			
[2451]	Glu Val Val Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2452]	1	5	10	15
[2453]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
[2454]	20	25	30	
[2455]	Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2456]	35	40	45	

[2457]	Ala His Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Asp Tyr Ala Asp
[2458]	50 55 60
[2459]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
[2460]	65 70 75 80
[2461]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[2462]	85 90 95
[2463]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
[2464]	100 105 110
[2465]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2466]	115 120
[2467]	<210> 175
[2468]	<211> 121
[2469]	<212> PRT
[2470]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2471]	<400> 175
[2472]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2473]	1 5 10 15
[2474]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[2475]	20 25 30
[2476]	Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2477]	35 40 45
[2478]	Ala His Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Asp Tyr Ala Asp
[2479]	50 55 60
[2480]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asp Ser Lys Asn Thr
[2481]	65 70 75 80
[2482]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[2483]	85 90 95
[2484]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
[2485]	100 105 110
[2486]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2487]	115 120
[2488]	<210> 176
[2489]	<211> 121
[2490]	<212> PRT
[2491]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2492]	<400> 176
[2493]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2494]	1 5 10 15
[2495]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

[2535]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2536]	1 5 10 15
[2537]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[2538]	20 25 30
[2539]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2540]	35 40 45
[2541]	Ala Val Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Thr Asp
[2542]	50 55 60
[2543]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
[2544]	65 70 75 80
[2545]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[2546]	85 90 95
[2547]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
[2548]	100 105 110
[2549]	Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2550]	115 120
[2551]	<210> 179
[2552]	<211> 121
[2553]	<212> PRT
[2554]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2555]	<400> 179
[2556]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2557]	1 5 10 15
[2558]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[2559]	20 25 30
[2560]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2561]	35 40 45
[2562]	Ala Val Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Thr Asp
[2563]	50 55 60
[2564]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
[2565]	65 70 75 80
[2566]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[2567]	85 90 95
[2568]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
[2569]	100 105 110
[2570]	Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2571]	115 120
[2572]	<210> 180
[2573]	<211> 121

[2574]	<212>	PRT
[2575]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2576]	<400>	180
[2577]	Gln Val Val Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2578]	1 5 10 15	
[2579]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[2580]	20 25 30	
[2581]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2582]	35 40 45	
[2583]	Ala Ser Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp	
[2584]	50 55 60	
[2585]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
[2586]	65 70 75 80	
[2587]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Phe Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[2588]	85 90 95	
[2589]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	
[2590]	100 105 110	
[2591]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2592]	115 120	
[2593]	<210>	181
[2594]	<211>	121
[2595]	<212>	PRT
[2596]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2597]	<400>	181
[2598]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
[2599]	1 5 10 15	
[2600]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[2601]	20 25 30	
[2602]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2603]	35 40 45	
[2604]	Ala Phe Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp	
[2605]	50 55 60	
[2606]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr	
[2607]	65 70 75 80	
[2608]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[2609]	85 90 95	
[2610]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	
[2611]	100 105 110	
[2612]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	

[2613]	115	120
[2614]	<210> 182	
[2615]	<211> 121	
[2616]	<212> PRT	
[2617]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2618]	<400> 182	
[2619]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2620]	1 5 10 15	
[2621]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[2622]	20 25 30	
[2623]	Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2624]	35 40 45	
[2625]	Ala Gln Ile Gly Asn Lys Phe His Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp	
[2626]	50 55 60	
[2627]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
[2628]	65 70 75 80	
[2629]	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[2630]	85 90 95	
[2631]	Tyr Cys Thr Lys Leu Gly Arg Gly Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly	
[2632]	100 105 110	
[2633]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2634]	115 120	
[2635]	<210> 183	
[2636]	<211> 118	
[2637]	<212> PRT	
[2638]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2639]	<400> 183	
[2640]	Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[2641]	1 5 10 15	
[2642]	Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[2643]	20 25 30	
[2644]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2645]	35 40 45	
[2646]	Ala Val Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2647]	50 55 60	
[2648]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe	
[2649]	65 70 75 80	
[2650]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2651]	85 90 95	

[2652]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2653]	100 105 110
[2654]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[2655]	115
[2656]	<210> 184
[2657]	<211> 118
[2658]	<212> PRT
[2659]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2660]	<400> 184
[2661]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2662]	1 5 10 15
[2663]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[2664]	20 25 30
[2665]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2666]	35 40 45
[2667]	Ala Val Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2668]	50 55 60
[2669]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[2670]	65 70 75 80
[2671]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2672]	85 90 95
[2673]	Ser Thr Gln Gly Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2674]	100 105 110
[2675]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[2676]	115
[2677]	<210> 185
[2678]	<211> 107
[2679]	<212> PRT
[2680]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2681]	<400> 185
[2682]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2683]	1 5 10 15
[2684]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
[2685]	20 25 30
[2686]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
[2687]	35 40 45
[2688]	Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2689]	50 55 60
[2690]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2691]	65	70	75	80
[2692]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro			
[2693]	85	90	95	
[2694]	Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2695]	100	105		
[2696]	<210> 186			
[2697]	<211> 107			
[2698]	<212> PRT			
[2699]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2700]	<400> 186			
[2701]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[2702]	1	5	10	15
[2703]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr			
[2704]	20	25	30	
[2705]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val			
[2706]	35	40	45	
[2707]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2708]	50	55	60	
[2709]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2710]	65	70	75	80
[2711]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro			
[2712]	85	90	95	
[2713]	Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2714]	100	105		
[2715]	<210> 187			
[2716]	<211> 107			
[2717]	<212> PRT			
[2718]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2719]	<400> 187			
[2720]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[2721]	1	5	10	15
[2722]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr			
[2723]	20	25	30	
[2724]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val			
[2725]	35	40	45	
[2726]	Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2727]	50	55	60	
[2728]	Ser Gly Ser Gly Ser Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2729]	65	70	75	80

[2730]	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Tyr	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro
[2731]					85				90						95	
[2732]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys					
[2733]					100				105							
[2734]	<210> 188															
[2735]	<211> 107															
[2736]	<212> PRT															
[2737]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2738]	<400> 188															
[2739]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2740]	1				5				10						15	
[2741]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Thr	Asn	His
[2742]					20				25						30	
[2743]	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Phe	Lys	Leu	Leu	Ile
[2744]					35				40					45		
[2745]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2746]		50					55					60				
[2747]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[2748]	65					70					75					80
[2749]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Asp	Ser	Gln	His	Pro	Trp
[2750]					85				90						95	
[2751]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[2752]					100				105							
[2753]	<210> 189															
[2754]	<211> 107															
[2755]	<212> PRT															
[2756]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2757]	<400> 189															
[2758]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2759]	1				5				10						15	
[2760]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Thr	Asn	His
[2761]					20				25						30	
[2762]	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Phe	Lys	Leu	Leu	Ile
[2763]					35				40					45		
[2764]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2765]		50					55					60				
[2766]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[2767]	65					70					75					80
[2768]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Asp	Ser	Gln	His	Pro	Trp

[2769]		85		90		95
[2770]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2771]		100		105		
[2772]	<210> 190					
[2773]	<211> 107					
[2774]	<212> PRT					
[2775]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[2776]	<400> 190					
[2777]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[2778]	1	5		10		15
[2779]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His					
[2780]		20		25		30
[2781]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile					
[2782]		35		40		45
[2783]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2784]	50		55		60	
[2785]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[2786]	65		70		75	80
[2787]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp					
[2788]		85		90		95
[2789]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2790]		100		105		
[2791]	<210> 191					
[2792]	<211> 107					
[2793]	<212> PRT					
[2794]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[2795]	<400> 191					
[2796]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[2797]	1	5		10		15
[2798]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His					
[2799]		20		25		30
[2800]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile					
[2801]		35		40		45
[2802]	Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2803]	50		55		60	
[2804]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[2805]	65		70		75	80
[2806]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp					
[2807]		85		90		95

[2808]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2809]	100 105
[2810]	<210> 192
[2811]	<211> 107
[2812]	<212> PRT
[2813]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2814]	<400> 192
[2815]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2816]	1 5 10 15
[2817]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His
[2818]	20 25 30
[2819]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2820]	35 40 45
[2821]	Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2822]	50 55 60
[2823]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2824]	65 70 75 80
[2825]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp
[2826]	85 90 95
[2827]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2828]	100 105
[2829]	<210> 193
[2830]	<211> 107
[2831]	<212> PRT
[2832]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2833]	<400> 193
[2834]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2835]	1 5 10 15
[2836]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His
[2837]	20 25 30
[2838]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Leu Leu Ile
[2839]	35 40 45
[2840]	Tyr Tyr Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2841]	50 55 60
[2842]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2843]	65 70 75 80
[2844]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp
[2845]	85 90 95
[2846]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2847]		100		105
[2848]	<210>	194		
[2849]	<211>	107		
[2850]	<212>	PRT		
[2851]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[2852]	<400>	194		
[2853]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[2854]	1	5	10	15
[2855]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn His			
[2856]		20	25	30
[2857]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[2858]		35	40	45
[2859]	Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[2860]		50	55	60
[2861]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[2862]	65	70	75	80
[2863]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Gln His Pro Trp			
[2864]		85	90	95
[2865]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2866]		100	105	
[2867]	<210>	195		
[2868]	<211>	106		
[2869]	<212>	PRT		
[2870]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[2871]	<400>	195		
[2872]	Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[2873]	1	5	10	15
[2874]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe			
[2875]		20	25	30
[2876]	Leu Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[2877]		35	40	45
[2878]	Ser Tyr Thr Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2879]		50	55	60
[2880]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2881]	65	70	75	80
[2882]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr			
[2883]		85	90	95
[2884]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2885]		100	105	

[2886]	<210>	196
[2887]	<211>	106
[2888]	<212>	PRT
[2889]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2890]	<400>	196
[2891]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[2892]	1	5 10 15
[2893]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe	
[2894]	20	25 30
[2895]	Ile Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[2896]	35	40 45
[2897]	Ser Tyr Thr Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2898]	50	55 60
[2899]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala	
[2900]	65	70 75 80
[2901]	Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr	
[2902]	85	90 95
[2903]	Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[2904]	100	105
[2905]	<210>	197
[2906]	<211>	106
[2907]	<212>	PRT
[2908]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2909]	<400>	197
[2910]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2911]	1	5 10 15
[2912]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe	
[2913]	20	25 30
[2914]	Leu Gly Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2915]	35	40 45
[2916]	Ser Tyr Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[2917]	50	55 60
[2918]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[2919]	65	70 75 80
[2920]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr	
[2921]	85	90 95
[2922]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2923]	100	105
[2924]	<210>	198

[2925]	<211>	106
[2926]	<212>	PRT
[2927]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2928]	<400>	198
[2929]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2930]	1 5 10 15	
[2931]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe	
[2932]	20 25 30	
[2933]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2934]	35 40 45	
[2935]	Ser Tyr Thr Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[2936]	50 55 60	
[2937]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[2938]	65 70 75 80	
[2939]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Tyr Asn Leu Trp Thr	
[2940]	85 90 95	
[2941]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2942]	100 105	

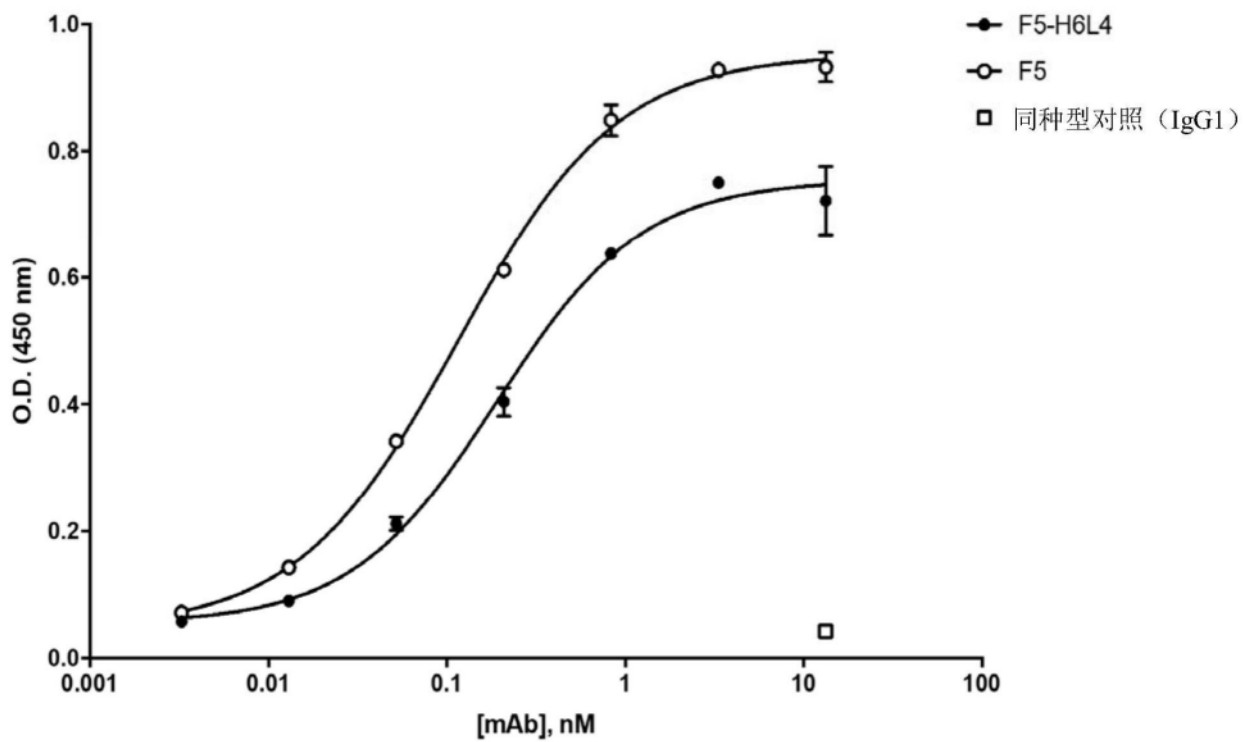


图1A

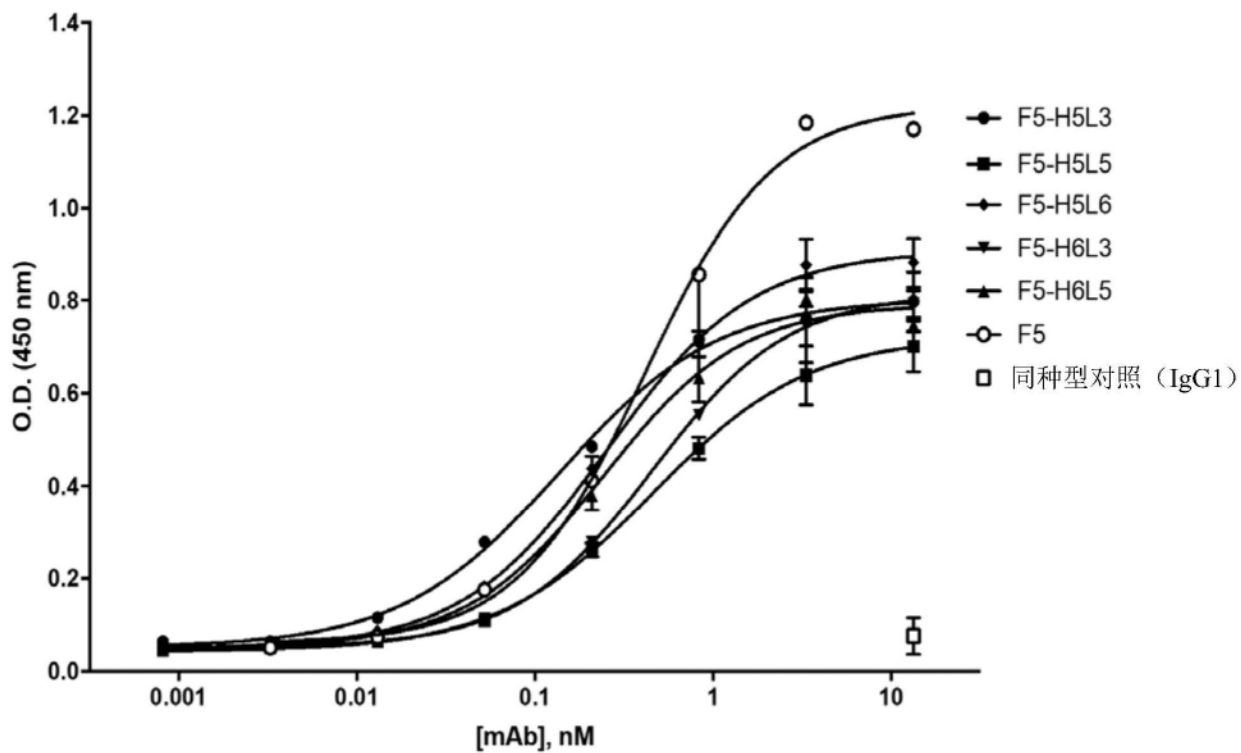


图1B

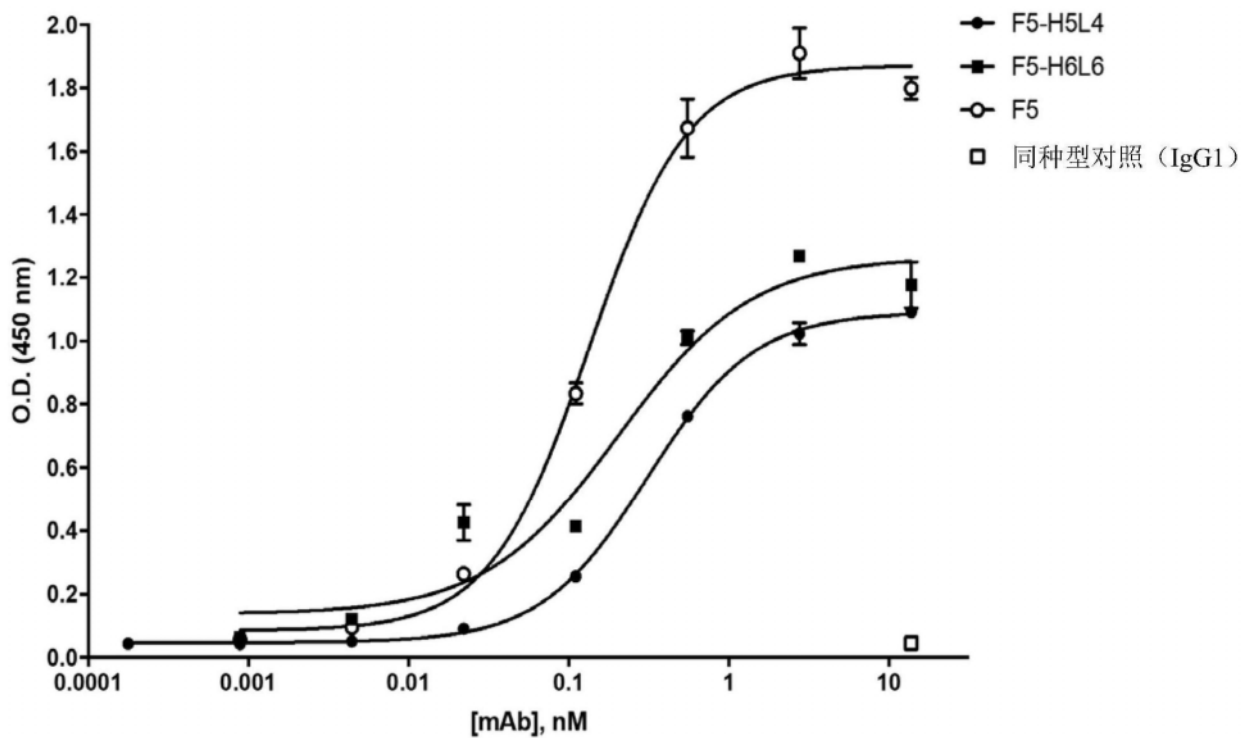


图1C

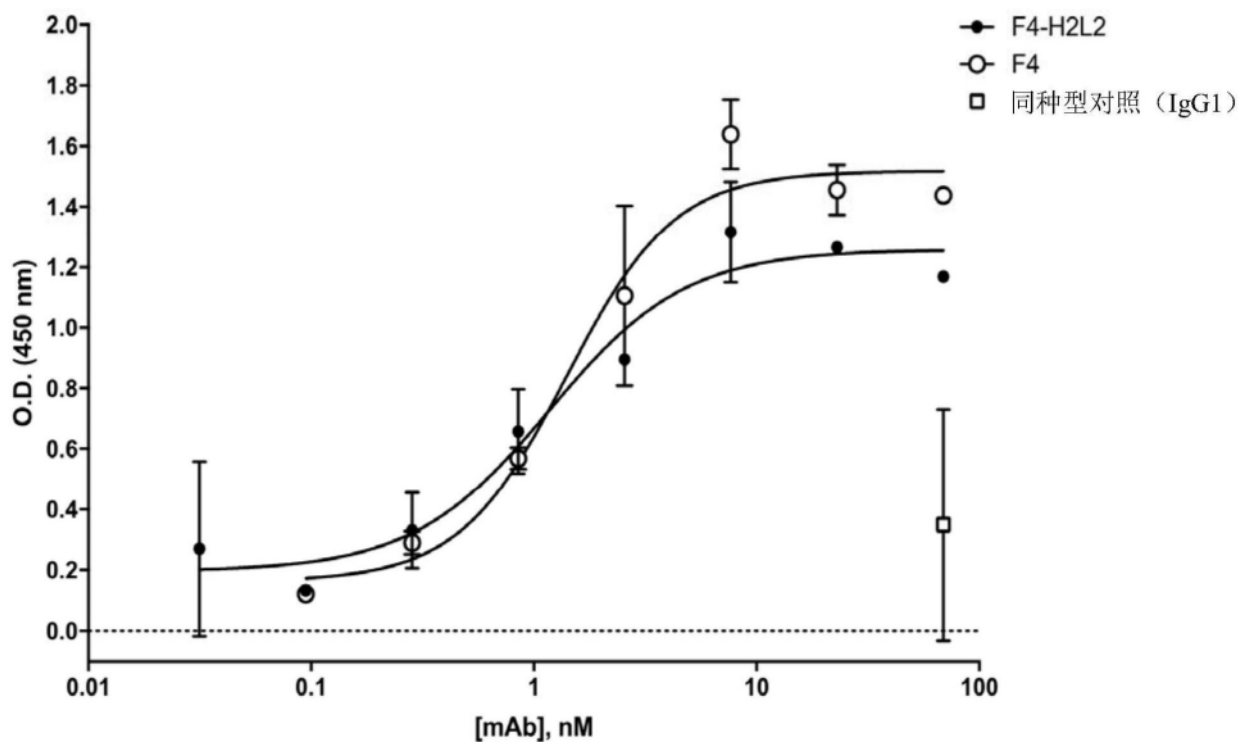


图1D

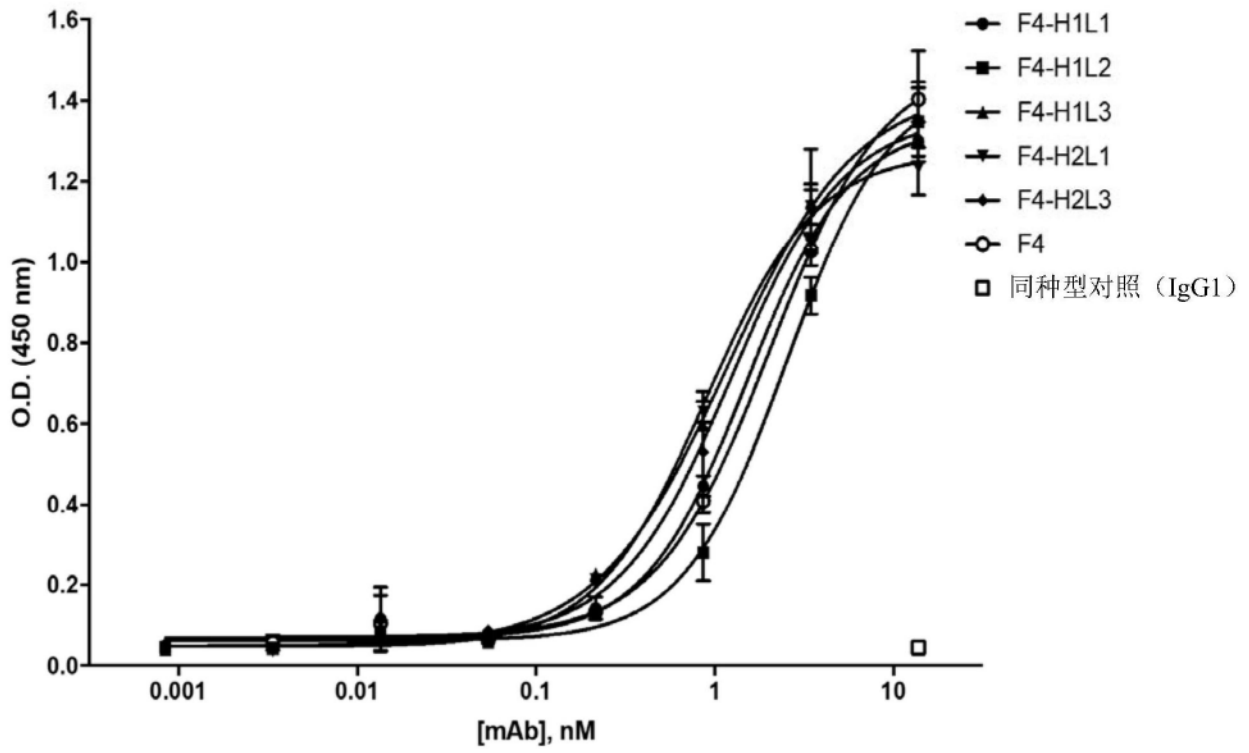


图1E

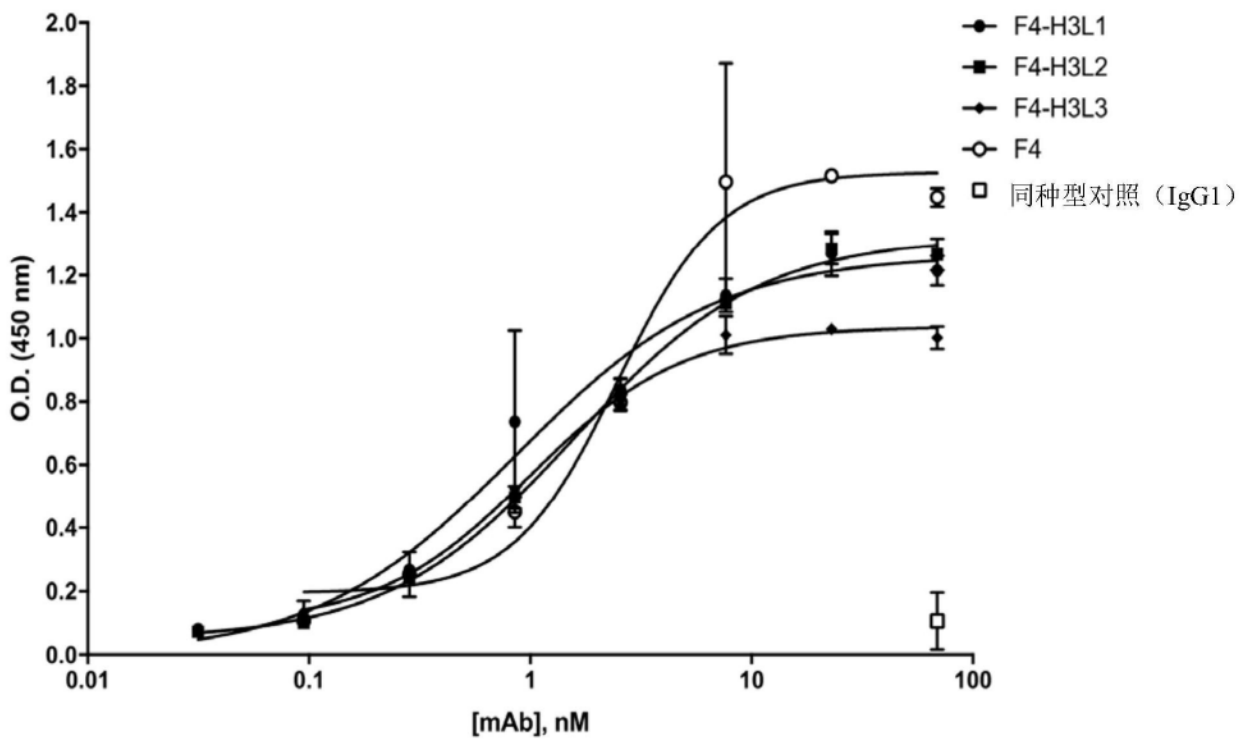


图1F

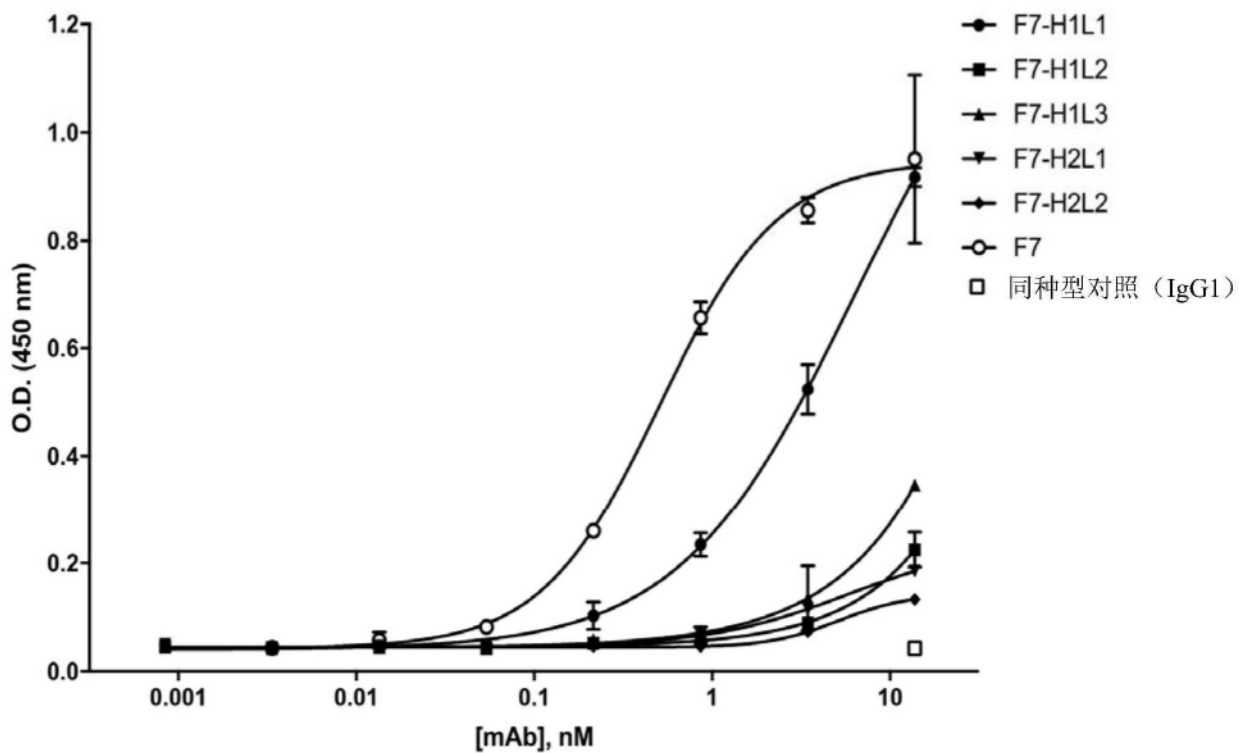


图1G

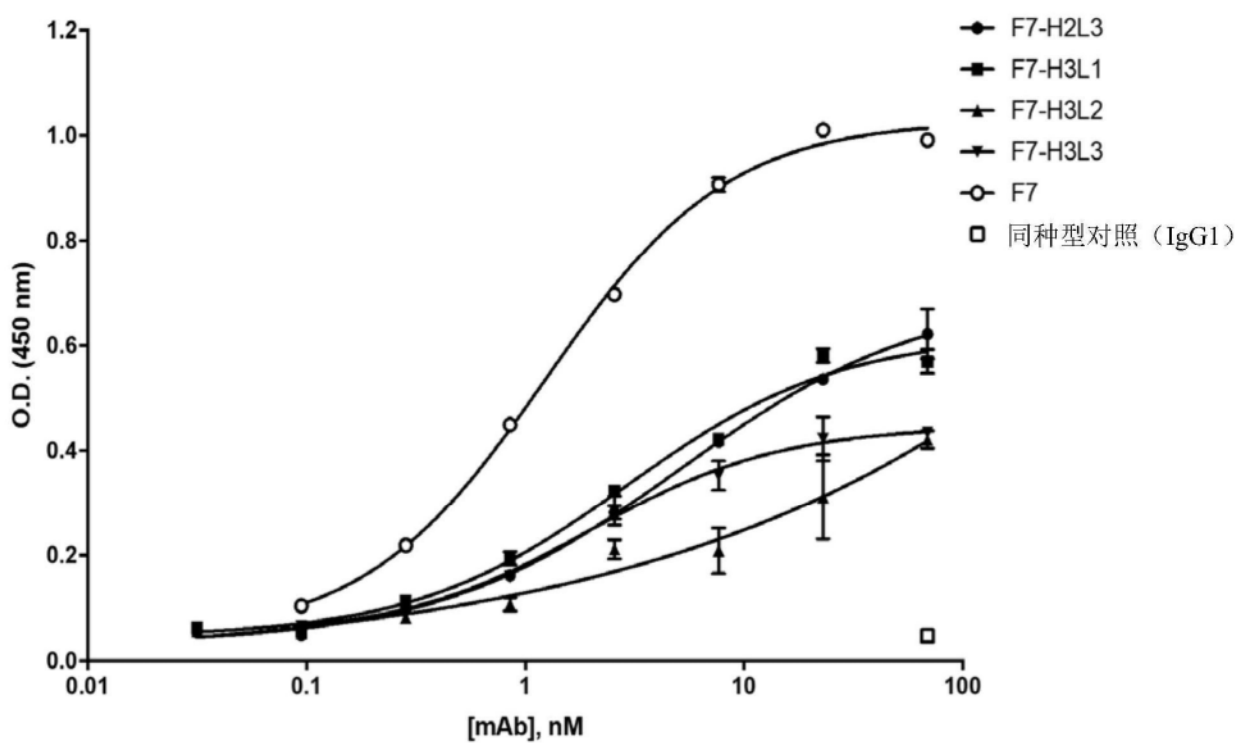


图1H

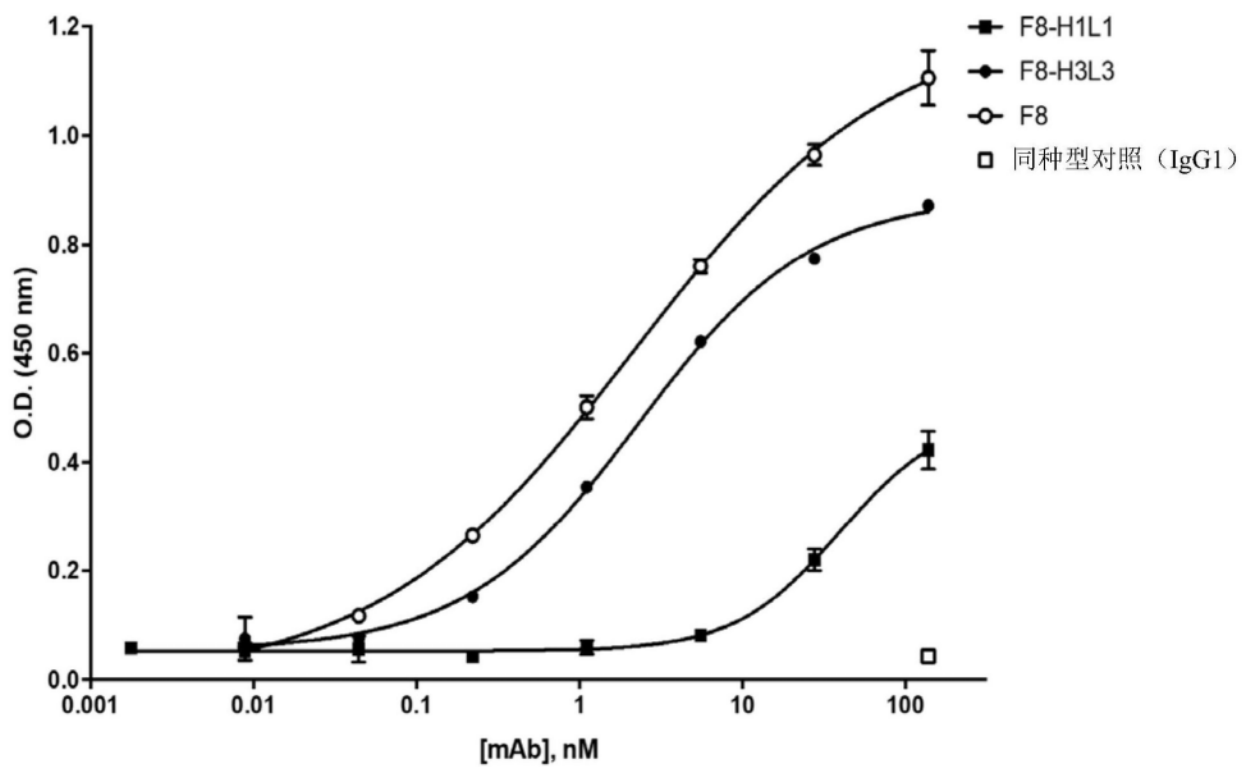


图1I

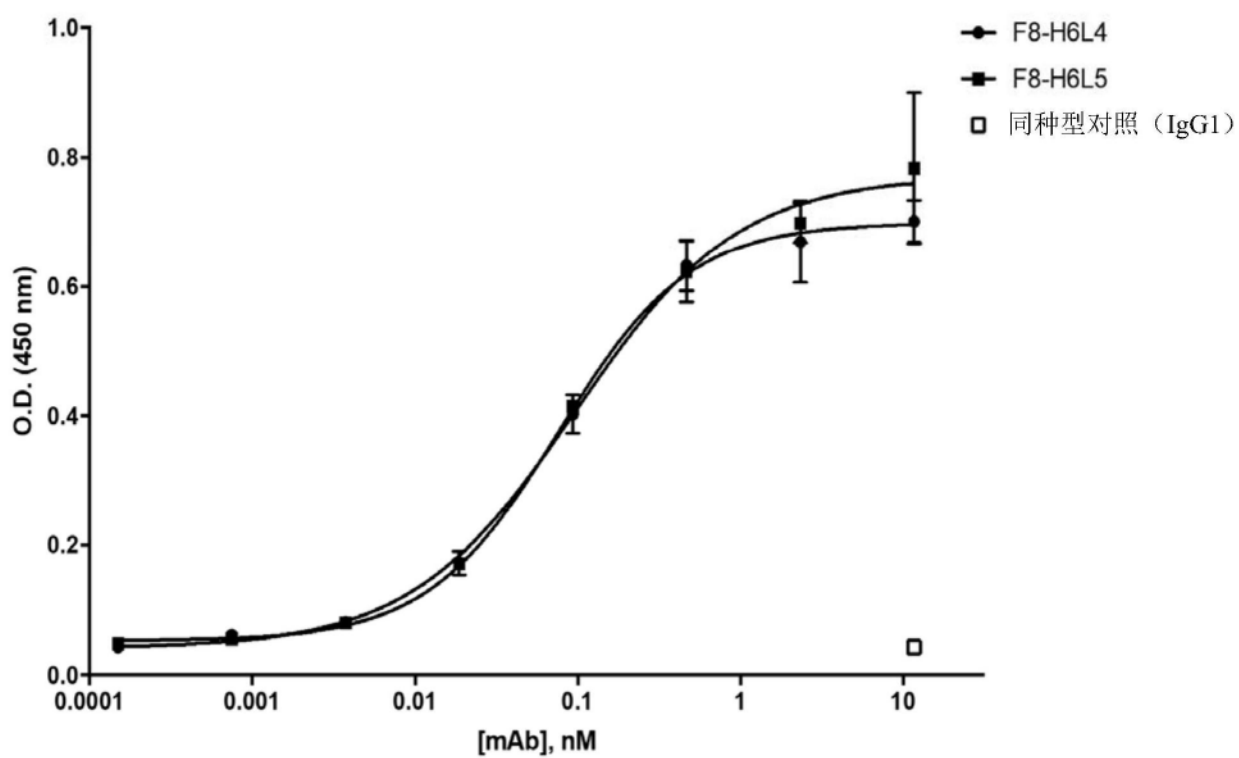


图1J

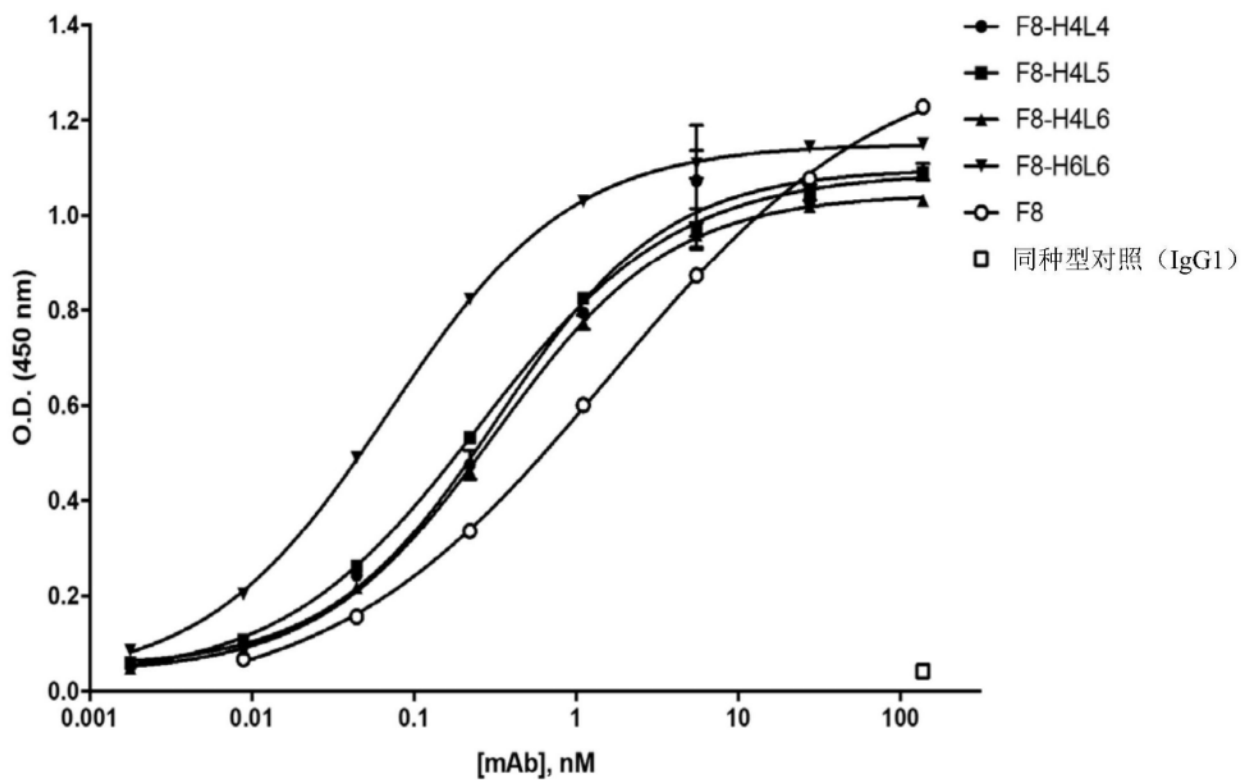


图1K

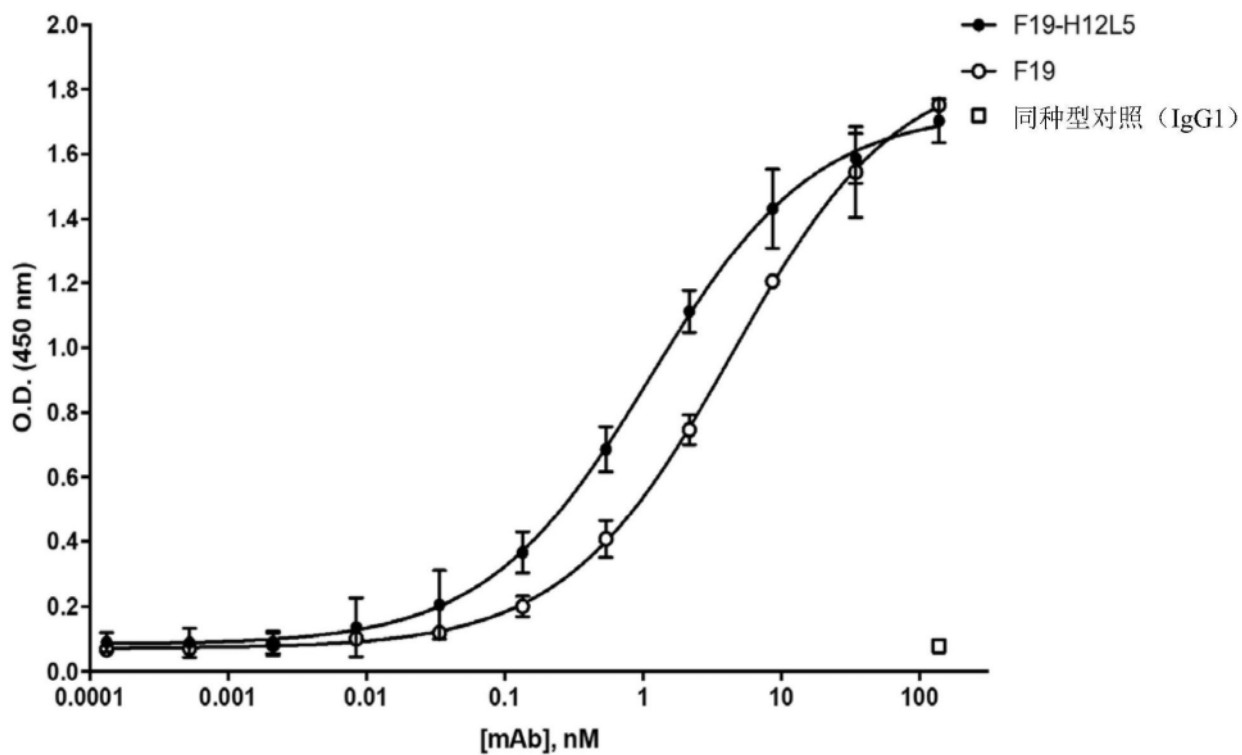


图1L

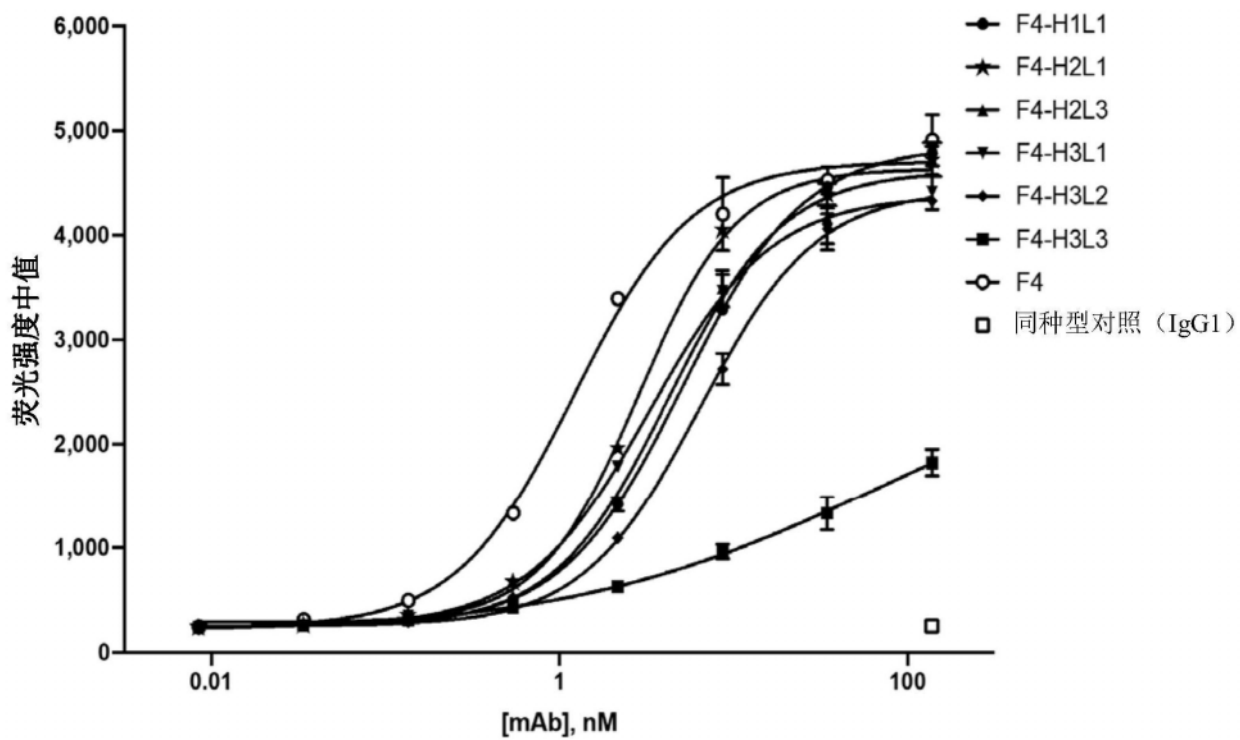


图2A

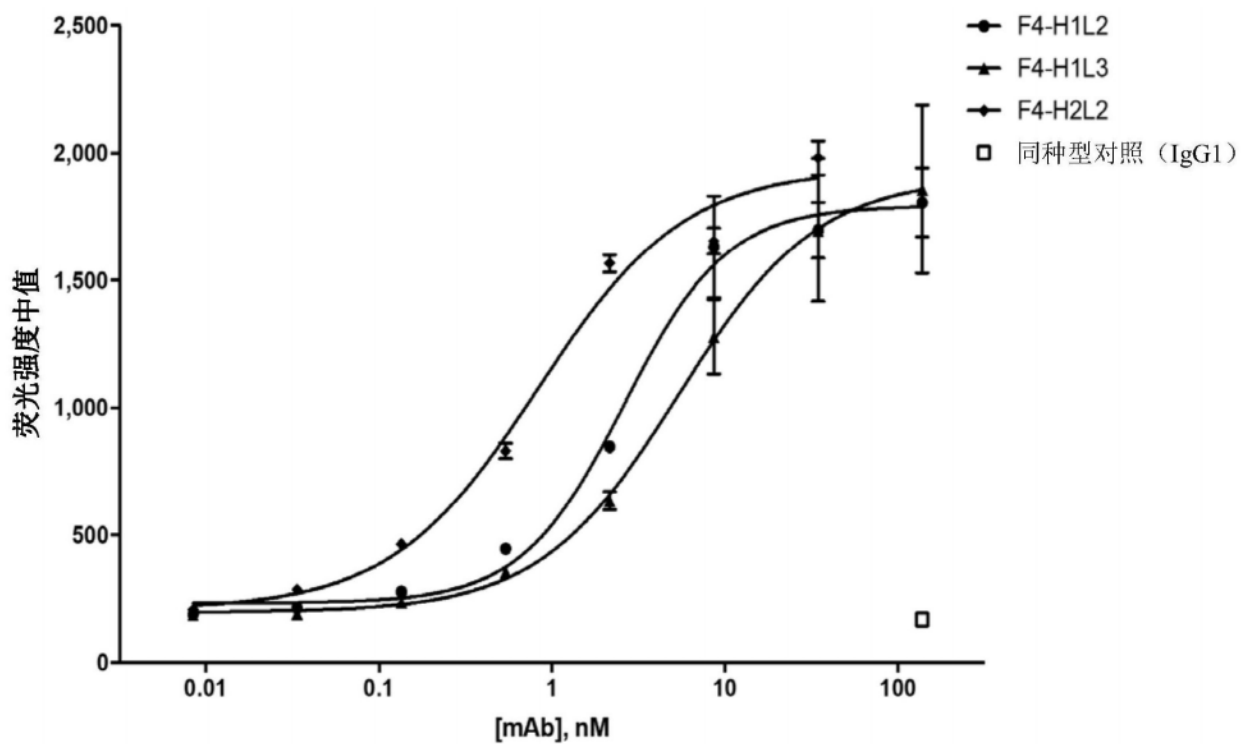


图2B

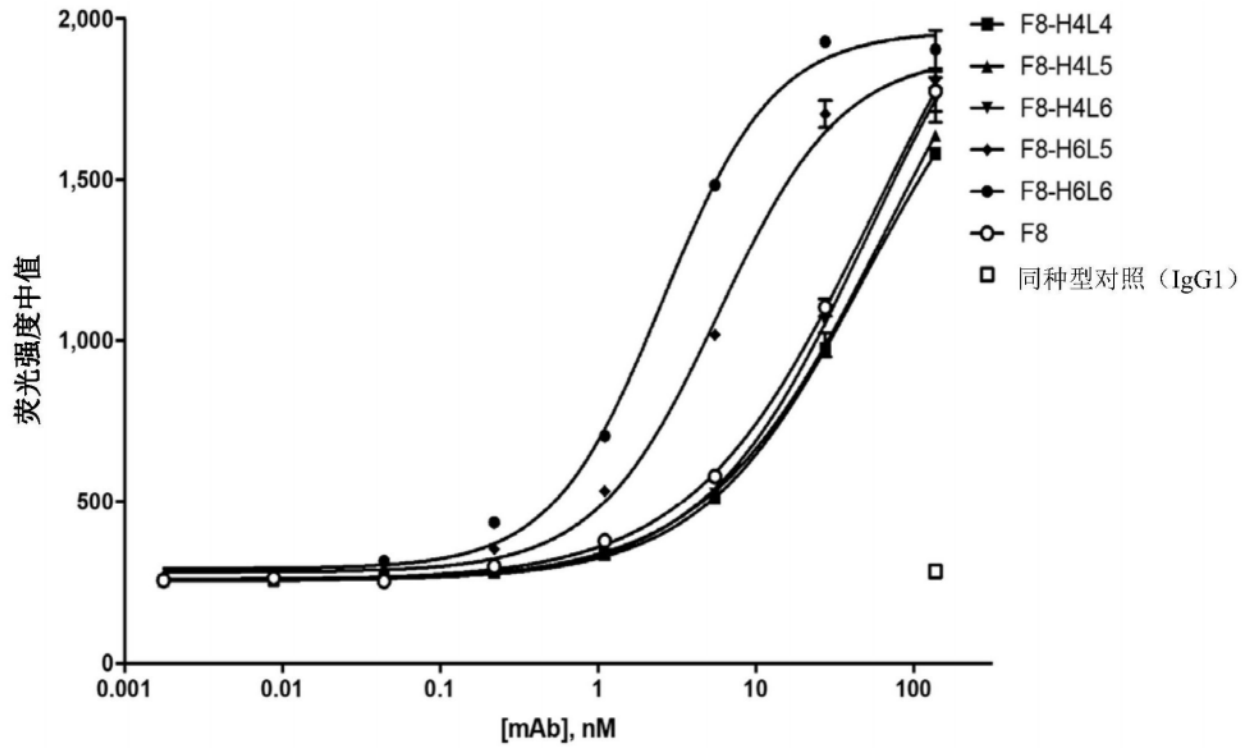


图2C

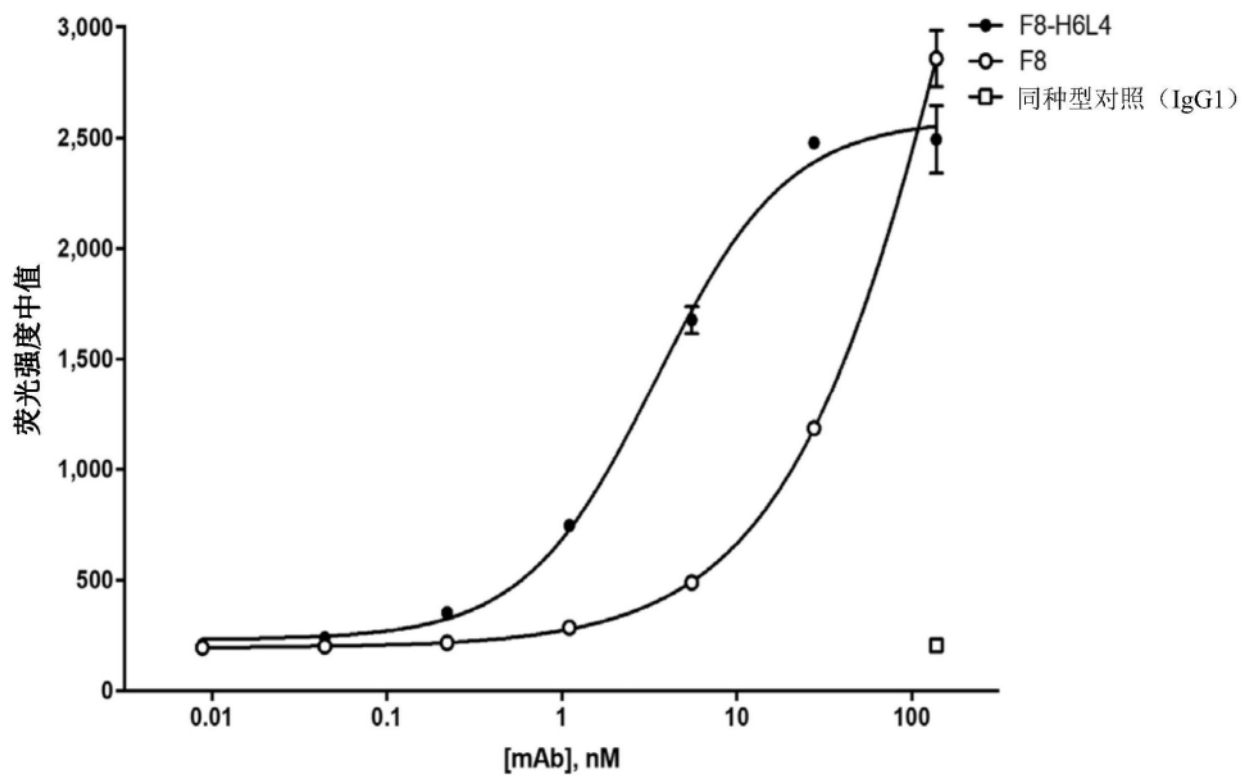


图2D

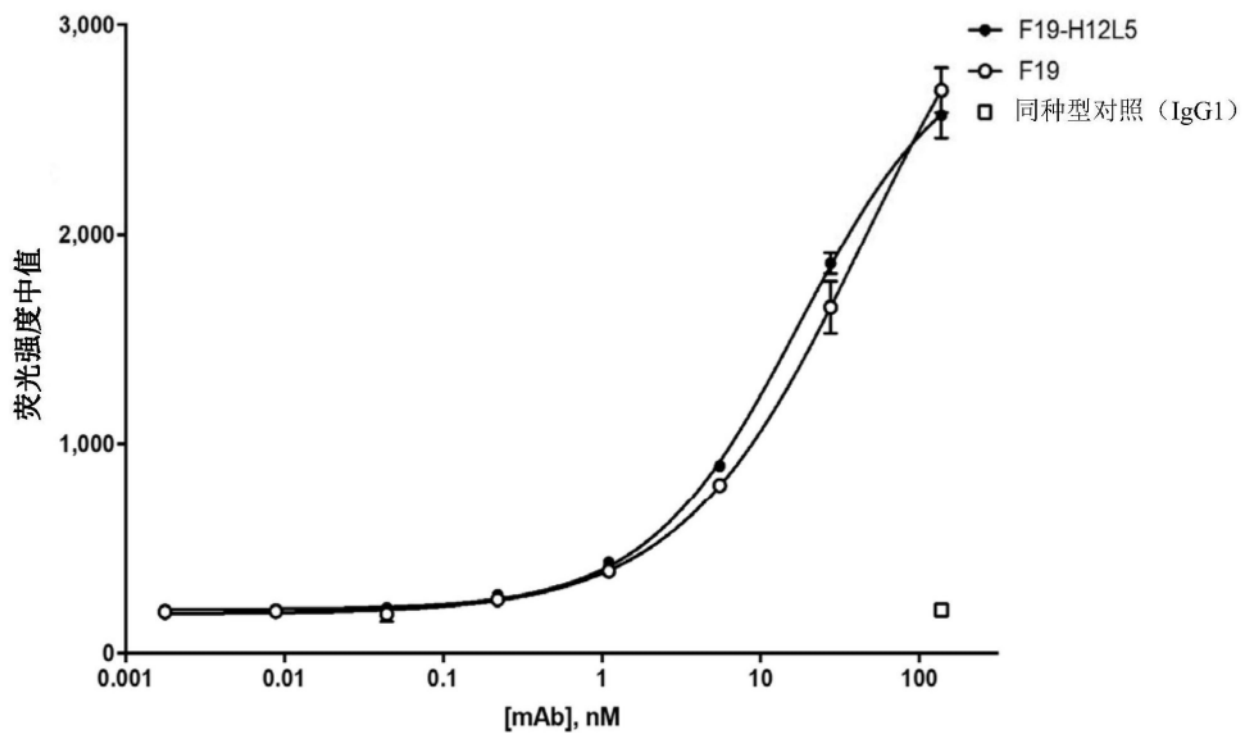


图2E

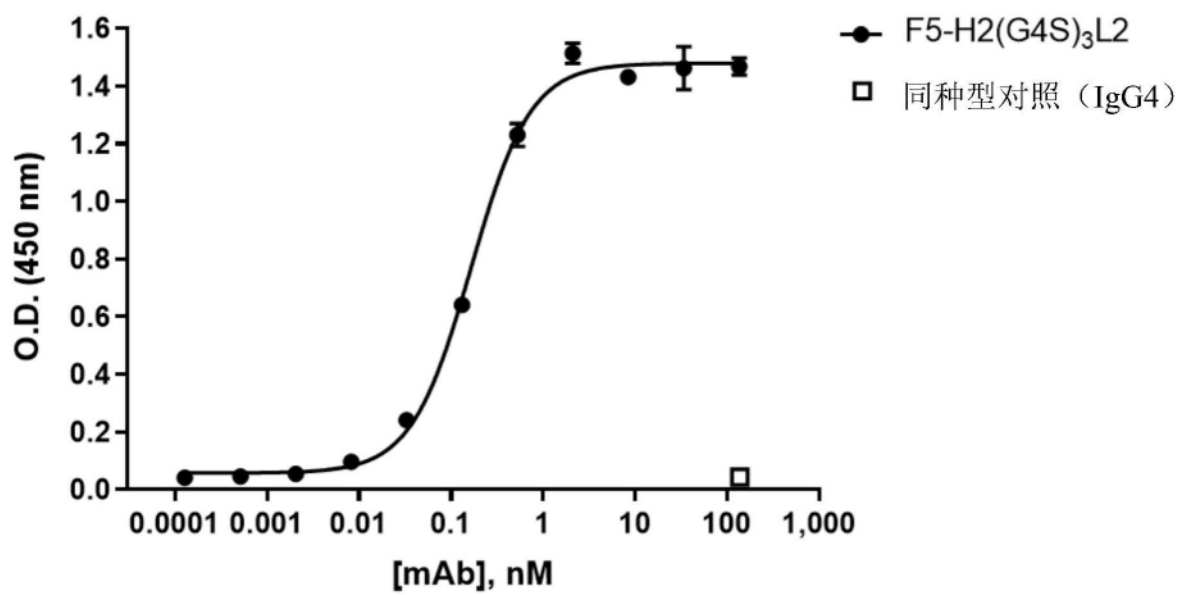


图3A

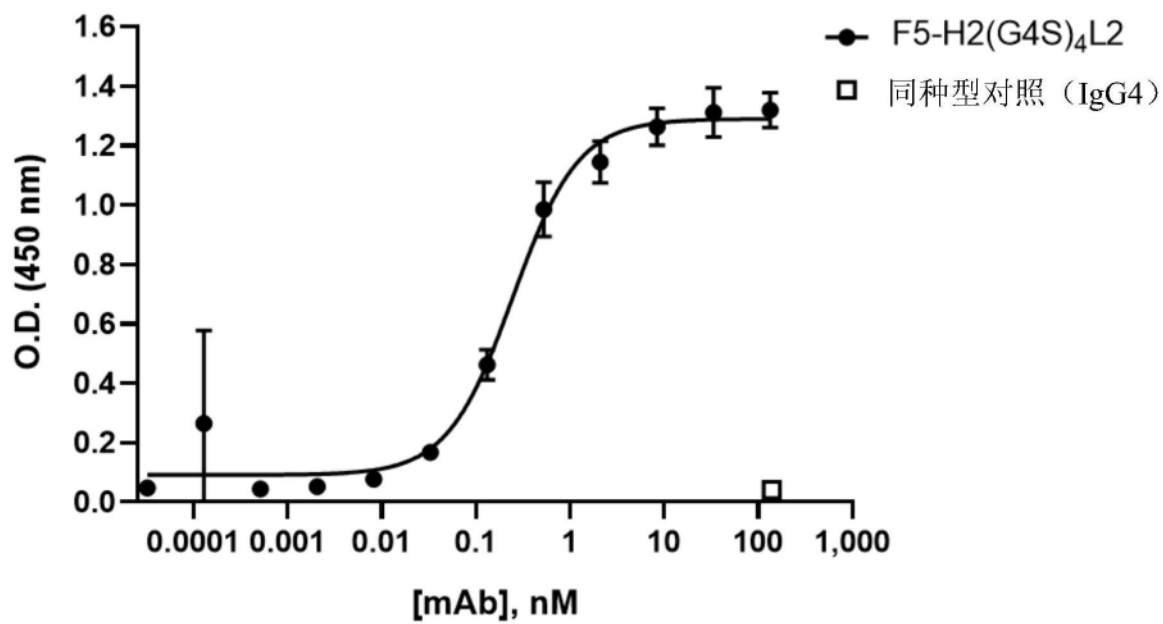


图3B

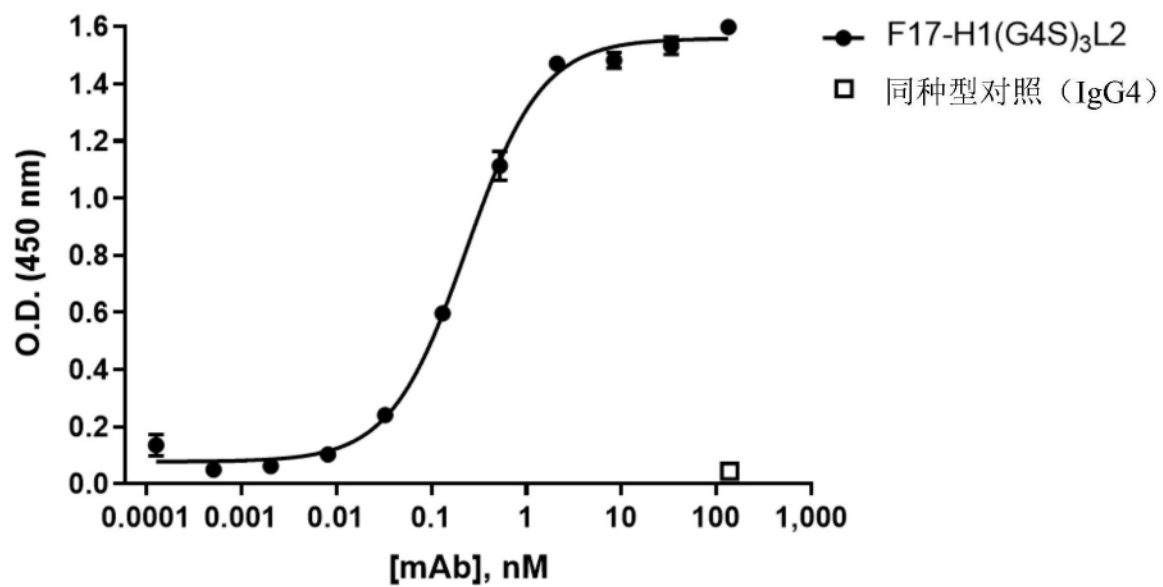


图3C

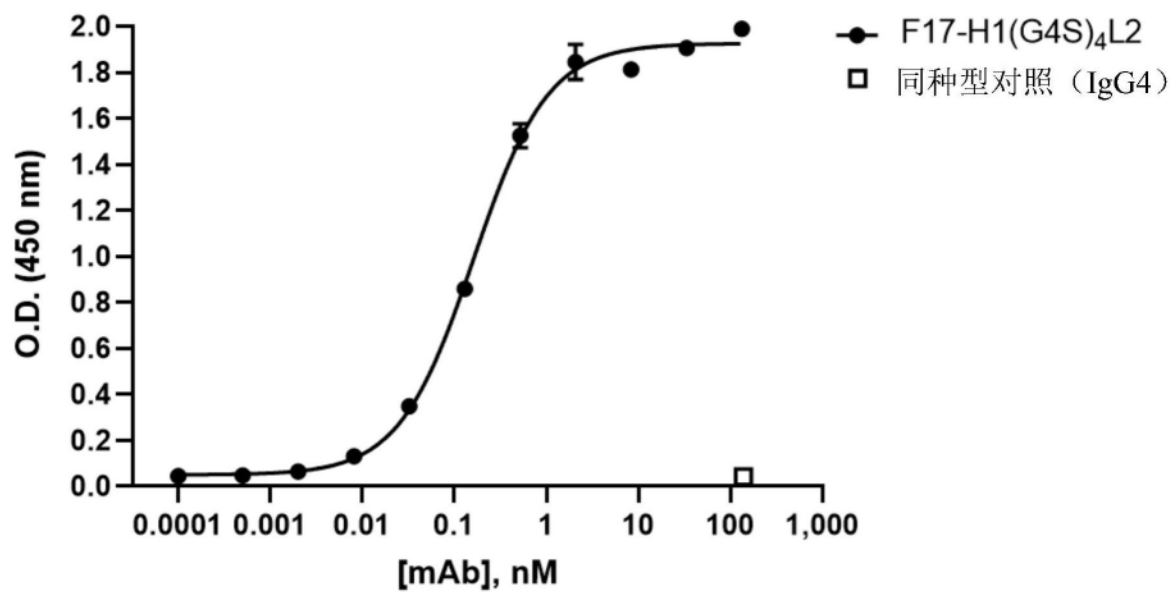


图3D

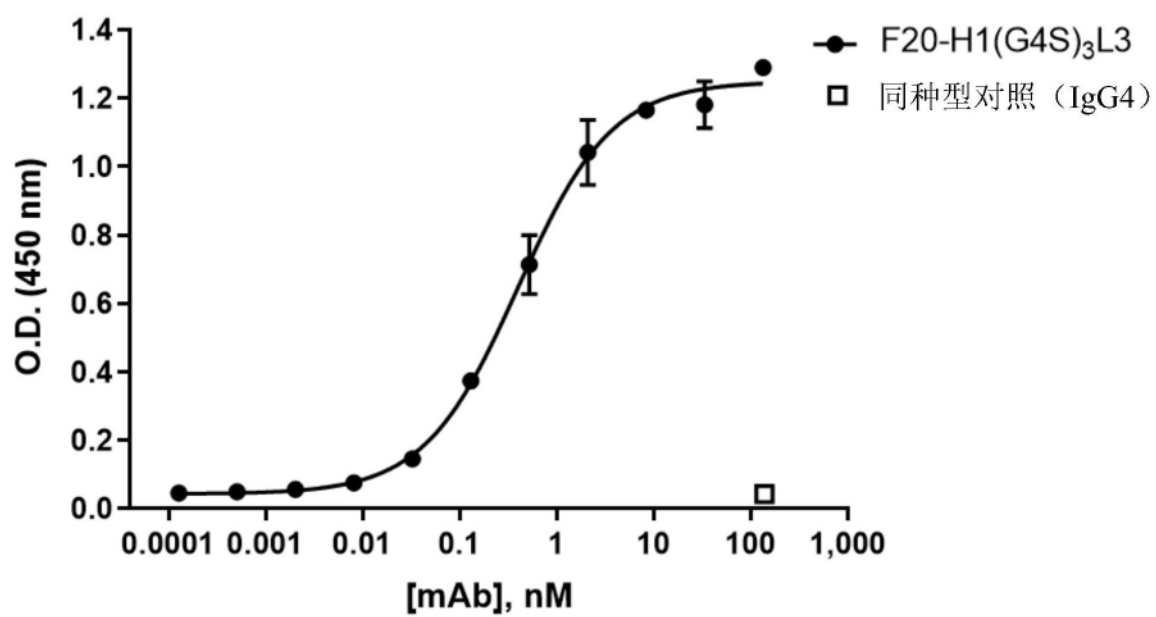


图3E

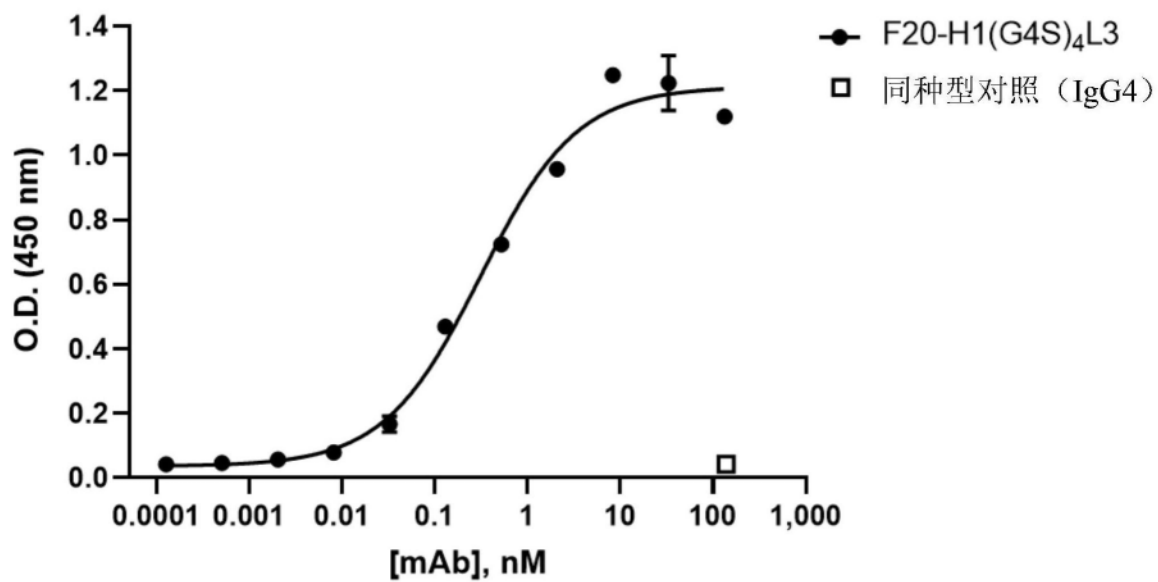


图3F

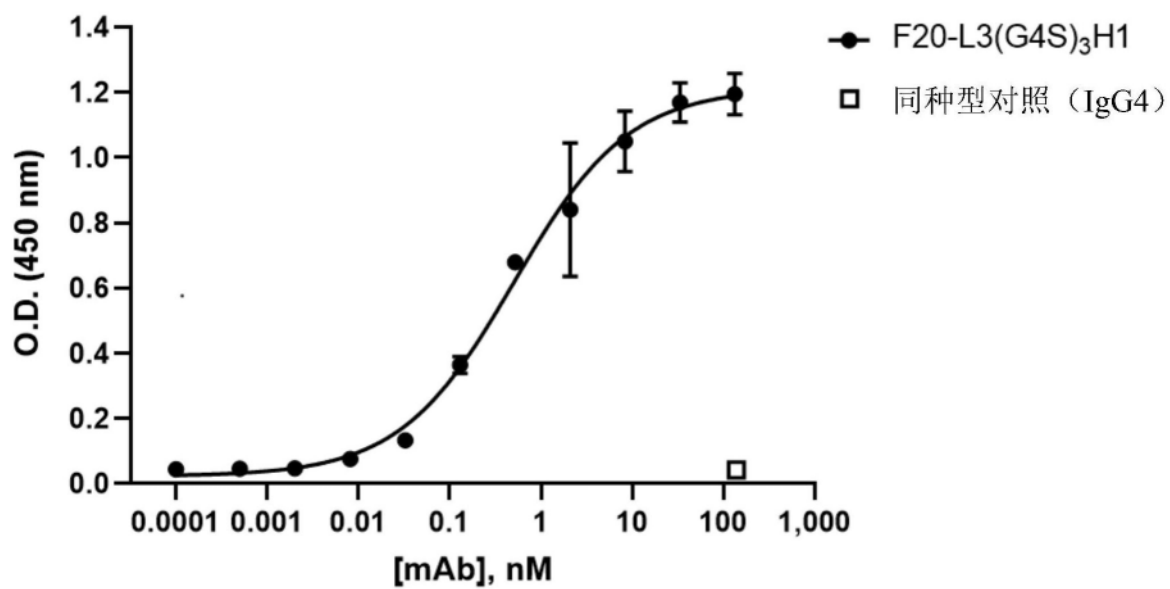


图3G

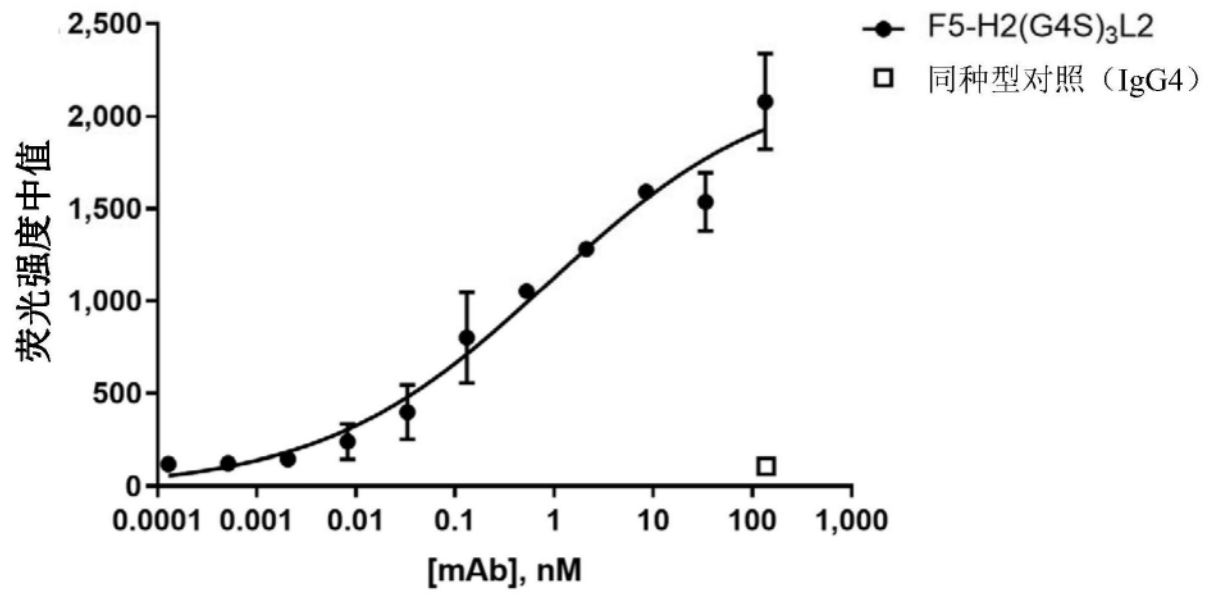


图4A

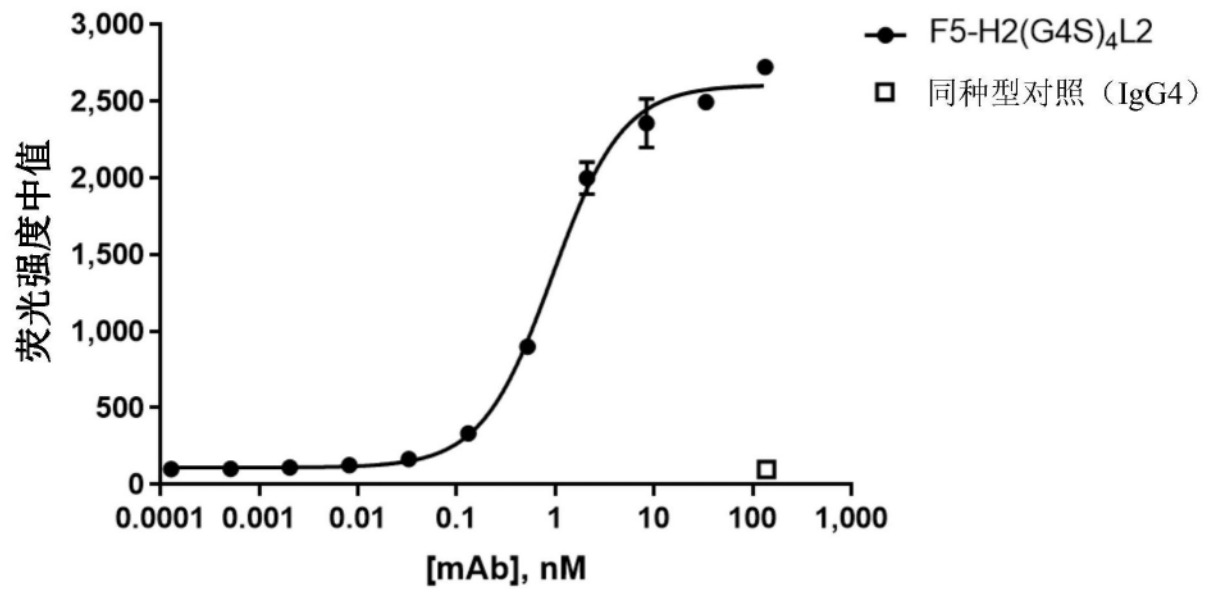


图4B

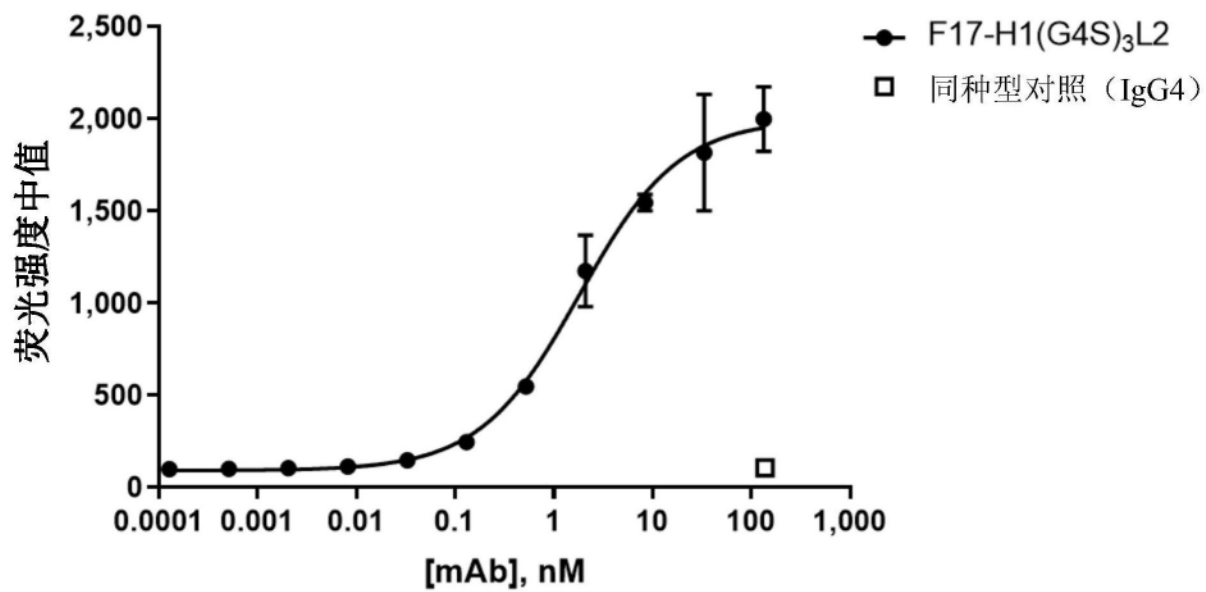


图4C

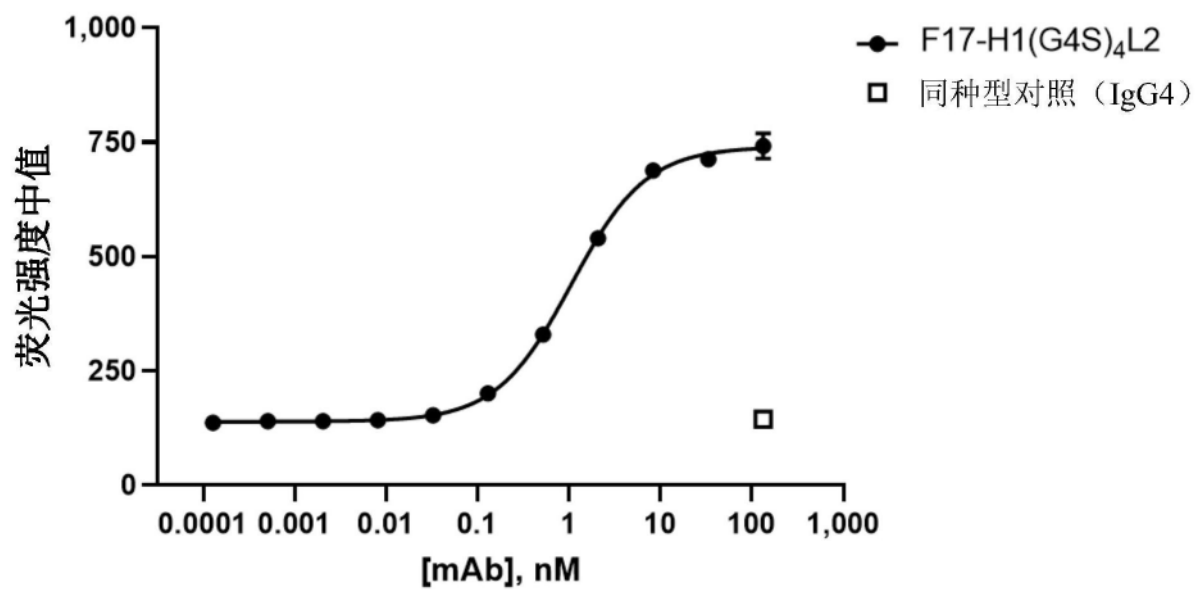


图4D

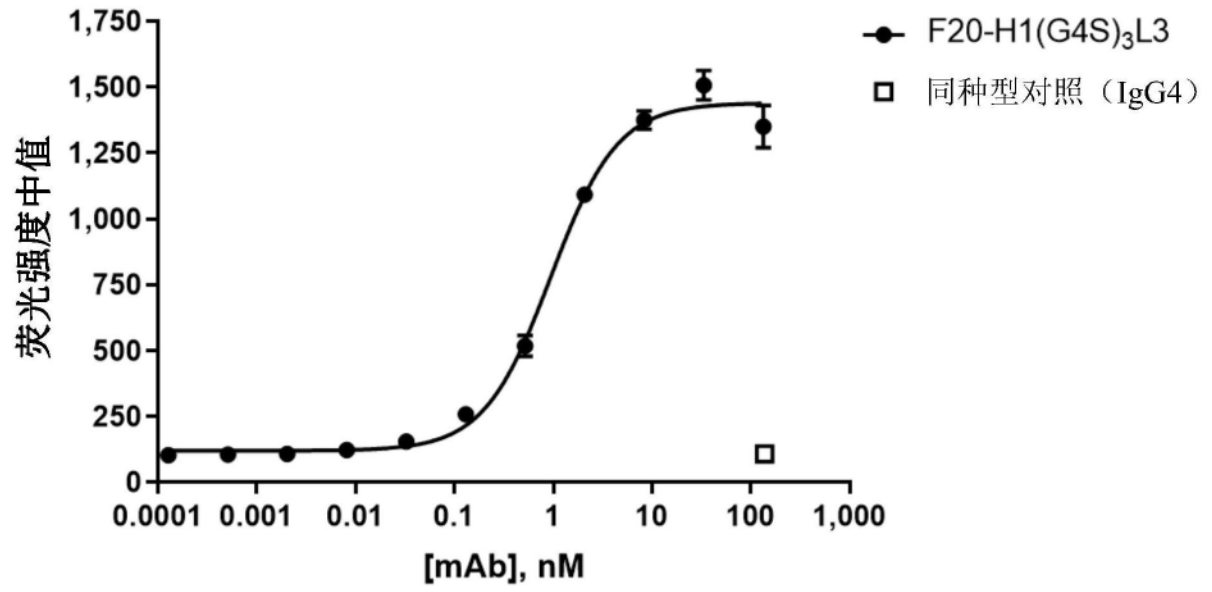


图4E

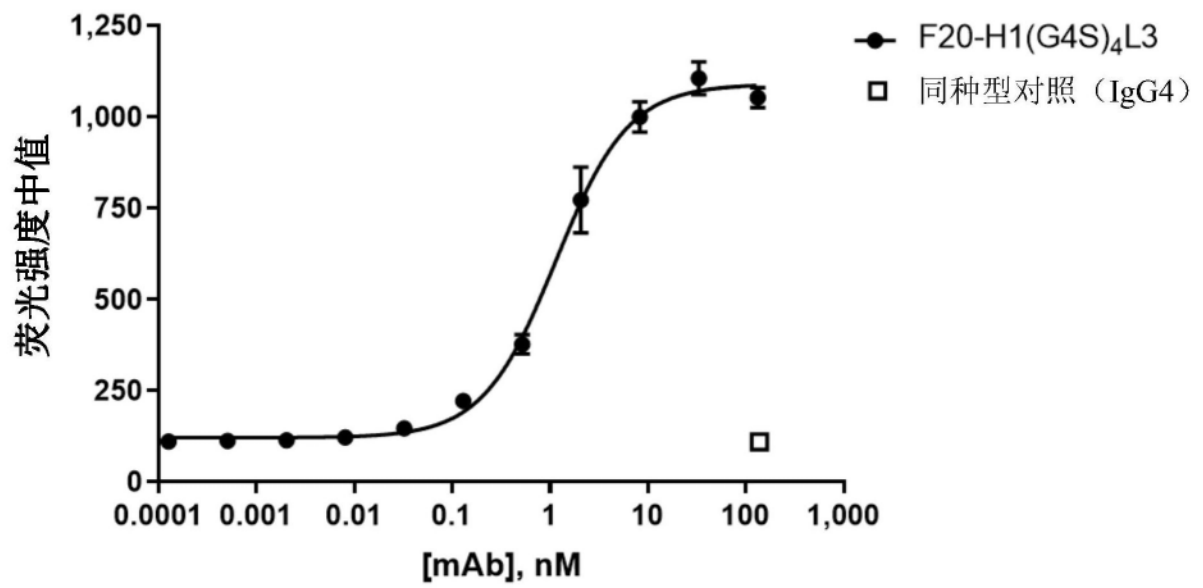


图4F

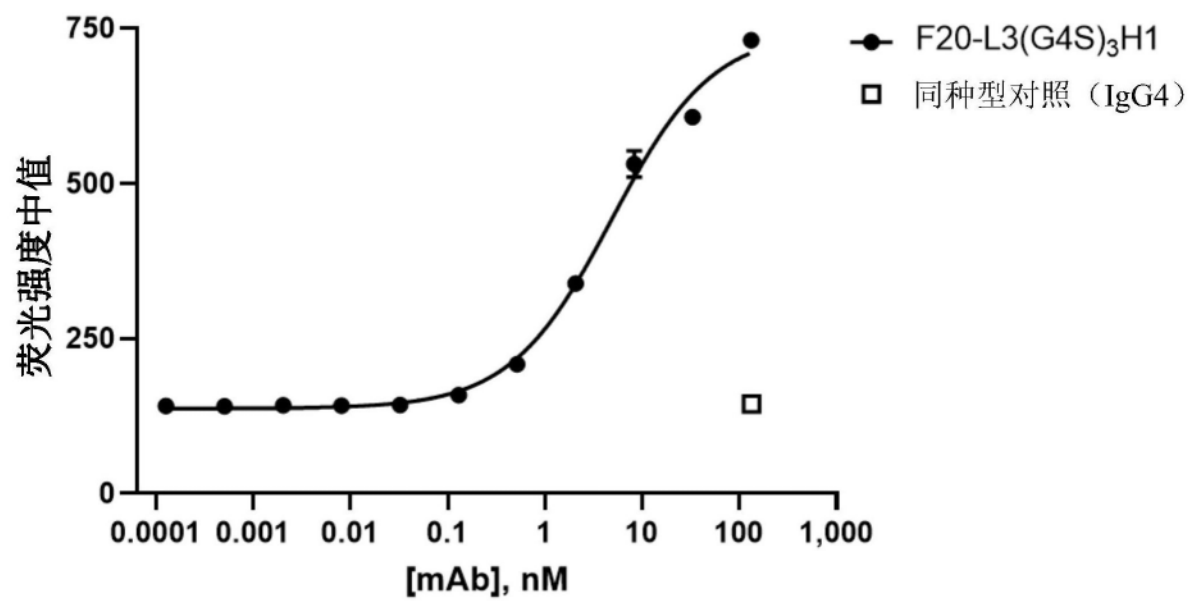


图4G