(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월14일
(11) 등록번호 10-2148866
(24) 등록일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 7/06* (2006.01) *A61K 35/17* (2014.01)
*A61P 35/00* (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
*C12N 5/0783* (2010.01) *C12N 5/0784* (2010.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 7/06* (2013.01)
*A61K 35/17* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0093946
(22) 출원일자 2018년08월10일
심사청구일자 2018년08월10일
(65) 공개번호 10-2019-0017705
(43) 공개일자 2019년02월20일
(30) 우선권주장
1020170101800 2017년08월10일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
British Journal of Cancer. 2004, 90:1034-1040.*
KR1020060129393 A
WO2016203577 A1
JP2005535619 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
**주식회사 굳티셀**
서울특별시 서대문구 연세로 50, 416씨호 (신촌동, 연세대학교공학원)
(72) 발명자
**김정호**
서울특별시 마포구 대흥로 104, 202호 (대흥동)
**김범석**
서울특별시 마포구 동교로12길 21, 206호 (서교동)
**이상규**
서울특별시 강남구 압구정로29길 71, 10동 1004호 (압구정동, 현대아파트)
(74) 대리인
**이재영**

전체 청구항 수 : 총 31 항 심사관 : 이현지

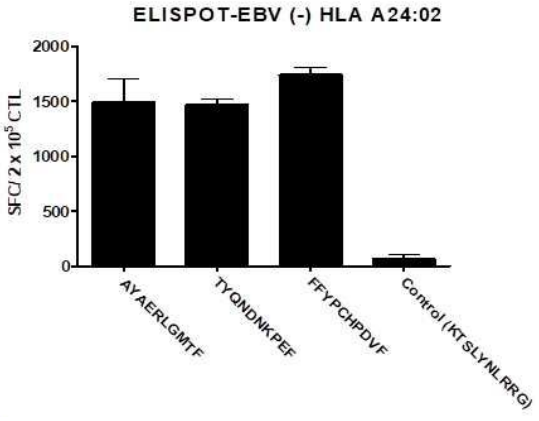
(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 T 세포의 활성화 방법**

## (57) 요 약

서열번호 1 내지 214 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 네오-에피토프(neo-epitope), 상기 네오-에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 및 상기 항원 제시 세포에 의해 암 치료를 위한 T 세포를 활성화하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 즉 수지상 세포를 통해 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 빠르고 효과적으로 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

*대 표 도* - 도1



(52) CPC특허분류
***A61P 35/00*** (2018.01)
***C07K 16/28*** (2013.01)
***C12N 5/0636*** (2013.01)
***C12N 5/0639*** (2013.01)
*C07K 2319/00* (2013.01)
*C12N 2501/22* (2013.01)
*C12N 2501/2302* (2013.01)
*C12N 2501/2304* (2013.01)
*C12N 2501/2307* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

서열번호 32, 41, 42, 45, 48, 49, 122, 123, 173, 174, 213 및 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 음성 암 특이적 네오-에피토프(neo-epitope).

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 암 특이적 네오-에피토프는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, β2-마이크로글로불린, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자좌 중 적어도 하나와 결합 친화도(binding affinity)를 나타내는 것인, 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 암 특이적 네오-에피토프는 HLA-A*2402 및 HLA-A*A0201 중 적어도 하나와 결합 친화도(binding affinity)를 나타내는 것인, 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프.

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 암은 서열번호 32, 41, 42, 45, 48, 49, 122, 123, 173, 174, 213 및 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프를 발현하는 것인, 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프.

### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 암은 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종인, 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프.

### 청구항 7

제1항 내지 제3항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항의 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프를 코딩하는 핵산 분자.

### 청구항 8

제7항의 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터.

### 청구항 9

제8항의 발현 벡터가 형질 감염된 숙주 세포.

**청구항 10**

서열번호 32, 41, 42, 45, 48, 49, 122, 123, 173, 174, 213 및 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프를 포함하는, 암의 예방 또는 치료를 위한 T 세포의 활성화용 약학 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제10항에 있어서,

상기 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포, γδ T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, T 세포의 활성화용 약학 조성물.

**청구항 13**

서열번호 32, 41, 42, 45, 48, 49, 122, 123, 173, 174, 213 및 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프가 로딩(loading)된 항원 제시 세포로서,

상기 항원 제시 세포는 개체로부터 분리된 것인, 항원 제시 세포.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함하는, 항원 제시 세포.

**청구항 15**

제13항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 T 세포의 증식 또는 분화를 촉진하는, 항원 제시 세포.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

서열번호 32, 41, 42, 45, 48, 49, 122, 123, 173, 174, 213 및 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(Antigen presenting cells)를 제조하는 방법으로서,

상기 항원 제시 세포는 개체로부터 분리된 것인, 항원 제시 세포를 제조하는 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함하는, 방법.

**청구항 20**

제18항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 목적하는 개체의 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어진 것인, 방법.

**청구항 21**

제18항에 있어서,

상기 로딩은 상기 항원 제시 세포를 상기 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프와 접촉시켜 수행되는, 방법.

**청구항 22**

제18항에 있어서,

상기 로딩은 상기 항원 제시 세포로 상기 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프를 펄싱(pulsing)하여 수행되는, 방법.

**청구항 23**

제18항에 있어서,

상기 로딩은 상기 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프를 코딩하는 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터를 상기 항원 제시 세포에 뉴클레오펙션(nucleofection)시켜 수행되는, 방법.

**청구항 24**

제18항에 있어서,

상기 로딩은 상기 엡스타인-바 바이러스 음성 암 특이적 네오-에피토프; 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질를 사용하여 수행되는, 방법.

**청구항 25**

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포로서,

상기 T 세포는 개체로부터 분리된 것인, 활성화된 T 세포.

**청구항 26**

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포에 의해 T 세포를 활성화하는 방법으로서,

상기 T 세포는 개체로부터 분리된 것인, T 세포를 활성화하는 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서,

상기 방법은 상기 T 세포를 상기 항원 제시 세포와 공동 배양(co-culture)하여 수행되는, 방법.

**청구항 28**

제26항에 있어서,

상기 T 세포는 목적하는 개체의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어진 것인, 방법.

**청구항 29**

제26항에 있어서,

상기 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포, γδ T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 방법.

**청구항 30**

제27항에 있어서,

상기 공동 배양 시 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-15(IL-15), 인터루킨-21(IL-21) 또는 이들의 조합을 첨가하며 수행되는, 방법.

**청구항 31**

제27항에 있어서,

상기 공동 배양 시 사이토카인 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하며 수행되는, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

상기 사이토카인은 인터페론-γ(IFN-γ), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-12(IL-12), IL-18, 종양 괴사 인자(TNF) 또는 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GMCSF)인, 방법.

**청구항 33**

제27항에 있어서,

상기 공동 배양 시 CD27, CXCR3 또는 CD62L의 리간드; 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하며 수행되는, 방법.

**청구항 34**

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포를 유효 성분으로 포함하는 엡스타인-바 바이러스 음성 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

제25항의 활성화된 T 세포를 유효 성분으로 포함하는 엡스타인-바 바이러스 음성 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 37**

삭제

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 암 특이적 네오-에피토프(neo-epitope), 상기 네오-에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 및 상기 항원 제시 세포에 의해 암 치료를 위한 T 세포를 활성화하는 방법에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 위암의 발병은 전세계적으로, 특히 아시아에서 높은 발병률을 나타내는 악성 종양으로 알려져 있다. 위암의 발병 원인으로는 여러 가지가 알려져 왔지만 대표적으로 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV)의 감염으로 인해 나타나는 EBV-연관성 위암과 위장 세포의 유전자 변이의 축적에 의해 발생하는 위암 세포 항원-연관성 위암으로 분류할 수 있다. 현재 위암에 대한 치료책은 오랜 시간 동안 암 조직의 절개 수술이 가장 효과적으로 알려져 왔으며, 화학적 요법 및 방사선 치료 또한 행해지고 있지만 위암을 초기에 발견하지 못하였을 때는 완치가 힘든 질병으로 나타나고 있다. 또한 여러 가지 생물학적 제재 (항체, small molecule)를 통해 임상 시험을 진행해오고 있지만, 아직 좋은 임상적 효과를 보이는 치료제는 나타나지 않고 있다.

[0003] 최근 환자 유래 자가 T 세포를 이용한 암세포 특이적 타겟 치료 방법이 여러 기관에서 연구가 되어왔고, 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor; CAR) T 세포를 이용한 림프종에 대해 여러 기관에서 임상 시험을 진행한 결과 좋은 임상적 효과와 낮은 부작용으로 항암 치료에 새로운 분야로써 각광을 받아 왔다.

[0004] 환자 유래 T 세포를 이용하게 되면 세포 치료제의 가장 큰 부작용인 면역 반응의 유도가 적으며, 공여자의 HLA 타입에 대한 제한이 사라지므로, 효과적이고 부작용이 없는 치료제로 알려져 왔다. 현재까지 항암 치료 분야에서 가장 많이 사용되고 있는 세포 치료제의 종류로는 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, NK 세포, 수지상 세포, CAR T 세포로 알려져 있다. NK 세포의 경우 세포 사멸 효능을 가지고 있지만 항원 특이성이 없기 때문에 여러 가지 부작용을 지니며, 수지상 세포의 경우에는 직접적으로 세포를 사멸하는 기능이 없는 반면 환자 체내의 T 세포에 항원 특이성을 전달하여 높은 효율로 T 세포의 암세포 특이성을 부여할 수 있는 백신 개념의 치료제이다. 또한 CD4+ T 세포는 항원 특이성을 통해 다른 세포에 대해 도움을 주는 역할을 가지고 있으며, CD8+ T 세포의 경우 항원 특이성 및 세포 사멸 효과가 가장 좋은 세포로 알려져 있다.

[0005] 하지만 현재까지 사용되거나 개발되고 있는 세포 치료제는 대부분 한계점을 지니고 있어 임상적인 효과가 나타나지 않고 있는 실정이다. 그 한계점을 살펴본다면, 암세포는 인체 내 면역반응을 억제하는 물질을 스스로 분비하거나 암세포에 대한 항체 생성에 필수적인 항원을 제시하지 못하기 때문에 적절한 면역반응을 일으키지 못하게 만든다.

[0006] 한편, 수지상 세포는 인체의 외부로부터 들어오거나 내부에서 발생하는 항원들을 감지하는 감시자의 역할을 수행할 뿐 아니라, 이렇게 인지하고 흡수한 항원을 가지고 면역 기관 (secondary lymphoid organ)으로 신속히 이동하여 항원과 반응하는 T 세포를 포함한 면역 세포들에게 항원을 제시하는 전문적인 항원제시 세포의 역할을 수행한다. 수지상 세포를 이용한 항암 면역 치료 백신의 경우 여러 가지 방법을 통해 개발되어 왔으며, 크게 생체 외에서 발생한(ex vivo generated) 수지상 세포 백신과 생체 내 (in vivo) 수지상 세포 백신으로 나눌 수 있다. 생체 내 수지상 세포 백신의 경우 체내에 존재하는 수지상 세포에 항원을 직접적으로 전달하는 방식이다. 또한 생체 외에서 발생한 수지상 세포 백신 방법의 경우 환자의 PBMC로부터 수지상 세포를 분리하여 분리된 수지상 세포에 제시할 항원을 전달하고, 이를 통해 수지상 세포가 활성화된 뒤 다시 환자에게 주입하여 주입된 수지상 세포로부터 T 세포로의 항원이 전달되게 하는 방법이다. 이 방식의 경우에는 생체 외에서 수지상 세포 배양 방법 및 항원 전달 방식이 중요하며, 현재 사용되는 항원 제시 방법으로는 제시할 항원의 DNA를 바이러스나 뉴클레오펙션(nucleofection)을 이용하여 형질 전환(transfection) 시켜주거나 수지상 세포를 타겟하는 항체에 항원을 결합시켜 수지상 세포를 타겟으로 하는 항원 전달이 사용되고 있다.

[0007] 현재 수지상 세포 백신의 가장 큰 문제점으로는 체내의 극심한 만성 염증 현상, 바르부르크 효과(Warburg effect), 면역억제 사이토카인, 면역억제 T 세포 및 수지상 세포 등이 존재하는 암 미세환경 속에서 효과적인 항암 면역세포의 활성화가 매우 어렵게 여겨지고 있다는 점이다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0008] 본 발명의 일 목적은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 음성 암 특이적 네오-에피토프(neoepitope)와 이를 포함하는 T 세포 활성화용 조성물을 제공하고자 한다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 네오-에피토프 에피토프가 로딩된 것으로, 암 치료를 위한 T 세포를 활성화시킬 수 있는 항원 제시 세포를 제공하고자 한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 네오-에피토프 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포를 제공하고자 한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 암 치료를 위하여 T 세포를 활성화하는 방법을 제공하고자 한다.

[0012] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### *과제의 해결 수단*

[0013] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)에 관한 것이다.

[0014] 본 발명에서 상기 "암 특이적 에피토프"는 암 세포에만 존재하고 정상 세포에는 존재하지 않는 돌연변이 단백질

항원으로부터 유래된 것이다. 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프는 T 세포 수용체에 의해 인식되는 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 것으로, 바람직하게는 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 음성 암에서 암 유전자들의 변이로 인해 나타나는 자가 암 항원의 네오-에피토프(neo-epitope)일 수 있다.

[0015] 본 발명에서 상기 "네오-에피토프(neo-epitope)"는 정상적인 비암 세포 또는 생식세포와 같은 레퍼런스에서는 존재하지 않지만 암 세포에서는 발견되는 에피토프를 가리킨다. 여기에는 특히, 정상적인 비암 세포 또는 생식세포에서는 대응하는 에피토프가 발견되지만, 암 세포에서의 1 이상의 돌연변이로 인해, 에피토프의 서열이 변화되어 네오-에피토프가 야기되는 상황도 포함된다. 네오-에피토프와 관련하여, 네오-에피토프는 고유하고 종양 특이적 항원을 생성하는 종양 세포에서 무작위 돌연변이를 발현하는 것으로 볼 수 있다. 따라서, 다른 관점에서 볼 때, 네오-에피토프는 침묵 및 다른 비-연관 돌연변이를 제거시키는 제1 내용 필터로서 작용할 수 있는 돌연변이의 유형(예컨대 결실, 삽입, 전환, 전이, 전좌) 및 영향(예컨대 넌센스(non-sense), 미스센스, 프레임 이동 등)을 고려하여 동정할 수 있다. 또한, 네오-에피토프 서열은 비교적 짧은 길이(예컨대 7 내지 11mer)의 서열 신장으로 정의될 수 있으며, 여기서 이러한 신장은 아미노산 서열의 변화(들)를 포함할 것이라는 것을 이해해야 한다. 가장 전형적으로, 변화된 아미노산은 중앙 아미노산 위치 또는 그 근처에 있을 것이다. 예를 들어, 전형적인 네오-에피토프는 A4-N-A4, 또는 A3-N-A5, 또는 A2-N-A7, 또는 A5-N-A3, 또는 A7-N-A2의 구조를 가질 수 있으며, 여기서 A는 단백질생성 아미노산이고 N은 변화된 아미노산(야생형 또는 매칭된 정상군에 대해)이다. 예를 들어, 본원에서 고려되는 네오-에피토프 서열은 비교적 짧은 길이(예컨대 5 내지 30mer, 보다 전형적으로 7 내지 11mer 또는 12 내지 25mer)의 서열 신장을 포함하며, 여기서 이러한 신장은 아미노산 서열의 변화(들)를 포함한다. 따라서, 단일 아미노산 변화가, 변화된 아미노산의 위치에 따라, 변화된 아미노산을 포함하는 다수의 네오-에피토프 서열에 제시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 유리하게는, 이러한 서열 가변성은 네오-에피토프의 다중 선택을 가능하게 하여 하나 이상의 바람직한 형질(예컨대 환자 HLA-유형에 대한 가장 높은 친화도, 가장 높은 구조적 안정성 등)을 기초로 선택될 수 있는 잠재적으로 유용한 표적의 수를 증가시킨다. 가장 전형적으로, 이러한 네오-에피토프는 2 내지 50개의 아미노산, 보다 전형적으로는 5 내지 30개의 아미노산, 가장 전형적으로는 9 내지 15개의 아미노산의 길이를 갖도록 계산되며, 변화된 아미노산은 바람직하게는 중앙에 위치하거나 그렇지 않으면 MHC와의 결합을 향상시키는 방식으로 위치한다. 예를 들어, 에피토프가 MHC-I 복합체에 의해 제공되는 경우, 전형적인 네오-에피토프 길이는 약 8 내지 11개의 아미노산이고, MHC-II 복합체를 통해 제시된 전형적인 네오-에피토프 길이는 약 13 내지 17개의 아미노산을 가질 것이다. 쉽게 이해되는 바와 같이, 네오-에피토프에서의 변화된 아미노산의 위치는 중심이 아니기 때문에, 실제 펩타이드 서열 및 네오-에피토프의 실제 위상은 상당히 다를 수 있다

[0016] 본 발명에서 상기 네오-에피토프로는, 인간의 혈액으로부터 추출된 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포(memory T cells)가 효능을 가질 수 있도록, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, β2-마이크로글로불린, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자좌 중 적어도 하나와 결합 친화도(binding affinity)를 나타낼 수 있고, 그 중에서도 한국인이 가장 많이 발현하고 있는 HLA 타입으로, 예를 들면, HLA-A*2402, HLA-A*A0201, HLA-A*3303, HLA-A*1101, HLA-A*0206, HLA-A*3101, HLA-B*5101, HLA-B*4403, HLA-B*5401, HLA-B*5801 및 HLA-B*3501 중 적어도 하나, 바람직하게는 HLA-A*2402 또는 HLA-A*A0201와 높은 결합 친화도를 나타내는 것일 수 있다.

[0017] 바람직하게는 본 발명에서 상기 네오-에피토프로는 HLA-A*2402에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 것으로, 서열번호 1 내지 49 중 어느 하나로 표시되는 네오-에피토프일 수 있고; 또는 HLA-A*0201에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 것으로, 서열번호 50 내지 214 중 어느 하나로 표시되는 네오-에피토프일 수 있다.

[0018] 단, 본 발명에서 상기 네오-에피토프-HLA 친화도를 측정하는 방법으로는 네오-에피토프가 특정 HLA 대립 형질에 결합하는지를 예측하기 위해 NetMHC 3.4(URL: www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC-3.4/)를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0019] 본 발명에서 상기 "HLA" 또는 "인간 백혈구 항원"은 면역계의 조절의 원인이 되는 세포의 표면 상에서 MHC (주조직 적합성 복합체) 단백질을 암호화하는 인간 유전자를 지칭한다. "HLA-I" 또는 "HLA 클래스 I"은 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G 및 β2-마이크로글로불린 유전자좌를 포함하는 인간 MHC 클래스 I 유전자를 지칭한다. "HLA-II" 또는 "HLA 클래스 II"는 HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자좌를 포함하는 인간 MHC 클래스 II 유전자를 지칭한다.

[0020] 본 발명에서 상기 암으로는 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 음성 암으로, 본 발명의 서열번호

1 내지 214 중 어느 하나로 표시되는 네오-에피토프를 발현하는 암 종이라면 제한없이 포함될 수 있으며, 그 종류를 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있고, 바람직하게는 위암일 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)로, 바람직하게는 서열번호 1 내지 214 중 어느 하나로 표시되는 엡스타인-바 바이러스(EBV) 음성 암 항원의 네오-에피토프(neo-epitope)를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 핵산 분자는 본 발명에서 제공하는 폴리펩티드의 아미노산 서열을 당업자에게 알려진 바와 같이 폴리뉴클레오티드 서열로 번역된 핵산 분자 모두를 포함한다. 그러므로 ORF(open reading frame)에 의한 다양한 폴리뉴클레오티드 서열이 제조될 수 있으며 이 또한 모두 본 발명의 핵산 분자에 포함된다.

[0025] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 상기 단리된 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터를 제공한다.

[0026] 본 발명에서 상기 "벡터"는 어떤 핵산 분자가 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 상기 핵산 분자이다. 벡터의 한 가지 유형은, 추가적인 DNA 세그멘트가 결찰될 수 있는 원형 이중가닥 DNA를 가리키는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스성 벡터로, 추가적인 DNA 세그멘트가 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 어떤 벡터들은 그들이 유입된 숙주세포에서 자율적인 복제를 할 수 있다(예컨대, 박테리아성 벡터는 박테리아성 복제 기원을 갖는 에피솜 포유류 벡터). 기타 벡터(예컨대, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주세포에 유입되면서 숙주세포의 게놈에 통합될 수 있고, 그럼으로써, 숙주 게놈과 함께 복제된다. 뿐만 아니라, 어떤 벡터는 이들이 작동차원에서 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이와 같은 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" 또는 단순히 "발현 벡터"라 명명된다. 일반적으로 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드"와 "벡터"는, 플라스미드가 벡터 중 가장 통상적으로 사용되는 형태이기 때문에, 상호 교환하여 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명에서 상기 발현 벡터의 구체적인 예시로는 상업적으로 널리 사용되는 pCDNA 벡터, F, R1, RP1, Col, pBR322, ToL, Ti 벡터; 코스미드; 람다, 람도이드(lambdoid), M13, Mu, p1 P22, Qμ, T-even, T2, T3, T7 등의 파아지; 식물 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 당업자에게 발현 벡터로 알려진 모든 발현 벡터는 본 발명에 사용 가능하고, 발현 벡터를 선택할 때에는 목적으로 하는 숙주 세포의 성질에 따른다. 숙주세포로의 벡터 도입 시 인산칼슘 트랜스펙션, 바이러스 감염, DEAE-덱스트란 조절 트랜스펙션, 리포펙타민 트랜스펙션 또는 전기천공법에 의해 수행될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며 당업자는 사용하는 발현 벡터 및 숙주 세포에 알맞은 도입 방법을 선택하여 이용할 수 있다. 바람직하게 벡터는 하나 이상의 선별 마커를 함유하나 이에 한정되지 않으며, 선별 마커를 포함하지 않은 벡터를 이용하여 생산물 생산 여부에 따라 선별이 가능하다. 선별 마커의 선택은 목적하는 숙주 세포에 의해 선별되며, 이는 이미 당업자에게 알려진 방법을 이용하므로 본 발명은 이에 제한을 두지 않는다.

[0028] 본 발명의 핵산 분자를 정제를 용이하게 하기 위하여 태그 서열을 발현 벡터 상에 삽입하여 융합시킬 수 있다. 상기 태그로는 헥사-히스티딘 태그, 헤마글루티닌 태그, myc 태그 또는 flag 태그를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니며 당업자에게 알려진 정제를 용이하게 하는 태그는 모두 본 발명에서 이용 가능하다.

[0030] 본 발명의 또 다른 구현 예에 다르면, 본 발명에서 제공하는 상기 발현 벡터가 형질 감염된 숙주 세포를 제공한다.

[0031] 본 발명에서 상기 "숙주 세포"에는 폴리펩티드 삽입물의 편입을 위한 벡터(들)의 수령자(recipient)일 수 있거나 수령자였던 개별적인 세포 또는 세포배양물이 포함된다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손이 포함되고, 상기 자손은 자연적인, 우발적인 또는 고의의 돌연변이 때문에 반드시 원래 모세포와 완전히 동일(형태학상 또는 게놈 DNA 보완체에서)하지 않을 수 있다. 숙주 세포에는 본원의 폴리펩티드(들)로 체내에서 형질주입된 세포가 포함된다.

[0032] 본 발명에 있어서, 상기 숙주 세포로는 포유동물, 식물, 곤충, 균류 또는 세포성 기원의 세포를 포함할 수 있고, 예를 들면 대장균, 스트렙토미세스, 살모넬라 티피뮤리움 등의 박테리아 세포; 효모 세포, 피치아 파스

토리스 등의 균류세포; 드로조필라, 스포도프테라 Sf9 세포 등의 곤충 세포; CHO(중국 햄스터 난소 세포, Chinese hamster ovary cells), SP2/0(생쥐 골수종), 인간 림프아구(Human lymphoblastoid), COS, NSO(생쥐 골수종), 293T, 보우 멜라노마 세포, HT-1080, BHK(베이비 햄스터 신장세포, Baby Hamster Kidney cells), HEK(인간 배아신장 세포, Human Embryonic Kidney cells) 또는 PERC.6(인간 망막 세포)의 동물 세포; 또는 식물 세포일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 당업자에게 알려진 숙주 세포로 사용 가능한 세포는 모두 이용 가능하다.

[0034] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope), 이를 코딩하는 핵산 분자, 상기 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터 또는 상기 발현 벡터가 형질 전환된 숙주 세포를 포함하는 T 세포의 활성화용 조성물에 관한 것이다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "T 세포의 활성화"는 적어도 하나의 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론 (예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론 (예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭한다. 활성화된 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포, γδ T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하나, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포(memory T cells)일 수 있다.

[0036] 본 발명에서 상기 활성화된 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0038] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)가 로딩(loading)된 항원 제시 세포(antigen presenting cells, APC)일 수 있다.

[0039] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 수지상 세포(dendritic cells, DC), B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 수지상 세포일 수 있다.

[0040] 본 발명에서 상기 "수지상 세포"는 림프성 또는 비-림프성 조직에서 발견되는 형태학적으로 유사한 세포 유형의 다양한 집단의 구성원이다. 이러한 세포는 이들의 독특한 형태, 및 항원 펩티드를 T 세포에 제시하는 단백질인 표면 클래스 I 및 클래스 II MHC 분자의 높은 발현 수준을 특징으로 한다. DC, 다른 APC 및 T 세포는 말초 혈액으로부터의 유래된 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)와 같이 편리하게는 말초 혈액으로부터 그리고 다수의 조직 공급원으로부터 단리되거나 유래 (예컨대 분화)될 수 있다.

[0041] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 유도하여 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0043] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope); 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질에 관한 것이다.

[0044] 본 발명에서 제공하는 융합 단백질은 수지상 세포에 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩될 수 있도록 한다.

[0045] 본 발명에서 상기 수지상 세포 특이적 항체로는 수지상 세포의 DCIR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, Clec9A, 33D1, 만노스 수용체(mannose receptor), 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN-γ 수용체, IL-2 수용체, ICAM-1, Fcγ 수용체, LOX-1, 또는 ASPGR에 특이적인 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본 발명의 융합 단백질에서 상기 암 특이적 에피토프는 상기 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편에 컨쥬게이트된 것일 수 있다. 여기서 상기 "컨쥬게이트(conjugate)"는 2개 부분을 함께 결합시켜 형성된 임의의 물질을 말한다. 본 발명에 따른 대표적인 접합체는 항원과 항체 및 TLR 효능제를 함께 결합시켜 형성된 것들을 포함한다. 용어 "컨쥬게이션(conjugation) "는 접합체를 형성하는 공정을 말하며 일반적으로 물리적 커플링, 예를 들면, 공유결합, 동시-배위 공유결합, 또는 제2 결합력, 예를 들면, 반 데르 발스 결합력(Van der Waals bonding force)을 말한다. 항원을 항체에 연결시키는 공정은 또한 독커린-코헤신 연합(dockerin-cohesin association)과 같은 비-공유결합성 연합[(Banchereau) 등의 미국 특허 공보 제20100135994호, 본원에 참조로 인용된 부분과

관련됨]을 통해 또는 펩타이드 또는 화학적 결합을 형성함으로써 직접적인 화학적 연결에 의해 수행될 수 있다.

[0048] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)가 로딩된 항원 제시 세포(Antigen presenting cells, APC)를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0049] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 수지상 세포일 수 있다.

[0050] 본 발명에서 상기 수지상 세포 (예컨대 미성숙 수지상 세포)는 자가 공급원, 즉 목적하는 개체 유래를 포함하는 다양한 공급원으로부터 얻을 수 있고, 바람직하게는 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어질 수 있으며, 보다 바람직하게는 개체 유래 PBMC로부터 단핵구를 분리하여 복수의 사이토카인과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 여기서, 상기 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 유도하는 사이토카인의 종류는 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, GM-CSF 및 IL-4 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0051] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란, 암이 발병하였거나, 발병 가능성이 높은 개체를 의미한다.

[0052] 본 발명에서 상기와 같이 항원 제시 세포가 준비되면, 상기 항원 제시 세포에 본 발명의 암 특이적 에피토프를 로딩할 수 있다. 일반적으로 미성숙 수지상 세포는 식작용이나 수용체를 통한 세포 내 이입(endocytosis)을 통하여 항원을 포획하여, 세포 내의 일련의 과정을 통하여 항원을 가공 후 MHC에 항원 펩티드를 적재하여 T 림프구에 제시하게 된다. 항원을 가공하는 과정과 함께 수지상 세포는 점점 성숙하게 되어 식작용과 세포 내 이입에 사용되는 수용체를 잃고, MHC 클래스 I, II, 보조자극 분자, 세포유착 분자의 발현이 증가 되고, 새로운 케모카인 수용체를 발현하여 주변 림프절의 T림프구가 풍부한 지역으로 이동하여 T 림프구에 항원을 제시함으로써 T 림프구 면역반응을 일으키게 된다.

[0053] 본 발명의 일 예시로, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는 상기 항원 제시 세포를 본 발명의 암 특이적 에피토프와 접촉시킬 수 있으며, 바람직하게는 상기 항원 제시 세포로 예를 들면, 미성숙 수지상 세포, 또는 PBMC에 포함되거나 이로부터 유래된 (예컨대 분화된) 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)로 본 발명의 상기 암 특이적 에피토프를 펄싱(pulsing)하는 단계를 수행할 수 있다. 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 펄싱은 세포, 예컨대 수지상 세포를, 항원 펩티드를 함유하는 용액과 혼합하고, 이어서 임의로 혼합물로부터 항원 펩티드를 제거하는 공정을 지칭한다. 본 발명에서는 상기 미성숙 수지상 세포를 암 특이적 에피토프와 접촉시킬 때 톨 유사 수용체(Toll-like receptor) 작용제를 처리하여 미성숙 수지상 세포의 집단의 성숙을 추가로 유도할 수 있다. 이때, 예시적인 TLR 작용제에는 폴리IC, MALP 및 R848이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 본 발명의 다른 예시로, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는 상기 암 특이적 에피토프를 코딩하는 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터, 바람직하게는 플라스미드로 상기 항원 제시 세포를 뉴클레오펙션(nucleofection)시킬 수 있다. 여기서 상기 뉴클레오펙션 시 예를 들면 Amaxa® 뉴클레오펙션 시스템 또는 InVitrogen® 뉴클레오펙션 시스템을 포함한 본 분야에서의 어떤 유용한 수단에 의해 발생될 수 있다.

[0055] 본 발명의 또 다른 예시로서, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는, 본 발명에서 제공하는 상기 암 특이적 에피토프; 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질을 사용하여 수행될 수 있다.

[0057] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포에 관한 것이다.

[0058] 본 발명에서 상기 T 세포는 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론 (예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론 (예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭하는 것으로, 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포, γδ T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포일 수 있다.

[0059] 본 발명에서 상기 "메모리 T 세포(memory T cells)"는 이들의 특이적 항원과 이전에 조우하여 반응한 T 세포 또는 활성화된 T 세포로부터 분화된 T 세포이다. 종양 특이적 메모리 T 세포는 총 T 세포 양의 작은 부분을 구성하지만, 이들은 개인의 전체 수명 동안 종양 세포의 감시에 중요한 기능을 수행한다. 종양 특이적 메모리 T 세포가 이들의 특정 종양 항원을 발현하는 종양 세포를 조우하면, 메모리 T 세포는 즉시 활성화되어 클론 확장(clonally expanded)된다. 활성화되고 증식된 T 세포는 이펙터 T 세포로 분화되어, 고효율로 종양 세포를 죽인

다. 메모리 T 세포는 T 세포의 장기 종양 항원 특이적 반응을 확립하고 유지하는 데 중요하다.본 발명에서 활성화된 T 세포, 바람직하게는 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 항원을 특이적으로 인식하여, 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0061] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 항원 제시 세포에 의해 T 세포를 활성화하는 방법에 관한 것이다.

[0062] 본 발명에서는 상기 T 세포의 활성화를 위해서는 상기 T 세포를 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포와 공동 배양할 수 있다.

[0063] 본 발명에서 상기 T 세포는 자가 공급원, 즉 목적하는 개체 유래를 포함하는 다양한 공급원으로부터 얻을 수 있고, 바람직하게는 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어질 수 있으며, 보다 바람직하게는 상기 말초혈액 단핵세포의 비부착성 부분으로부터 얻을 수 있다. 본 발명의 일 예시로, 상기 PBMC의 비부착성 부분을 말초 혈액 샘플의 밀도 구배 원심분리에 의해 얻을 수 있고, 이를 항-CD3 항체 (예컨대 OKT3)가 있거나 없이, 적어도 하나의 사이토카인 (예컨대 IL-2)과 함께 배양하여 얻을 수 있다.

[0064] 본 발명에서 상기 T 세포는 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론 (예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론 (예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭하는 것으로, 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포, γδ T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포일 수 있다.

[0065] 또한, 본 발명에서 상기 T 세포 및 상기 항원 제시 세포는 동일한 개체, 예컨대 암을 앓고 있는 개체 (예를 들어 저등급 내지 중간 등급 암)로부터 유래될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0066] 본 발명에서 상기 T 세포의 활성화를 위하여, 상기 T 세포는 본 발명의 항원 제시 세포와 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 또는 30일 중 어느 하나 이상 동안 공동 배양될 수 있고, 바람직하게는 1일 내지 21일, 1일 내지 14일, 2일 내지 10일, 2일 내지 5일, 2일 내지 5일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 16일, 18일 또는 21일 동안 공동 배양될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0067] 본 발명에서 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 1종 이상의 사이토카인을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 이러한 단계에서 사용할 수 있는 예시적인 사이토카인에는 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-15(IL-15), 인터루킨-21(IL-21) 또는 이들의 조합 등이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0068] 또한, 본 발명에서는 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 사이토카인 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 여기서 상기 사이토카인으로는 인터페론-γ(IFN-γ), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-12(IL-12), 인터루킨-18(IL-18), 종양 괴사 인자(TNF) 또는 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GMCSF)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 면역글로불린 힌지부, 및 임의로 CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 또는 그의 배합물로 구성된 군으로부터 선택된 면역글로불린 중쇄 불변부 영역일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 IgA(Igα), IgD(Igδ), IgE(Igε), IgG(Igγ), 및 IgM(Igμ)로 당업계에서 불리워지는 임의의 5개 면역글로불린 클래스에 속하는 면역글로불린으로부터 유래될 수 있으나, 바람직하게는 IgG 클래스로부터 유래된 면역글로불린 중쇄 불변부일 수 있다.

[0069] 또한, 본 발명에서는 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 메모리 T 세포에서 높게 발현하는 세포 표면 단백질과 결합하는 리간드; 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 여기서 상기 메모리 T 세포에서 높게 발현하는 세포 표면 단백질로는 CD27, CXCR3 또는 CD62L일 수 있다. 상기 CD27에 결합할 수 있는 리간드로는 CD70일 수 있고, CXCR3에 결합할 수 있는 리간드는 CXCR9 또는 CXCR10일 수 있으며, 상기 CD62L에 결합할 수 있는 리간드는 GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1 또는 PSGL-1일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 IgA(Igα), IgD(Igδ), IgE(Igε), IgG(Igγ), 및 IgM(Igμ)로 당업계에서 불리워지는 임의의 5개 면역글로불린 클래스에 속하는 면역글로불린으로부터 유래될 수 있으나, 바람직하게는 IgG 클래스로부터 유래된 면역글로불린 중쇄 불변부일 수 있

다.

[0071] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포를 유효 성분으로 포함하는 면역 치료제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 면역 치료제는 면역 반응을 증가시키거나, 특정 질병으로 예를 들어 암의 치료 또는 예방에 바람직한 면역 반응의 일부를 선택적으로 상승시킬 수 있다.

[0073] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포; 및/또는 활성화된 T 세포를 유효 성분으로 포함하는 항암 백신, 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0074] 본 발명에서 제공하는 상기 항원 제시 세포는 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0075] 본 발명에서 상기 "암"은 포유류에서 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장으로 특징 지어진 생리적 상태를 나타내거나 가리킨다. 본 발명에서 예방, 개선 또는 치료의 대상이 되는 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 음성 암으로, 본 발명의 서열번호 1 내지 214 중 어느 하나로 표시되는 네오-에피토프를 발현하는 암 종이라면 제한없이 포함될 수 있으며, 그 종류를 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 비인두암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종 등일 수 있으며, 바람직하게는 위암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0076] 본 발명에서, "예방"은 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 암의 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0077] 또한, 본 발명에서, "치료"는 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 암의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0078] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0079] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사 용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.

[0080] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충진제, 항 응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명에 상기 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.

[0082] 본 발명에서 상기 "비경구"란, 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될

수 있다.

[0083] 본 발명의 상기 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약무 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.

[0085] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 암을 예방 또는 치료하기 위하여, 목적하는 개체에 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포; 및/또는 활성화된 T 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0086] 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포 또는 활성화된 T 세포의 투여량, 스케줄 및 투여 경로는 개체의 크기 및 조건에 따라, 그리고 표준 약제학적 관행에 따라 결정될 수 있다. 예시적인 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 혈관내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내 또는 경피를 포함한다.

[0087] 개체에 투여되는 세포의 용량은, 예를 들어, 투여되는 세포의 특정 유형, 투여 경로 및 치료되는 암의 특정 유형과 병기에 따라 달라질 수 있다. 상기 양은 심한 독성 또는 유해 사례없이, 암에 대한 치료 반응과 같은 원하는 반응을 가져오기 충분해야 한다. 일부 실시 형태에서, 투여될 활성화된 T 세포 또는 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)의 양은 치료적 유효량이다. 일부 실시 형태에서, 세포 (예컨대 암 특이적 에피토프가 로딩된 수지상 세포 또는 활성화된 T 세포)의 양은 치료 전의 동일한 개체에서의 상응하는 종양 크기, 암 세포의 수 또는 종양 성장 속도와 비교하여, 또는 치료를 받지 않은 다른 개체에서의 상응하는 활성과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나만큼 종양 크기를 감소시키거나, 암 세포의 수를 감소시키거나, 종양의 성장 속도를 감소시키기 충분한 양이다. 정제된 효소를 사용한 시험관내 검정, 세포 기반 검정, 동물 모델 또는 인체 실험과 같은 표준 방법을 사용하여 효과의 규모를 측정할 수 있다.

[0088] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)는 $1X10^5$~$5X10^5$, $5X10^5$~$1X10^6$, $1X10^6$~$2\times10^6$, $2X10^6$~$3X10^6$, $3X10^6$~$4X10^6$, $4X10^6$~$5X10^6$, $5X10^6$~$6X10^6$, $6X10^6$~$7X10^6$, $7X10^6$~$8X10^6$, $8X10^6$~$1X10^8$, $1X10^6$~$3X10^6$, $3X10^6$~$5X10^6$, $5X10^6$~$7X10^6$, $2X10^6$~$4X10^6$, $1X10^6$~$5X10^6$ 또는 $5X10^6$~$1X10^7$개 중 어느 하나의 세포/개체의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0089] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)는 $1X10^4$~$5X10^4$, $5X10^4$~$1X10^5$, $1X10^5$~$2X10^5$, $2X10^5$~$4X10^5$, $4X10^5$~$6X10^5$, $6X10^5$~$8X10^5$, $8X10^5$~$1X10^6$, $1X10^6$~$2X10^6$, $2X10^6$~$1X10^7$, $1X10^4$~$1X10^5$, $1X10^5$~$1X10^6$, $1X10^6$~$1X10^7$, $1X10^4$~$1X10^6$ 또는 $1X10^5$~$1X10^7$개 중 어느 하나의 세포/kg의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0090] 또한, 본 발명의 일 실시 형태에서 본 발명의 활성화된 T 세포는 $1X10^8$ 내지 $5X10^8$, $5X10^8$ 내지 $9X10^8$, $9X10^8$ 내지 $1X10^9$, $1X10^9$ 내지 $2X10^9$, $2X10^9$ 내지 $3X10^9$, $3X10^9$ 내지 $4X10^9$, $4X10^9$ 내지 $5X10^9$, $5X10^9$ 내지 $6X10^9$, $6X10^9$ 내지 $1X10^{10}$, $1X10^9$ 내지 $3X10^9$, $3X10^9$ 내지 $5X10^9$, $5X10^9$ 내지 $7X10^9$, $7X10^9$ 내지 $1X10^{10}$, $1X10^9$ 내지 $5X10^9$, $5X10^9$ 내지 $1X10^{10}$, $3X10^9$ 내지 $7X10^9$, $1X10^{10}$ 내지 $1.5X10^{10}$, $1X10^{10}$ 내지 $2X10^{10}$ 또는 $1X10^9$ 내지 $1X10^{10}$개 중 어느 하나의 세포/개체의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0091] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 활성화된 T 세포는 $1X10^7$ 내지 $1X10^8$, $1X10^8$ 내지 $2X10^8$, $2X10^8$ 내지 $4X10^8$, $4X10^8$ 내지 $6X10^8$, $6X10^8$ 내지 $8X10^8$, $8X10^8$ 내지 $1X10^9$, $1X10^9$ 내지 $2X10^9$, $2X10^9$ 내지 $4X10^9$, $4X10^9$ 내지 $1X10^{10}$, $2X10^8$ 내지 $6X10^8$, $6X10^8$ 내지 $1X10^9$, $1X10^8$ 내지 $2X10^8$, $2X10^8$ 내지 $2X10^9$, $1X10^7$ 내지 $1X10^8$, $1X10^8$ 내지 $1X10^9$, $1X10^9$ 내지 $1X10^{10}$ 또는 $1X10^7$ 내지 $1X10^9$개 중 어느 하나의 세포/

kg의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0092] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포 투여 시 인간 알부민과 같은 안정화제 또는 부형제가 함께 사용될 수 있다.

[0093] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포의 투여량 및 투여 스케줄은 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화된 T 세포는, 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포가 투여되고 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일 또는 1개월 후에 투여되거나, 상기 항원 제시 세포와 동시에 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0094] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포의 투여 시 단독으로 또는 다른 요법, 예컨대 수술, 방사선 치료, 유전자 치료, 면역치료, 골수 이식, 줄기세포 이식, 호르몬 요법, 표적 치료, 냉동요법, 초음파 치료, 광역동 치료, 화학요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가로, 증식성 질환이 발병할 위험이 더 큰 사람은 질환의 발병을 억제 및/또는 지연하기 위한 치료를 받을 수 있다.

## *발명의 효과*

[0095] 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 즉 수지상 세포를 통해 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 빠르고 효과적으로 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0096] 기존에 입양(adoptive) T 세포 치료에서 암환자 치료를 위하여 많은 수의 T 세포를 생산하기 위하여 3~6개월의 장시간이 소요되어 면역 세포 치료에서의 세포 생산공정에서의 큰 문제점이 있었다. 하지만, 본 발명에 의하는 경우 환자 치료에 사용해야 하는 $10^9$의 자가 메모리 T 세포를 3주 안에 생산할 수 있고, 비용절감 및 외부 오염원에 대한 감염 위험 요소들을 최소화할 수 있다. 따라서 본 발명에 의하는 경우 보다 많은 고형암 환자들에게 빠른 치료적 접근이 가능하여 말기 암 환자들에게도 적용이 가능한 기술이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0097] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 EBV 음성 위암 특이적 자가 메모리 T 세포(HLA-A2402)의 항원 특이성을 확인하기 위하여, IFNr ELISPOT을 통해 EBV 음성 위암 항원의 네오-에피토프(10mer)가 로딩된 수지상 세포로 자극한 T 세포, 자극이 없는 대조군 세포 중 IFNr를 분비하는 세포의 비율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 EBV 음성 위암 특이적 자가 메모리 T 세포(HLA-A2402)의 항원 특이성을 확인하기 위하여, IFNr ELISPOT을 통해 EBV 음성 위암 항원의 네오-에피토프(10mer)가 로딩된 수지상 세포로 자극한 T 세포, 자극이 없는 대조군 세포 중 IFNr를 분비하는 세포의 비율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 EBV 음성 위암 특이적 자가 메모리 T 세포(HLA-A0201)의 항원 특이성을 확인하기 위하여, IFNr ELISPOT을 통해 EBV 음성 위암 항원의 네오-에피토프(10mer)가 로딩된 수지상 세포로 자극한 T 세포, 자극이 없는 대조군 세포 중 IFNr를 분비하는 세포의 비율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 EBV 음성 위암 특이적 자가 메모리 T 세포(HLA-A0201)의 항원 특이성을 확인하기 위하여, IFNr ELISPOT을 통해 EBV 음성 위암 항원의 네오-에피토프(10mer)가 로딩된 수지상 세포로 자극한 T 세포, 자극이 없는 대조군 세포 중 IFNr를 분비하는 세포의 비율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0098] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0100] **실시예**

[0102] **[실시예 1] EBV 음성 위암 세포에 특이적인 자가 메모리 T 세포의 제작 방법 및 임상적 적용**

[0104] 1. EBV 음성 위암 세포 항원 네오-에피토프의 선별

[0105] 위암 세포에서 유전자 변이가 축적된 가장 주요한 시퀀스를 예측하며, 이 시퀀스가 T 세포의 HLA에 결합하는 에피토프를 예측하는 알고리즘은 Neopepsee를 이용하여 개발하였다. 이때 네오-에피토프 예측 알고리즘에는 한국인이 가장 많이 발현하고 있는 HLA 타입 (HLA-A2402, A0201)과 결합 친화도가 높을 것으로 예상되는 펩타이드 시퀀스를 발굴하였다. 이를 위해서, 현재 TCGA에 존재하는 모든 EBV 음성 위암 환자의 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing)과 RNAseq 데이터 분석을 통해 mRNA로 발현하는 미스센스(missense) 변이를 예측하였다. 각 HLA 타입과 발굴된 네오-에피토프(neoepitope)와의 결합 친화도(binding affinity)는 NetMHC로부터 얻어진 $IC_{50}$ 값(nM)과 NetCTLpan에서 얻어진 MHC-펩타이드 결합의 순위 기반 예측 값(rank-based predictive value)을 모두 고려하였고, 추가로 단백질 절단(protein cleavage), TCR 접촉 잔기에서 아미노산의 소수성, 아미노산의 극성 및 하전 값(charged value)과, 분자 사이즈 및 펩타이드의 엔트로피를 모두 고려하여 Neopepsee 최종 스코어(score)가 산정되고, 이를 통해 최종적으로 암 특이적 네오-항원 가능성을 예측하여 네오-에피토프를 발굴하였다.

[0106] 하기 표 1 내지 6은 한국인에게서 가장 많이 발현한다고 알려진 HLA-A2402, HLA-A0201을 발현하는 환자의 RNAseq 데이터를 분석하여 네오-에피토프 라고 예상되는 시퀀스와 시퀀스를 발현하는 해당 유전자, 그리고 정상 시퀀스를 나타내며 본 시퀀스와 HLA와의 결합 친화도를 예측하여 실제 세포 치료제를 제작할 때 사용할 수 있는 네오-에피토프의 종류를 예측하는 표이다.

표 1

[0108] HLA-A2402에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(8mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002hhp.1, hg19_knownGene_uc002hho.1, hg19_knownGene_uc010wcb.2 | MYO1D | chr17 | 31087632 | C | T | 0 | FAKAIYERLFCWIVT | FAKAIYEHLFCWIVT | 서열번호 1 | IYEHLFCW | 379 | medium |

표 2

[0110] HLA-A2402에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(9mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc011koz.2, hg19_knownGene_uc003vow.3, hg19_knownGene_uc011koy.2 | STRIP2 | chr7 | 1.29E+08 | C | T | 0 | MSAIYQKVRHRMNDDWA | MSAIYQKVCHRMNDDWA | 서열번호 2 | IYQKVCHRM | 35 | high |
| hg19_knownGene_uc002xjc.3 | SLC32A1 | chr20 | 37357184 | G | A | 0 | LWHQVFFDVAIFVIGGI | LWHQVFFDIAIFVIGGI | 서열번호 3 | LWHQVFFDI | 70 | high |
| hg19_knownGene_uc010egi.2,hg19_knownGene_uc002ojt.2, hg19_knownGene_uc002ojv.2, hg19_knownGene_uc002ojs.2, hg19_knownGene_uc002oju.2, hg19_knownGene_uc010egh.2 | SIRT2 | chr19 | 39380364 | C | T | 0 | KKHPEPFFALAKELYPG | KKHPEPFFTLAKELYPG | 서열번호 4 | KHPEPFFTL | 132 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002hso.3,hg19_knownGene_uc010cwa.3,<br>hg19_knownGene_uc002hsp.3,<br>hg19_knownGene_uc010cwb.3,<br>hg19_knownGene_uc002hsm.3,<br>hg19_knownGene_uc010wek.2 | ERBB2 | chr17 | 37881332 | G | A | 0 | SYLEDVRLVHRDLAARN | SYLEDVRLIHRDLAARN | 서열번호 5 | SYLEDVRLI | 54 | high |
| hg19_knownGene_uc002hue.3,hg19_knownGene_uc010cwt.1 | CASC3 | chr17 | 38325584 | C | T | 0 | LYPNTQAPSQVYGGVTY | LYPNTQAPLQVYGGVTY | 서열번호 6 | LYPNTQAPL | 184 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 1.02E+08 | G | A | 0 | SFGGLGIWTLIDVLLIG | SFGGLGIWMLIDVLLIG | 서열번호 7 | IWMLIDVLL | 394 | high |
| hg19_knownGene_uc001ypu.1,hg19_knownGene_uc010tyl.1 | PLD4 | chr14 | 1.05E+08 | G | A | 0 | QNFSSHFNRFQPFHGLF | QNFSSHFNHFQPFHGLF | 서열번호 8 | NFSSHFNHF | 83 | medium |
| hg19_knownGene_uc001ypu.1,hg19_knownGene_uc010tyl.1 | PLD4 | chr14 | 1.05E+08 | G | A | 0 | QNFSSHFNRFQPFHGLF | QNFSSHFNHFQPFHGLF | 서열번호 9 | HFQPFHGLF | 89 | high |
| hg19_knownGene_uc003lir.3 | PCDHB6 | chr5 | 1.41E+08 | C | T | 0 | INAITGEIRLRKALDFE | INAITGEIWLRKALDFE | 서열번호 10 | IWLRKALDF | 36 | high |
| hg19_knownGene_uc002wto.1 | CST4 | chr20 | 23669411 | G | A | 0 | ATEDEYYRRPLQVLRAR | ATEDEYYRCPLQVLRAR | 서열번호 11 | YYRCPLQVL | 159 | high |
| hg19_knownGene_uc003jml.2,hg19_knownGene_uc003jmk.3 | C6 | chr5 | 41149516 | T | G | 0 | DYFTSPACKFLAEKCLN | DYFTSPACTFLAEKCLN | 서열번호 12 | YFTSPACTF | 127 | high |
| hg19_knownGene_uc003lqh.3,hg19_knownGene_uc010jgy.3,<br>hg19_knownGene_uc003lqg.4 | AFAP1L1 | chr5 | 1.49E+08 | C | T | 0 | CRICAFLLRKKRFGQWA | CRICAFLLWKKRFGQWA | 서열번호 13 | AFLLWKKRF | 325 | medium |
| hg19_knownGene_uc021qya.1,hg19_knownGene_uc001rzn.3,<br>hg19_knownGene_uc010snn.2 | ACVR1B | chr12 | 52387827 | G | A | 0 | CWYANGAARLTALRIKK | CWYANGAAHLTALRIKK | 서열번호 14 | WYANGAAHL | 219 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc010epz.3,hg19_knownGene_uc021uyx.1,<br>hg19_knownGene_uc010epx.3,<br>hg19_knownGene_uc010epy.3,<br>hg19_knownGene_uc010eps.3,<br>hg19_knownGene_uc010epv.3,<br>hg19_knownGene_uc010epw.3,<br>hg19_knownGene_uc010eqb.2,<br>hg19_knownGene_uc002pzu.4,<br>hg19_knownGene_uc002pzv.4,<br>hg19_knownGene_uc031rmq.1,<br>hg19_knownGene_uc031rmp.1,<br>hg19_knownGene_uc031rmm.1,<br>hg19_knownGene_uc031rmn.1,<br>hg19_knownGene_uc031rml.1,<br>hg19_knownGene_uc031rmo.1,<br>hg19_knownGene_uc010epu.3,<br>hg19_knownGene_uc010ept.3 | ZNF83 | chr19 | 53116566 | A | G | 0 | FSQNSYLAYHWRIHTGE | FSQNSYLAHHWRIHTGE | 서열번호 15 | SYLAHHWRI | 10 | high |
| hg19_knownGene_uc001bnm.4,hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | VGIVDIFLGFLSFFVVA | VGIVDIFLSFLSFFVVA | 서열번호 16 | IFLSFLSFF | 59 | high |
| hg19_knownGene_uc010sul.3 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | MVIGIPLFFLELSVG | MVIGIPFFFLELSVG | 서열번호 17 | MVIGIPFFF | 216 | high |
| hg19_knownGene_uc001szy.4,hg19_knownGene_uc001szv.4 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | LLMVIGIPLFFLELSVG | LLMVIGIPFFFLELSVG | 서열번호 18 | MVIGIPFFF | 216 | high |
| hg19_knownGene_uc011mdo.2 | SARDH | chr9 | 1.37E+08 | G | A | 0 | MSLGKAYGVESHVL | MSLGKVYGVESHVL | 서열번호 19 | VYGVESHVL | 161 | high |
| hg19_knownGene_uc004cep.4,hg19_knownGene_uc004ceo.3,<br>hg19_knownGene_uc011mdn.2 | SARDH | chr9 | 1.37E+08 | G | A | 0 | KRLMSLGKAYGVESHVL | KRLMSLGKVYGVESHVL | 서열번호 20 | VYGVESHVL | 161 | high |
| hg19_knownGene_uc003xrh.1,hg19_knownGene_uc022aup.1,<br>hg19_knownGene_uc010lyc.1,<br>hg19_knownGene_uc003xri.1 | OPRK1 | chr8 | 54142147 | C | T | 0 | LVVVAVFVVCWTPIHIF | LVVVAVFVICWTPIHIF | 서열번호 21 | VFVICWTPI | 297 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002hhp.1,hg19_knownGene_uc002hho.1,<br>hg19_knownGene_uc010wcb.2 | MYO1D | chr17 | 31087632 | C | T | 0 | AFAKAIYERLFCWIVTR | AFAKAIYEHLFCWIVTR | 서열번호 22 | IYEHLFCWI | 195 | high |
| hg19_knownGene_uc002puu.1,hg19_knownGene_uc002puq.1,<br>hg19_knownGene_uc002pur.1 | KLK8 | chr19 | 51503767 | G | A | 0 | QPHSQPWQAALFQGQQL | QPHSQPWQVALFQGQQL | 서열번호 23 | SQPWQVALF | 132 | high |
| hg19_knownGene_uc003bve.1 | IRAK2 | chr3 | 10264468 | C | T | 0 | AYLPEDFIRVGQLTKRV | AYLPEDFIWVGQLTKRV | 서열번호 24 | AYLPEDFIW | 364 | high |
| hg19_knownGene_uc002dli.3 | HS3ST2 | chr16 | 22926539 | G | A | 0 | NAIRIGMYVLHLESWLQ | NAIRIGMYMLHLESWLQ | 서열번호 25 | MYMLHLESW | 23 | high |
| hg19_knownGene_uc003sys.3 | HOXA7 | chr7 | 27194754 | G | A | 0 | EFHFNRYLTRRRRIEIA | EFHFNRYLMRRRRIEIA | 서열번호 26 | RYLMRRRRI | 73 | medium |
| hg19_knownGene_uc003xeg.3,hg19_knownGene_uc003xef.3 | DOCK5 | chr8 | 25158099 | T | C | 0 | QSTFISENYLIRWGSNG | QSTFISENHLIRWGSNG | 서열번호 27 | TFISENHLI | 63 | high |
| hg19_knownGene_uc011dzr.2,hg19_knownGene_uc011dzt.2,<br>hg19_knownGene_uc010kbz.3,<br>hg19_knownGene_uc010kca.3,<br>hg19_knownGene_uc003pmq.4,<br>hg19_knownGene_uc011dzs.2,<br>hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | GKMNKLIKTVFAFCSML | GKMNKLIKMVFAFCSML | 서열번호 28 | KLIKMVFAF | 208 | high |
| hg19_knownGene_uc003smv.3 | CARD11 | chr7 | 2956965 | G | A | 0 | TSDPRVSPRLSRASFLF | TSDPRVSPCLSRASFLF | 서열번호 29 | CLSRASFLF | 35 | high |
| hg19_knownGene_uc003suw.4,hg19_knownGene_uc010kuh.3 | ABCB5 | chr7 | 20782555 | G | A | 0 | EVSFFYPCRPDVFILRG | EVSFFYPCHPDVFILRG | 서열번호 30 | FYPCHPDVF | 51 | medium |

*표 3*

[0112] HLA-A2402에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(10mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002kft.3 | RAB40B | chr17 | 80616484 | C | T | 0 | AQAYAERLGVTFFEVSPLC | AQAYAERLGMTFFEVSPLC | 서열번호 31 | AYAERLGMTF | 19 | high |
| hg19_knownGene_uc010ppd.2,hg19_knownGene_uc009wza.3,<br>hg19_knownGene_uc001gtz.3,<br>hg19_knownGene_uc010ppb.2,<br>hg19_knownGene_uc010poz.2,<br>hg19_knownGene_uc001gub.1 | CRB1 | chr1 | 1.97E+08 | T | G | 0 | TSNGVALLNFYNMPSTPSF | TSNGVALLNVYNMPSTPSF | 서열번호 32 | VYNMPSTPSF | 38 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc003vsp.2 | WDR91 | chr7 | 1.35E+08 | C | T | 0 | LRDYWSYLERRLFSRLEDI | LRDYWSYLEHRLFSRLEDI | 서열번호 33 | YWSYLEHRLF | 40 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 1.02E+08 | G | A | 0 | FSFGGLGIWTLIDVLLIGV | FSFGGLGIWMLIDVLLIGV | 서열번호 34 | IWMLIDVLLI | 47 | high |
| hg19_knownGene_uc003jml.2,hg19_knownGene_uc003jmk.3 | C6 | chr5 | 41149516 | T | G | 0 | NDYFTSPACKFLAEKCLNN | NDYFTSPACTFLAEKCLNN | 서열번호 35 | DYFTSPACTF | 60 | medium |
| hg19_knownGene_uc002jig.2,hg19_knownGene_uc002jid.2,<br>hg19_knownGene_uc002jib.2,<br>hg19_knownGene_uc002jic.2,<br>hg19_knownGene_uc002jif.2 | ABCA5 | chr17 | 67257396 | G | A | 0 | FWSFIYSVAALACIAITEI | FWSFIYSVAVLACIAITEI | 서열번호 36 | IYSVAVLACI | 64 | high |
| hg19_knownGene_uc003ahl.3,hg19_knownGene_uc021wnt.1 | SF3A1 | chr22 | 30730630 | C | T | 0 | LAYYNMANGAVIHLALKER | LAYYNMANGTVIHLALKER | 서열번호 37 | YYNMANGTVI | 80 | medium |
| hg19_knownGene_uc002baw.3 | CSPG4 | chr15 | 75974714 | G | A | 0 | PQLLLYRVVRGPQLGRLFH | PQLLLYRVVWGPQLGRLFH | 서열번호 38 | VWGPQLGRLF | 110 | high |
| hg19_knownGene_uc003suw.4,hg19_knownGene_uc010kuh.3 | ABCB5 | chr7 | 20782555 | G | A | 0 | REVSFFYPCRPDVFILRGL | REVSFFYPCHPDVFILRGL | 서열번호 39 | FYPCHPDVFI | 111 | high |
| hg19_knownGene_uc003fje.3,hg19_knownGene_uc031scj.1,<br>hg19_knownGene_uc003fjd.3,<br>hg19_knownGene_uc003fjf.3 | KCNMB2 | chr3 | 1.79E+08 | T | G | 0 | CSYIPKCGKNFEESMSLVN | CSYIPKCGKKFEESMSLVN | 서열번호 40 | SYIPKCGKKF | 133 | medium |
| hg19_knownGene_uc011eao.2,hg19_knownGene_uc003pss.4 | ARMC2 | chr6 | 1.09E+08 | G | T | 0 | IKKLVDCLRDLGPTDWQLA | IKKLVDCLRYLGPTDWQLA | 서열번호 41 | RYLGPTDWQL | 159 | high |
| hg19_knownGene_uc002ewg.1,hg19_knownGene_uc010cfg.1 | CDH1 | chr16 | 68844172 | G | T | 0 | PMEILITVTDQNDNKPEFT | PMEILITVTYQNDNKPEFT | 서열번호 42 | TYQNDNKPEF | 187 | high |
| hg19_knownGene_uc002dli.3 | HS3ST2 | chr16 | 22926539 | G | A | 0 | WNAIRIGMYVLHLESWLQY | WNAIRIGMYMLHLESWLQY | 서열번호 43 | MYMLHLESWL | 203 | high |
| hg19_knownGene_uc002xjc.3 | SLC32A1 | chr20 | 37357184 | G | A | 0 | LLWHQVFFDVAIFVIGGIC | LLWHQVFFDIAIFVIGGIC | 서열번호 44 | VFFDIAIFVI | 269 | high |
| hg19_knownGene_uc001iwr.4,hg19_knownGene_uc001iwt.4,<br>hg19_knownGene_uc001iws.4 | ITGB1 | chr10 | 33209310 | G | T | 0 | QLIIDAYNSLSSEVILENG | QLIIDAYNSISSEVILENG | 서열번호 45 | AYNSISSEVI | 274 | medium |
| hg19_knownGene_uc010zzf.1,hg19_knownGene_uc002xxt.2,<br>hg19_knownGene_uc002xxu.2 | RTFDC1 | chr20 | 55059189 | G | A | 0 | HRFCFLRCCGCVFSERALK | HRFCFLRCCSCVFSERALK | 서열번호 46 | CFLRCCSCVF | 316 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002wto.1 | CST4 | chr20 | 23669411 | G | A | 0 | KATEDEYYRRPLQVLRARE | KATEDEYYRCPLQVLRARE | 서열번호 47 | EYYRCPLQVL | 370 | medium |
| hg19_knownGene_uc001szy.4,hg19_knownGene_uc001szv.4 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | ILLMVIGIPLFFLELSVGQ | ILLMVIGIPFFFLELSVGQ | 서열번호 48 | LMVIGIPFFF | 404 | high |
| hg19_knownGene_uc003suw.4,hg19_knownGene_uc010kuh.3 | ABCB5 | chr7 | 20782555 | G | A | 0 | REVSFFYPCRPDVFILRGL | REVSFFYPCHPDVFILRGL | 서열번호 49 | FFYPCHPDVF | 436 | medium |

## 표 4

[0114] HLA-A0201에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(8mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 1.02E+08 | G | A | 0 | FGGLGIWTLIDVLLI | FGGLGIWMLIDVLLI | 서열번호 50 | MLIDVLLI | 52 | high |
| hg19_knownGene_uc002kdu.3 | FASN | chr17 | 80049217 | G | A | 0 | LSMLNDIAAVPATAM | LSMLNDIVAVPATAM | 서열번호 51 | MLNDIVAV | 70 | high |
| hg19_knownGene_uc011mdo.2 | SARDH | chr9 | 1.37E+08 | G | A | 0 | MSLGKAYGVESHV | MSLGKVYGVESHV | 서열번호 52 | SLGKVYGV | 105 | high |
| hg19_knownGene_uc004cep.4,hg19_knownGene_uc004ceo.3,<br>hg19_knownGene_uc011mdn.2 | SARDH | chr9 | 1.37E+08 | G | A | 0 | RLMSLGKAYGVESHV | RLMSLGKVYGVESHV | 서열번호 53 | SLGKVYGV | 105 | high |
| hg19_knownGene_uc002pxe.4 | SIGLEC5 | chr19 | 52131128 | G | A | 0 | FTCRAQHPLGFLQIF | FTCRAQHLLGFLQIF | 서열번호 54 | HLLGFLQI | 219 | high |
| hg19_knownGene_uc002lkw.3,hg19_knownGene_uc002lky.2 | NETO1 | chr18 | 70451000 | G | A | 0 | VANDVMLRTGLGVIR | VANDVMLCTGLGVIR | 서열번호 55 | MLCTGLGV | 247 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 1.02E+08 | G | A | 0 | FGGLGIWTLIDVLLI | FGGLGIWMLIDVLLI | 서열번호 56 | GLGIWMLI | 329 | high |

## 표 5

[0116] HLA-A0201에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(9mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc001bnm.4,<br>hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | VGIVDIFLGFLSFFVVA | VGIVDIFLSFLSFFVVA | 서열번호 57 | FLSFLSFFV | 2 | high |
| hg19_knownGene_uc003bve.1 | IRAK2 | chr3 | 10264468 | C | T | 0 | AYLPEDFIRVGQLTKRV | AYLPEDFIWVGQLTKRV | 서열번호 58 | YLPEDFIWV | 3 | high |
| hg19_knownGene_uc002kdu.3 | FASN | chr17 | 80049217 | G | A | 0 | FLSMLNDIAAVPATAMP | FLSMLNDIVAVPATAMP | 서열번호 59 | SMLNDIVAV | 6 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc001aqh.3,hg19_knownGene_uc001aqi.3,<br>hg19_knownGene_uc010oag.2 | CLSTN1 | chr1 | 9795564 | G | A | 0 | YLNSRQFPTPGIRRLKI | YLNSRQFPMPGIRRLKI | 서열번호60 | YLNSRQFPM | 7 | high |
| hg19_knownGene_uc002viv.3,hg19_knownGene_uc002viu.3 | STK36 | chr2 | 219558685 | G | A | 0 | YFLSLLVFRLQNLPCGM | YFLSLLVFQLQNLPCGM | 서열번호61 | FLSLLVFQL | 8 | high |
| hg19_knownGene_uc002dli.3 | HS3ST2 | chr16 | 22926539 | G | A | 0 | NAIRIGMYVLHLESWLQ | NAIRIGMYMLHLESWLQ | 서열번호62 | YMLHLESWL | 8 | high |
| hg19_knownGene_uc011eao.2,hg19_knownGene_uc003pss.4 | ARMC2 | chr6 | 109286202 | G | T | 0 | KKLVDCLRDLGPTDWQL | KKLVDCLRYLGPTDWQL | 서열번호63 | KLVDCLRYL | 8 | high |
| 6hg19_knownGene_uc002pcc.4,hg19_knownGene_uc002pcb.4 | RTN2 | chr19 | 45997462 | G | A | 0 | VRGQCLDSTDQLEFTVE | VRGQCLDSMDQLEFTVE | 서열번호64 | SMDQLEFTV | 9 | high |
| hg19_knownGene_uc002kft.3 | RAB40B | chr17 | 80616484 | C | T | 0 | QAYAERLGVTFFEVSPL | QAYAERLGMTFFEVSPL | 서열번호65 | RLGMTFFEV | 13 | high |
| hg19_knownGene_uc011eao.2,hg19_knownGene_uc003pss.4 | ARMC2 | chr6 | 109286202 | G | T | 0 | KKLVDCLRDLGPTDWQL | KKLVDCLRYLGPTDWQL | 서열번호66 | YLGPTDWQL | 15 | high |
| hg19_knownGene_uc010dfa.1,hg19_knownGene_uc010dfb.1 | ABCA10 | chr17 | 67178331 | G | A | 0 | ALMGIFNFTELIQMEST | ALMGIFNFMELIQMEST | 서열번호67 | ALMGIFNFM | 16 | high |
| hg19_knownGene_uc001cqs.3,hg19_knownGene_uc001cqr.3,<br>hg19_knownGene_uc001cqt.3 | CYP4X1 | chr1 | 47512210 | C | T | 0 | TCRLIPAVPSISRDLSK | TCRLIPAVLSISRDLSK | 서열번호68 | RLIPAVLSI | 16 | high |
| hg19_knownGene_uc003pue.3,hg19_knownGene_uc003puf.3 | SLC22A16 | chr6 | 110746270 | C | T | 0 | PQLFVGTMALLSGVLTL | PQLFVGTMTLLSGVLTL | 서열번호69 | TLLSGVLTL | 20 | high |
| hg19_knownGene_uc002kdu.3 | FASN | chr17 | 80049217 | G | A | 0 | FLSMLNDIAAVPATAMP | FLSMLNDIVAVPATAMP | 서열번호70 | FLSMLNDIV | 20 | high |
| hg19_knownGene_uc010joz.2,hg19_knownGene_uc031sms.1,<br>hg19_knownGene_uc003mzv.2,<br>hg19_knownGene_uc003mzw.3 | NEDD9 | chr6 | 11185718 | C | T | 0 | ISLLNAIDALFSCVSSA | ISLLNAIDTLFSCVSSA | 서열번호71 | TLFSCVSSA | 21 | high |
| hg19_knownGene_uc002lkw.3,hg19_knownGene_uc002lky.2 | NETO1 | chr18 | 70451000 | G | A | 0 | TVANDVMLRTGLGVIRM | TVANDVMLCTGLGVIRM | 서열번호72 | VMLCTGLGV | 26 | high |
| hg19_knownGene_uc010hiq.3,hg19_knownGene_uc003cnx.4 | KIF15 | chr3 | 44828026 | C | T | 0 | KKGVFVVGAVEQVVTSA | KKGVFVVGVVEQVVTSA | 서열번호73 | FVVGVVEQV | 29 | high |
| hg19_knownGene_uc002fjl.3 | FOXF1 | chr16 | 86545019 | G | A | 0 | ASAALNSGASYIKQQPL | ASAALNSGTSYIKQQPL | 서열번호74 | ALNSGTSYI | 29 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc010joz.2,hg19_knownGene_uc031sms.1,<br>hg19_knownGene_uc003mzv.2,<br>hg19_knownGene_uc003mzw.3 | NEDD9 | chr6 | 111857 18 | C | T | 0 | ISLLNAIDALFSCVSSA | ISLLNAIDTLFSCVSSA | 서열번호 75 | SLLNAIDTL | 30 | high |
| hg19_knownGene_uc001hzh.3,hg19_knownGene_uc021plk.1,<br>hg19_knownGene_uc009xgq.3,<br>hg19_knownGene_uc021plj.1 | EXO1 | chr1 | 242035442 | T | C | 0 | KSLSFSEVFVPDLVNGP | KSLSFSEVSVPDLVNGP | 서열번호 76 | SLSFSEVSV | 32 | high |
| hg19_knownGene_uc003lmh.4,hg19_knownGene_uc010jgh.3,<br>hg19_knownGene_uc003lmf.4,<br>hg19_knownGene_uc003lmg.4 | GNPDA1 | chr5 | 141384531 | G | A | 0 | TKVPTMALTVGVGTVMD | TKVPTMALMVGVGTVMD | 서열번호 77 | ALMVGVGTV | 33 | high |
| hg19_knownGene_uc002jig.2,hg19_knownGene_uc002jid.2,<br>hg19_knownGene_uc002jib.2,<br>hg19_knownGene_uc002jic.2,<br>hg19_knownGene_uc002jif.2 | ABCA5 | chr17 | 67257396 | G | A | 0 | WSFIYSVAALACIAITE | WSFIYSVAVLACIAITE | 서열번호 78 | FIYSVAVLA | 38 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 102182749 | G | A | 0 | SFGGLGIWTLIDVLLIG | SFGGLGIWMLIDVLLIG | 서열번호 79 | WMLIDVLLI | 41 | high |
| hg19_knownGene_uc001mmg.3,hg19_knownGene_uc001mme.3 | SOX6 | chr11 | 16077437 | G | A | 0 | HKQIEQLYAAQLASMQV | HKQIEQLYVAQLASMQV | 서열번호 80 | KQIEQLYVA | 45 | high |
| hg19_knownGene_uc022cbc.1,hg19_knownGene_uc004ejj.4,<br>hg19_knownGene_uc022cbd.1,<br>hg19_knownGene_uc004eji.4,<br>hg19_knownGene_uc010nod.3 | GPRASP1 | chrX | 101912464 | C | T | 0 | LIETLLNYPSSRVRTSF | LIETLLNYLSSRVRTSF | 서열번호 81 | LLNYLSSRV | 47 | high |
| hg19_knownGene_uc003pue.3,hg19_knownGene_uc003puf.3 | SLC22A16 | chr6 | 110746270 | C | T | 0 | PQLFVGTMALLSGVLTL | PQLFVGTMTLLSGVLTL | 서열번호 82 | GTMTLLSGV | 50 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc011dzr.2,hg19_knownGene_uc011dzt.2,<br>hg19_knownGene_uc010kbz.3,<br>hg19_knownGene_uc010kca.3,<br>hg19_knownGene_uc003pmq.4,<br>hg19_knownGene_uc011dzs.2,<br>hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | GKMNKLIKTVFAFCSML | GKMNKLIKMVFAFCSML | 서열번호83 | MVFAFCSML | 50 | high |
| hg19_knownGene_uc011kis.2,hg19_knownGene_uc003upp.3,<br>hg19_knownGene_uc003upr.3 | TRRAP | chr7 | 98519385 | C | T | 0 | AELMQALWRTLRNPADS | AELMQALWCTLRNPADS | 서열번호84 | LMQALWCTL | 53 | high |
| hg19_knownGene_uc011mdo.2 | SARDH | chr9 | 136596596 | G | A | 0 | MSLGKAYGVESHVL | MSLGKVYGVESHVL | 서열번호85 | MSLGKVYGV | 54 | high |
| hg19_knownGene_uc004cep.4,hg19_knownGene_uc004ceo.3,<br>hg19_knownGene_uc011mdn.2 | SARDH | chr9 | 136596596 | G | A | 0 | KRLMSLGKAYGVESHVL | KRLMSLGKVYGVESHVL | 서열번호86 | MSLGKVYGV | 54 | high |
| hg19_knownGene_uc002pxe.4 | SIGLEC5 | chr19 | 52131128 | G | A | 0 | GFTCRAQHPLGFLQIFL | GFTCRAQHLLGFLQIFL | 서열번호87 | LLGFLQIFL | 55 | high |
| hg19_knownGene_uc002hue.3,hg19_knownGene_uc010cwt.1 | CASC3 | chr17 | 38324513 | C | T | 0 | PNPGLYPPPVSMSPGQP | PNPGLYPPLVSMSPGQP | 서열번호88 | GLYPPLVSM | 60 | high |
| hg19_knownGene_uc002kft.3 | RAB40B | chr17 | 80616484 | C | T | 0 | QAYAERLGVTFFEVSPL | QAYAERLGMTFFEVSPL | 서열번호89 | MTFFEVSPL | 66 | high |
| hg19_knownGene_uc002xwa.4,hg19_knownGene_uc002xwb.3 | KCNG1 | chr20 | 49626482 | G | A | 0 | FGTILTFLRAGKLRLLR | FGTILTFLCAGKLRLLR | 서열번호90 | FLCAGKLRL | 73 | high |
| hg19_knownGene_uc011dzr.2,hg19_knownGene_uc011dzt.2,<br>hg19_knownGene_uc010kbz.3,<br>hg19_knownGene_uc010kca.3,<br>hg19_knownGene_uc003pmq.4,<br>hg19_knownGene_uc011dzs.2,<br>hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | GKMNKLIKTVFAFCSML | GKMNKLIKMVFAFCSML | 서열번호91 | KMNKLIKMV | 79 | medium |
| hg19_knownGene_uc003pue.3,hg19_knownGene_uc003puf.3 | SLC22A16 | chr6 | 110746270 | C | T | 0 | PQLFVGTMALLSGVLTL | PQLFVGTMTLLSGVLTL | 서열번호92 | QLFVGTMTL | 84 | high |
| hg19_knownGene_uc003fjk.3 | PIK3CA | chr3 | 178916891 | G | A | 0 | ETRRLCDLRLFQPFLKV | ETRRLCDLQLFQPFLKV | 서열번호93 | QLFQPFLKV | 84 | high |
| hg19_knownGene_uc002hue.3,hg19_knownGene_uc010cwt.1 | CASC3 | chr17 | 38324639 | C | T | 0 | YAPGALPPPPPPHLYPN | YAPGALPPLPPPHLYPN | 서열번호94 | YAPGALPPL | 93 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc011bai.2,hg19_knownGene_uc011baj.2 | SLC6A20 | chr3 | 45817323 | G | A | 0 | NGGVQWEPALCLLLAWL | NGGVQWEPVLCLLLAWL | 서열번호 95 | VQWEPVLCL | 95 | high |
| hg19_knownGene_uc010dfa.1,hg19_knownGene_uc010dfb.1 | ABCA10 | chr17 | 67178331 | G | A | 0 | ALMGIFNFTELIQMEST | ALMGIFNFMELIQMEST | 서열번호 96 | GIFNFMELI | 105 | high |
| hg19_knownGene_uc001qsy.3,hg19_knownGene_uc010sge.2 | CD163L1 | chr12 | 7531888 | G | A | 0 | VGVICSDASDMELRLVG | VGVICSDALDMELRLVG | 서열번호 97 | ALDMELRLV | 120 | high |
| hg19_knownGene_uc001vow.1,hg19_knownGene_uc001vov.1 | TMTC4 | chr13 | 101277794 | G | A | 0 | PDCYYNLGRLVSAGCPV | PDCYYNLGCLVSAGCPV | 서열번호 98 | CLVSAGCPV | 122 | high |
| hg19_knownGene_uc004agr.3 | PGM5 | chr9 | 70993145 | A | G | 0 | RLIIGQNGILSTPAVSC | RLIIGQNGVLSTPAVSC | 서열번호 99 | RLIIGQNGV | 124 | high |
| hg19_knownGene_uc001vpa.2,hg19_knownGene_uc001voz.2,<br>hg19_knownGene_uc001vox.1 | NALCN | chr13 | 102029355 | C | T | 0 | QMSPWGMLRIPRPLIMI | QMSPWGMLQIPRPLIMI | 서열번호 100 | GMLQIPRPL | 134 | medium |
| hg19_knownGene_uc001tml.1,hg19_knownGene_uc001tmk.1,<br>hg19_knownGene_uc001tmj.3,<br>hg19_knownGene_uc009zut.1 | BTBD11 | chr12 | 108004005 | C | T | 0 | FCASRKLDAVAIEAKFK | FCASRKLDVVAIEAKFK | 서열번호 101 | KLDVVAIEA | 148 | high |
| hg19_knownGene_uc011mdo.2 | SARDH | chr9 | 136596596 | G | A | 0 | MSLGKAYGVESHVL | MSLGKVYGVESHVL | 서열번호 102 | KVYGVESHV | 148 | high |
| hg19_knownGene_uc004cep.4,hg19_knownGene_uc004ceo.3,<br>hg19_knownGene_uc011mdn.2 | SARDH | chr9 | 136596596 | G | A | 0 | KRLMSLGKAYGVESHVL | KRLMSLGKVYGVESHVL | 서열번호 103 | KVYGVESHV | 148 | high |
| hg19_knownGene_uc003qtl.3 | LPA | chr6 | 161006078 | G | A | 0 | RIPLYYPNAGLTRNYCR | RIPLYYPNVGLTRNYCR | 서열번호 104 | RIPLYYPNV | 153 | high |
| hg19_knownGene_uc001iwr.4,hg19_knownGene_uc001iwt.4,<br>hg19_knownGene_uc001iws.4 | ITGB1 | chr10 | 33209310 | G | T | 0 | LIIDAYNSLSSEVILEN | LIIDAYNSISSEVILEN | 서열번호 105 | LIIDAYNSI | 164 | medium |
| hg19_knownGene_uc003eki.3 | EEFSEC | chr3 | 127965789 | G | A | 0 | QIACQKLVVVLNKIDLL | QIACQKLVMVLNKIDLL | 서열번호 106 | MVLNKIDLL | 170 | high |
| hg19_knownGene_uc002viv.3,hg19_knownGene_uc002viu.3 | STK36 | chr2 | 219558685 | G | A | 0 | YFLSLLVFRLQNLPCGM | YFLSLLVFQLQNLPCGM | 서열번호 107 | LLVFQLQNL | 172 | high |
| hg19_knownGene_uc011bai.2,hg19_knownGene_uc011baj.2 | SLC6A20 | chr3 | 45817323 | G | A | 0 | NGGVQWEPALCLLLAWL | NGGVQWEPVLCLLLAWL | 서열번호 108 | VLCLLLAWL | 173 | high |
| hg19_knownGene_uc003jml.2,hg19_knownGene_uc003jmk.3 | C6 | chr5 | 41149516 | T | G | 0 | DYFTSPACKFLAEKCLN | DYFTSPACTFLAEKCLN | 서열번호 109 | FTSPACTFL | 212 | high |
| hg19_knownGene_uc003eki.3 | EEFSEC | chr3 | 127965789 | G | A | 0 | QIACQKLVVVLNKIDLL | QIACQKLVMVLNKIDLL | 서열번호 110 | KLVMVLNKI | 214 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002xjc.3 | SLC32A1 | chr20 | 37357184 | G | A | 0 | LWHQVFFDVAIFVIGGI | LWHQVFFDIAIFVIGGI | 서열번호 111 | VFFDIAIFV | 225 | high |
| hg19_knownGene_uc003xed.4,hg19_knownGene_uc011lac.1 | NEFM | chr8 | 24771944 | C | T | 0 | ALRKDIEEASLVKVELD | ALRKDIEEVSLVKVELD | 서열번호 112 | ALRKDIEEV | 256 | high |
| hg19_knownGene_uc001hyf.2,hg19_knownGene_uc001hyg.2,<br>hg19_knownGene_uc009xgi.1 | ACTN2 | chr1 | 236902618 | G | A | 0 | ASELLEWIRRTIPWLEN | ASELLEWIHRTIPWLEN | 서열번호 113 | ELLEWIHRT | 262 | medium |
| hg19_knownGene_uc010joz.2,hg19_knownGene_uc031sms.1,<br>hg19_knownGene_uc003mzv.2,<br>hg19_knownGene_uc003mzw.3 | NEDD9 | chr6 | 11185718 | C | T | 0 | ISLLNAIDALFSCVSSA | ISLLNAIDTLFSCVSSA | 서열번호 114 | AIDTLFSCV | 272 | medium |
| hg19_knownGene_uc003thb.2,hg19_knownGene_uc022acb.1 | POU6F2 | chr7 | 39503921 | C | T | 0 | KLDITPKSAQKIKPVLE | KLDITPKSVQKIKPVLE | 서열번호 115 | KLDITPKSV | 274 | medium |
| hg19_knownGene_uc001bnm.4,hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | VGIVDIFLGFLSFFVVA | VGIVDIFLSFLSFFVVA | 서열번호 116 | IVDIFLSFL | 284 | high |
| hg19_knownGene_uc002hbi.3,hg19_knownGene_uc002hbh.3,<br>hg19_knownGene_uc010wal.1,<br>hg19_knownGene_uc010wam.2,<br>hg19_knownGene_uc010wan.2 | SLC13A2 | chr17 | 26817568 | G | A | 0 | HWNLHKRIALRVLLIVG | HWNLHKRITLRVLLIVG | 서열번호 117 | ITLRVLLIV | 304 | high |
| hg19_knownGene_uc011dzr.2,hg19_knownGene_uc011dzt.2,<br>hg19_knownGene_uc010kbz.3,<br>hg19_knownGene_uc010kca.3,<br>hg19_knownGene_uc003pmq.4,<br>hg19_knownGene_uc011dzs.2,<br>hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | GKMNKLIKTVFAFCSML | GKMNKLIKMVFAFCSML | 서열번호 118 | KLIKMVFAF | 312 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc011dzr.2,hg19_knownGene_uc011dzt.2,<br>hg19_knownGene_uc010kbz.3,<br>hg19_knownGene_uc010kca.3,<br>hg19_knownGene_uc003pmq.4,<br>hg19_knownGene_uc011dzs.2,<br>hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | GKMNKLIKTVFAFCSML | GKMNKLIKMVFAFCSML | 서열번호 119 | KMVFAFCSM | 313 | high |
| hg19_knownGene_uc001vkp.1,hg19_knownGene_uc001vkq.1,<br>hg19_knownGene_uc001vko.2,<br>hg19_knownGene_uc010aez.1 | EDNRB | chr13 | 78492668 | G | A | 0 | SLCGRALVALVLACGLS | SLCGRALVVLVLACGLS | 서열번호 120 | SLCGRALVV | 328 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 102182749 | G | A | 0 | SFGGLGIWTLIDVLLIG | SFGGLGIWMLIDVLLIG | 서열번호 121 | MLIDVLLIG | 343 | medium |

*표 6*

[0118] HLA-A0201에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프(10mer)

| transcript | gene | chr | pos | ref | alt | expr(RPKM) | WT_AA | MT_AA | MTpep | | MT_ic50 | 스코어 수준 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002bxi.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxh.3,<br>hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 102182749 | G | A | 0 | FSFGGLGIWTLIDVLLIGV | FSFGGLGIWMLIDVLLIGV | 서열번호 122 | MLIDVLLIGV | 4 | high |
| hg19_knownGene_uc003pkl.2 | TBX18 | chr6 | 85446536 | G | A | 0 | LGSSPSGTMTDRQMLPPVE | LGSSPSGTMMDRQMLPPVE | 서열번호 123 | MMDRQMLPPV | 6 | high |
| hg19_knownGene_uc001bnm.4,<br>hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | HVGIVDIFLGFLSFFVVAL | HVGIVDIFLSFLSFFVVAL | 서열번호 124 | FLSFLSFFVV | 6 | high |
| hg19_knownGene_uc022cbc.1,<br>hg19_knownGene_uc004ejj.4,<br>hg19_knownGene_uc022cbd.1,<br>hg19_knownGene_uc004eji.4,<br>hg19_knownGene_uc010nod.3 | GPRASP1 | chrX | 101912464 | C | T | 0 | SLIETLLNYPSSRVRTSFL | SLIETLLNYLSSRVRTSFL | 서열번호 125 | SLIETLLNYL | 10 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc010bid.2, hg19_knownGene_uc002arr.2, hg19_knownGene_uc002ars.2, hg19_knownGene_uc002arq.2, hg19_knownGene_uc010bie.2, hg19_knownGene_uc002arp.2 | NOX5 | chr15 | 69329504 | G | A | 0 | EKAIGLAVSRMAAVCIMEV | EKAIGLAVSHMAAVCIMEV | 서열번호126 | HMAAVCIMEV | 13 | high |
| hg19_knownGene_uc022cbc.1, hg19_knownGene_uc004ejj.4, hg19_knownGene_uc022cbd.1, hg19_knownGene_uc004eji.4, hg19_knownGene_uc010nod.3 | GPRASP1 | chrX | 101912464 | C | T | 0 | SLIETLLNYPSSRVRTSFL | SLIETLLNYLSSRVRTSFL | 서열번호127 | TLLNYLSSRV | 16 | high |
| hg19_knownGene_uc002pxe.4 | SIGLEC5 | chr19 | 52131128 | G | A | 0 | GGFTCRAQHPLGFLQIFLN | GGFTCRAQHLLGFLQIFLN | 서열번호128 | HLLGFLQIFL | 19 | high |
| hg19_knownGene_uc001tml.1, hg19_knownGene_uc001tmk.1, hg19_knownGene_uc001tmm.1 | BTBD11 | chr12 | 108045467 | A | C | 0 | EIMELLSAAKFFQLEALQR | EIMELLSAATFFQLEALQR | 서열번호129 | LLSAATFFQL | 22 | high |
| hg19_knownGene_uc004cep.4, hg19_knownGene_uc004ceo.3, hg19_knownGene_uc011mdn.2 | SARDH | chr9 | 136596596 | G | A | 0 | YKRLMSLGKAYGVESHVLS | YKRLMSLGKVYGVESHVLS | 서열번호130 | LMSLGKVYGV | 22 | high |
| hg19_knownGene_uc001szy.4, hg19_knownGene_uc001szv.4 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | ILLMVIGIPLFFLELSVGQ | ILLMVIGIPFFFLELSVGQ | 서열번호131 | MVIGIPFFFL | 28 | high |
| hg19_knownGene_uc010sul.3 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | MVIGIPLFFLELSVGQ | MVIGIPFFFLELSVGQ | 서열번호132 | MVIGIPFFFL | 28 | high |
| hg19_knownGene_uc003xrh.1, hg19_knownGene_uc022aup.1, hg19_knownGene_uc010lyc.1, hg19_knownGene_uc003xri.1 | OPRK1 | chr8 | 54142147 | C | T | 0 | VLVVVAVFVVCWTPIHIFI | VLVVVAVFVICWTPIHIFI | 서열번호133 | FVICWTPIHI | 33 | high |
| hg19_knownGene_uc002kdu.3 | FASN | chr17 | 80049217 | G | A | 0 | AFLSMLNDIAAVPATAMPF | AFLSMLNDIVAVPATAMPF | 서열번호134 | MLNDIVAVPA | 35 | high |
| hg19_knownGene_uc002xjc.3 | SLC32A1 | chr20 | 37357184 | G | A | 0 | LLWHQVFFDVAIFVIGGIC | LLWHQVFFDIAIFVIGGIC | 서열번호135 | LLWHQVFFDI | 35 | high |
| hg19_knownGene_uc003jqw.4 | MAP3K1 | chr5 | 56181765 | C | T | 0 | LFIEWMAGGSVAHLLSKYG | LFIEWMAGGLVAHLLSKYG | 서열번호136 | WMAGGLVAHL | 37 | high |
| hg19_knownGene_uc010vlm.2, hg19_knownGene_uc002exu.2, hg19_knownGene_uc031qwu.1, hg19_knownGene_uc002exv.2 | WWP2 | chr16 | 69942692 | C | T | 0 | WEQRELPNGRVYYVDHNTK | WEQRELPNGCVYYVDHNTK | 서열번호137 | ELPNGCVYYV | 38 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002hhp.1, hg19_knownGene_uc002hho.1, hg19_knownGene_uc010wcb.2 | MYO1D | chr17 | 31087632 | C | T | 0 | DAFAKAIYERLFCWIVTRI | DAFAKAIYEHLFCWIVTRI | 서열번호 138 | HLFCWIVTRI | 39 | high |
| hg19_knownGene_uc011bai.2, hg19_knownGene_uc011baj.2 | SLC6A20 | chr3 | 45817323 | G | A | 0 | ENGGVQWEPALCLLLAWLV | ENGGVQWEPVLCLLLAWLV | 서열번호 139 | VLCLLLAWLV | 40 | high |
| hg19_knownGene_uc001szj.1 | LIN7A | chr12 | 81283099 | T | G | 0 | LLEKLQESGEVPVHKLQSL | LLEKLQESGDVPVHKLQSL | 서열번호 140 | KLQESGDVPV | 41 | medium |
| hg19_knownGene_uc010rxb.2, hg19_knownGene_uc010rxa.2, hg19_knownGene_uc010rxc.2 | HTR3A | chr11 | 113853876 | G | A | 0 | VGKSPNIPYVYIRHQGEVQ | VGKSPNIPYMYIRHQGEVQ | 서열번호 141 | YMYIRHQGEV | 42 | high |
| hg19_knownGene_uc002hue.3, hg19_knownGene_uc010cwt.1 | CASC3 | chr17 | 38325584 | C | T | 0 | HLYPNTQAPSQVYGGVTYY | HLYPNTQAPLQVYGGVTYY | 서열번호 142 | HLYPNTQAPL | 45 | high |
| hg19_knownGene_uc003sys.3 | HOXA7 | chr7 | 27194754 | G | A | 0 | KEFHFNRYLTRRRRIEIAH | KEFHFNRYLMRRRRIEIAH | 서열번호 143 | YLMRRRRIEI | 48 | high |
| hg19_knownGene_uc002viv.3, hg19_knownGene_uc002viu.3 | STK36 | chr2 | 219558685 | G | A | 0 | LYFLSLLVFRLQNLPCGME | LYFLSLLVFQLQNLPCGME | 서열번호 144 | SLLVFQLQNL | 48 | high |
| hg19_knownGene_uc010dfa.1, hg19_knownGene_uc010dfb.1 | ABCA10 | chr17 | 67178331 | G | A | 0 | NALMGIFNFTELIQMESTS | NALMGIFNFMELIQMESTS | 서열번호 145 | LMGIFNFMEL | 56 | high |
| hg19_knownGene_uc002xwa.4, hg19_knownGene_uc002xwb.3 | KCNG1 | chr20 | 49626482 | G | A | 0 | AFGTILTFLRAGKLRLLRE | AFGTILTFLCAGKLRLLRE | 서열번호 146 | FLCAGKLRLL | 60 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3, hg19_knownGene_uc002bxh.3, hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 102182749 | G | A | 0 | FSFGGLGIWTLIDVLLIGV | FSFGGLGIWMLIDVLLIGV | 서열번호 147 | GLGIWMLIDV | 62 | high |
| hg19_knownGene_uc002qwx.3, hg19_knownGene_uc002qww.3, hg19_knownGene_uc010yio.2, hg19_knownGene_uc002qwr.3, hg19_knownGene_uc002qwu.3, hg19_knownGene_uc010yip.2 | TPO | chr2 | 1497732 | T | C | 0 | VWLGGLAENFLPRARTGPL | VWLGGLAENLLPRARTGPL | 서열번호 148 | GLAENLLPRA | 65 | high |
| hg19_knownGene_uc001bnm.4, hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | HVGIVDIFLGFLSFFVVAL | HVGIVDIFLSFLSFFVVAL | 서열번호 149 | IFLSFLSFFV | 67 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc002jig.2, hg19_knownGene_uc002jid.2, hg19_knownGene_uc002jib.2, hg19_knownGene_uc002jic.2, hg19_knownGene_uc002jif.2 | ABCA5 | chr17 | 67257396 | G | A | 0 | FWSFIYSVAALACIAITEI | FWSFIYSVAVLACIAITEI | 서열번호 150 | VLACIAITEI | 68 | high |
| hg19_knownGene_uc001vot.3, hg19_knownGene_uc010tja.2, hg19_knownGene_uc001vou.3 | TMTC4 | chr13 | 101277794 | G | A | 0 | YPDCYYNLGRLYADLNRHV | YPDCYYNLGCLYADLNRHV | 서열번호 151 | CLYADLNRHV | 68 | high |
| hg19_knownGene_uc002kdu.3 | FASN | chr17 | 80049217 | G | A | 0 | AFLSMLNDIAAVPATAMPF | AFLSMLNDIVAVPATAMPF | 서열번호 152 | FLSMLNDIVA | 71 | high |
| hg19_knownGene_uc003ahl.3, hg19_knownGene_uc021wnt.1 | SF3A1 | chr22 | 30730630 | C | T | 0 | LAYYNMANGAVIHLALKER | LAYYNMANGTVIHLALKER | 서열번호 153 | NMANGTVIHL | 76 | high |
| hg19_knownGene_uc010bid.2, hg19_knownGene_uc002arr.2, hg19_knownGene_uc002ars.2, hg19_knownGene_uc002arq.2, hg19_knownGene_uc010bie.2, hg19_knownGene_uc002arp.2 | NOX5 | chr15 | 69329504 | G | A | 0 | EKAIGLAVSRMAAVCIMEV | EKAIGLAVSHMAAVCIMEV | 서열번호 154 | GLAVSHMAAV | 77 | high |
| hg19_knownGene_uc001ouu.2 | C2CD3 | chr11 | 73811600 | A | C | 0 | QDKLLGLVKLPLHQFYMSF | QDKLLGLVKRPLHQFYMSF | 서열번호 155 | KLLGLVKRPL | 86 | high |
| hg19_knownGene_uc002xjc.3 | SLC32A1 | chr20 | 37357184 | G | A | 0 | LLWHQVFFDVAIFVIGGIC | LLWHQVFFDIAIFVIGGIC | 서열번호 156 | QVFFDIAIFV | 87 | high |
| hg19_knownGene_uc021qya.1, hg19_knownGene_uc001rzn.3, hg19_knownGene_uc010snn.2, hg19_knownGene_uc001rzm.3, hg19_knownGene_uc001rzl.3 | ACVR1B | chr12 | 52374774 | G | A | 0 | GSGLPLFVQRTVARTIVLQ | GSGLPLFVQHTVARTIVLQ | 서열번호 157 | GLPLFVQHTV | 89 | high |
| hg19_knownGene_uc001qsr.3, hg19_knownGene_uc001qss.3 | CLSTN3 | chr12 | 72888065 | G | A | 0 | GSLALFPGIRLETCDEPLW | GSLALFPGIHLETCDEPLW | 서열번호 158 | ALFPGIHLET | 89 | high |
| hg19_knownGene_uc003ysr.3 | GSDMC | chr8 | 130789814 | C | T | 0 | MPSMLERISKNLVKEI | MPSMLEHISKNLVKEI | 서열번호 159 | SMLEHISKNL | 89 | high |
| hg19_knownGene_uc003pue.3, hg19_knownGene_uc003puf.3 | SLC22A16 | chr6 | 110746270 | C | T | 0 | IPQLFVGTMALLSGVLTLK | IPQLFVGTMTLLSGVLTLK | 서열번호 160 | QLFVGTMTLL | 95 | high |
| hg19_knownGene_uc002lgk.1, hg19_knownGene_uc002lgl.1 | WDR7 | chr18 | 54603098 | G | A | 0 | RHALSLIATARPPAFITTI | RHALSLIATTRPPAFITTI | 서열번호 161 | SLIATTRPPA | 97 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc001fsd.3, hg19_knownGene_uc010pid.2, hg19_knownGene_uc001fsf.3, hg19_knownGene_uc001frz.3, hg19_knownGene_uc001fsj.3, hg19_knownGene_uc001fse.3, hg19_knownGene_uc001fsk.3, hg19_knownGene_uc001fry.3 | CD1E | chr1 | 158324361 | T | G | 0 | FLKPWSHGNFSKQELKNLQ | FLKPWSHGNVSKQELKNLQ | 서열번호 162 | FLKPWSHGNV | 98 | high |
| hg19_knownGene_uc002ehx.3, hg19_knownGene_uc002ehy.3 | IRX6 | chr16 | 55363164 | C | T | 0 | ALQGLPLNCAPCPRRSEPV | ALQGLPLNCVPCPRRSEPV | 서열번호 163 | ALQGLPLNCV | 98 | high |
| hg19_knownGene_uc001lcl.4 | PNLIPRP3 | chr10 | 118236283 | A | C | 0 | KHLFEDSQNKLGAEMVINT | KHLFEDSQNTLGAEMVINT | 서열번호 164 | HLFEDSQNTL | 99 | high |
| hg19_knownGene_uc010wek.2 | ERBB2 | chr17 | 37868208 | C | T | 0 | DNYLSTDVGSCTLVCPLHN | DNYLSTDVGFCTLVCPLHN | 서열번호 165 | YLSTDVGFCT | 106 | high |
| hg19_knownGene_uc002hso.3, hg19_knownGene_uc010cwa.3, hg19_knownGene_uc002hsl.3, hg19_knownGene_uc002hsn.1, hg19_knownGene_uc002hsp.3, hg19_knownGene_uc010cwb.3, hg19_knownGene_uc002hsm.3 | ERBB2 | chr17 | 37868208 | C | T | 0 | YNYLSTDVGSCTLVCPLHN | YNYLSTDVGFCTLVCPLHN | 서열번호 166 | YLSTDVGFCT | 106 | high |
| hg19_knownGene_uc002emk.3, hg19_knownGene_uc002emi.3, hg19_knownGene_uc002emj.3 | CCDC135 | chr16 | 57760055 | G | A | 0 | DVAERVFLVAEERIQLRYH | DVAERVFLVTEERIQLRYH | 서열번호 167 | FLVTEERIQL | 107 | high |
| hg19_knownGene_uc002kft.3 | RAB40B | chr17 | 80616484 | C | T | 0 | AQAYAERLGVTFFEVSPLC | AQAYAERLGMTFFEVSPLC | 서열번호 168 | GMTFFEVSPL | 108 | high |
| hg19_knownGene_uc001qsr.3, hg19_knownGene_uc001qss.3 | CLSTN3 | chr12 | 7288865 | G | A | 0 | GSLALFPGIRLETCDEPLW | GSLALFPGIHLETCDEPLW | 서열번호 169 | SLALFPGIHL | 111 | high |
| hg19_knownGene_uc001mmd.3, hg19_knownGene_uc001mmf.3 | SOX6 | chr11 | 16077437 | G | A | 0 | SPLQLQQLYAAQLASMQVS | SPLQLQQLYVAQLASMQVS | 서열번호 170 | YVAQLASMQV | 115 | high |
| hg19_knownGene_uc001mmg.3, hg19_knownGene_uc001mme.3 | SOX6 | chr11 | 16077437 | G | A | 0 | NHKQIEQLYAAQLASMQVS | NHKQIEQLYVAQLASMQVS | 서열번호 171 | YVAQLASMQV | 115 | high |
| hg19_knownGene_uc002hhp.1, hg19_knownGene_uc002hho.1, hg19_knownGene_uc010wcb.2 | MYO1D | chr17 | 31087632 | C | T | 0 | DAFAKAIYERLFCWIVTRI | DAFAKAIYEHLFCWIVTRI | 서열번호 172 | AIYEHLFCWI | 118 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc010nzv.1, hg19_knownGene_uc001aok.4, hg19_knownGene_uc001aoi.3, hg19_knownGene_uc001aoj.3 | CAMTA1 | chr1 | 7797322 | C | T | 0 | HFSCTPLMWACALGHLEAA | HFSCTPLMWVCALGHLEAA | 서열번호 173 | LMWVCALGHL | 120 | high |
| hg19_knownGene_uc001bnm.4, hg19_knownGene_uc001bnn.3 | SLC9A1 | chr1 | 27436202 | C | T | 0 | HVGIVDIFLGFLSFFVVAL | HVGIVDIFLSFLSFFVVAL | 서열번호 174 | GIVDIFLSFL | 125 | high |
| hg19_knownGene_uc011dzr.2, hg19_knownGene_uc011dzt.2, hg19_knownGene_uc010kbz.3, hg19_knownGene_uc010kca.3, hg19_knownGene_uc003pmq.4, hg19_knownGene_uc011dzs.2, hg19_knownGene_uc021zco.1 | CNR1 | chr6 | 88853864 | G | A | 0 | FGKMNKLIKTVFAFCSMLC | FGKMNKLIKMVFAFCSMLC | 서열번호 175 | KMVFAFCSML | 127 | high |
| hg19_knownGene_uc003vsp.2 | WDR91 | chr7 | 134894422 | C | T | 0 | LRDYWSYLERRLFSRLEDI | LRDYWSYLEHRLFSRLEDI | 서열번호 176 | YLEHRLFSRL | 143 | medium |
| hg19_knownGene_uc011eao.2, hg19_knownGene_uc003pss.4 | ARMC2 | chr6 | 109286202 | G | T | 0 | IKKLVDCLRDLGPTDWQLA | IKKLVDCLRYLGPTDWQLA | 서열번호 177 | YLGPTDWQLA | 157 | high |
| hg19_knownGene_uc002gio.3, hg19_knownGene_uc010cng.2, hg19_knownGene_uc002gim.3, hg19_knownGene_uc010cni.2, hg19_knownGene_uc031qyq.1, hg19_knownGene_uc010cnf.2, hg19_knownGene_uc002gin.3, hg19_knownGene_uc010cnh.2, hg19_knownGene_uc002gig.1, hg19_knownGene_uc002gih.3, hg19_knownGene_uc002gij.3, hg19_knownGene_uc002gii.2 | TP53 | chr17 | 7577539 | G | A | 0 | NSSCMGGMNRRPILTIITL | NSSCMGGMNWRPILTIITL | 서열번호 178 | GMNWRPILTI | 163 | high |
| hg19_knownGene_uc003jml.2, hg19_knownGene_uc003jmk.3 | C6 | chr5 | 41149516 | T | G | 0 | NDYFTSPACKFLAEKCLNN | NDYFTSPACTFLAEKCLNN | 서열번호 179 | FTSPACTFLA | 176 | high |
| hg19_knownGene_uc003bve.1 | IRAK2 | chr3 | 10264468 | C | T | 0 | AAYLPEDFIRVGQLTKRVD | AAYLPEDFIWVGQLTKRVD | 서열번호 180 | YLPEDFIWVG | 179 | high |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc011kis.2, hg19_knownGene_uc003upp.3, hg19_knownGene_uc003upr.3 | TRRAP | chr7 | 98519385 | C | T | 0 | RAELMQALWRTLRNPADSI | RAELMQALWCTLRNPADSI | 서열번호181 | ELMQALWCTL | 190 | high |
| hg19_knownGene_uc001gut.2, hg19_knownGene_uc001gur.2 | PTPRC | chr1 | 198711490 | A | C | 0 | LRRQRCLMVQVEAQYILIH | LRRQRCLMVHVEAQYILIH | 서열번호182 | LMVHVEAQYI | 194 | high |
| hg19_knownGene_uc003yhw.3, hg19_knownGene_uc010mbe.2 | CPQ | chr8 | 97797433 | T | G | 0 | NLQQDGLEKVHLEPVRIPH | NLQQDGLEKGHLEPVRIPH | 서열번호183 | GLEKGHLEPV | 194 | medium |
| hg19_knownGene_uc011bai.2, hg19_knownGene_uc011baj.2 | SLC6A20 | chr3 | 45817323 | G | A | 0 | ENGGVQWEPALCLLLAWLV | ENGGVQWEPVLCLLLAWLV | 서열번호184 | VQWEPVLCLL | 195 | high |
| hg19_knownGene_uc002viv.3, hg19_knownGene_uc002viu.3 | STK36 | chr2 | 219558685 | G | A | 0 | LYFLSLLVFRLQNLPCGME | LYFLSLLVFQLQNLPCGME | 서열번호185 | YFLSLLVFQL | 195 | high |
| hg19_knownGene_uc001vpa.2, hg19_knownGene_uc001voz.2, hg19_knownGene_uc001vox.1 | NALCN | chr13 | 102029355 | C | T | 0 | DQMSPWGMLRIPRPLIMIR | DQMSPWGMLQIPRPLIMIR | 서열번호186 | GMLQIPRPLI | 197 | medium |
| hg19_knownGene_uc010tkh.2, hg19_knownGene_uc001vuh.3 | TMEM255B | chr13 | 114469097 | C | T | 0 | GLLDPAEGLSRRKKTSLWF | GLLDPAEGLLRRKKTSLWF | 서열번호187 | GLLDPAEGLL | 213 | high |
| hg19_knownGene_uc011kis.2, hg19_knownGene_uc003upp.3, hg19_knownGene_uc003upr.3 | TRRAP | chr7 | 98519385 | C | T | 0 | RAELMQALWRTLRNPADSI | RAELMQALWCTLRNPADSI | 서열번호188 | ALWCTLRNPA | 225 | medium |
| hg19_knownGene_uc002xxm.1, hg19_knownGene_uc002xxn.1, hg19_knownGene_uc002xxl.1 | CSTF1 | chr20 | 54978601 | G | A | 0 | HTEDYVLLPDERTISLCCW | HTEDYVLLPNERTISLCCW | 서열번호189 | LLPNERTISL | 235 | high |
| hg19_knownGene_uc003fjk.3 | PIK3CA | chr3 | 178916891 | G | A | 0 | DETRRLCDLRLFQPFLKVI | DETRRLCDLQLFQPFLKVI | 서열번호190 | LQLFQPFLKV | 238 | high |
| hg19_knownGene_uc009yrn.1 | ADRBK1 | chr11 | 67051736 | C | T | 0 | RNFPLTISERWQQEVAETV | RNFPLTISEWWQQEVAETV | 서열번호191 | TISEWWQQEV | 239 | high |
| hg19_knownGene_uc010hiq.3, hg19_knownGene_uc003cnx.4 | KIF15 | chr3 | 44828026 | C | T | 0 | IKKGVFVVGAVEQVVTSAA | IKKGVFVVGVVEQVVTSAA | 서열번호192 | FVVGVVEQVV | 248 | high |
| hg19_knownGene_uc002dli.3 | HS3ST2 | chr16 | 22926539 | G | A | 0 | WNAIRIGMYVLHLESWLQY | WNAIRIGMYMLHLESWLQY | 서열번호193 | YMLHLESWLQ | 253 | high |
| hg19_knownGene_uc001mco.3 | CNGA4 | chr11 | 6265440 | A | C | 0 | DQQLDDLQTKFARLLAELE | DQQLDDLQTTFARLLAELE | 서열번호194 | QLDDLQTTFA | 254 | medium |
| hg19_knownGene_uc001rgq.1, hg19_knownGene_uc001rgp.1 | KRAS | chr12 | 25398285 | C | T | 0 | EYKLVVVGAGGVGKSALTI | EYKLVVVGASGVGKSALTI | 서열번호195 | KLVVVGASGV | 256 | high |
| hg19_knownGene_uc002hue.3, hg19_knownGene_uc010cwt.1 | CASC3 | chr17 | 38324639 | C | T | 0 | PYAPGALPPPPPPHLYPNT | PYAPGALPPLPPPHLYPNT | 서열번호196 | ALPPLPPPHL | 260 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc001vpa.2, hg19_knownGene_uc001voz.2, hg19_knownGene_uc001vox.1 | NALCN | chr13 | 102029355 | C | T | 0 | DQMSPWGMLRIPRPLIMIR | DQMSPWGMLQIPRPLIMIR | 서열번호 197 | QMSPWGMLQI | 266 | medium |
| hg19_knownGene_uc001szy.4, hg19_knownGene_uc001szv.4 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | ILLMVIGIPLFFLELSVGQ | ILLMVIGIPFFFLELSVGQ | 서열번호 198 | LLMVIGIPFF | 267 | high |
| hg19_knownGene_uc003zqw.4, hg19_knownGene_uc003zqx.4, hg19_knownGene_uc010mjh.1 | ACO1 | chr9 | 32418455 | G | A | 0 | DGYYYPDSLVGTDSHTTMI | DGYYYPDSLMGTDSHTTMI | 서열번호 199 | SLMGTDSHTT | 286 | medium |
| hg19_knownGene_uc021ozl.1, hg19_knownGene_uc001fau.3 | IVL | chr1 | 152882716 | A | C | 0 | VKRDEQLGMKKEQLLELPE | VKRDEQLGMTKEQLLELPE | 서열번호 200 | GMTKEQLLEL | 295 | medium |
| hg19_knownGene_uc001vkp.1, hg19_knownGene_uc001vkq.1, hg19_knownGene_uc001vko.2, hg19_knownGene_uc010aez.1 | EDNRB | chr13 | 78492668 | G | A | 0 | PSLCGRALVALVLACGLSR | PSLCGRALVVLVLACGLSR | 서열번호 201 | SLCGRALVVL | 309 | medium |
| hg19_knownGene_uc002viv.3, hg19_knownGene_uc002viu.3 | STK36 | chr2 | 219558685 | G | A | 0 | LYFLSLLVFRLQNLPCGME | LYFLSLLVFQLQNLPCGME | 서열번호 202 | FQLQNLPCGM | 315 | high |
| hg19_knownGene_uc002bxi.3, hg19_knownGene_uc002bxh.3, hg19_knownGene_uc002bxj.3 | TM2D3 | chr15 | 102182749 | G | A | 0 | FSFGGLGIWTLIDVLLIGV | FSFGGLGIWMLIDVLLIGV | 서열번호 203 | GIWMLIDVLL | 330 | medium |
| hg19_knownGene_uc022azb.1, hg19_knownGene_uc003yin.3 | KCNS2 | chr8 | 99441361 | C | T | 0 | GYGDVVPGTTAGKLTASAC | GYGDVVPGTMAGKLTASAC | 서열번호 204 | TMAGKLTASA | 345 | medium |
| hg19_knownGene_uc003lmh.4, hg19_knownGene_uc010jgh.3, hg19_knownGene_uc003lmf.4, hg19_knownGene_uc003lmg.4 | GNPDA1 | chr5 | 141384531 | G | A | 0 | LTKVPTMALTVGVGTVMDA | LTKVPTMALMVGVGTVMDA | 서열번호 205 | ALMVGVGTVM | 363 | high |
| hg19_knownGene_uc003xrh.1, hg19_knownGene_uc022aup.1, hg19_knownGene_uc010lyc.1, hg19_knownGene_uc003xri.1 | OPRK1 | chr8 | 54142147 | C | T | 0 | VLVVVAVFVVCWTPIHIFI | VLVVVAVFVICWTPIHIFI | 서열번호 206 | VLVVVAVFVI | 372 | high |
| hg19_knownGene_uc001mmd.3, hg19_knownGene_uc001mmf.3 | SOX6 | chr11 | 16077437 | G | A | 0 | SPLQLQQLYAAQLASMQVS | SPLQLQQLYVAQLASMQVS | 서열번호 207 | QLYVAQLASM | 384 | medium |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hg19_knownGene_uc001mmg.3, hg19_knownGene_uc001mme.3 | SOX6 | chr11 | 16077437 | G | A | 0 | NHKQIEQLYAAQLASMQVS | NHKQIEQLYVAQLASMQVS | 서열번호 208 | QLYVAQLASM | 384 | medium |
| hg19_knownGene_uc002lkw.3, hg19_knownGene_uc002lky.2 | NETO1 | chr18 | 70451000 | G | A | 0 | STVANDVMLRTGLGVIRMW | STVANDVMLCTGLGVIRMW | 서열번호 209 | VMLCTGLGVI | 401 | medium |
| hg19_knownGene_uc001xuj.3, hg19_knownGene_uc001xul.3, hg19_knownGene_uc001xui.3 | ADCK1 | chr14 | 78397931 | G | A | 0 | ISHLLNHVPRQMLLILKTN | ISHLLNHVPHQMLLILKTN | 서열번호 210 | HLLNHVPHQM | 403 | medium |
| hg19_knownGene_uc003pue.3, hg19_knownGene_uc003puf.3 | SLC22A16 | chr6 | 110746270 | C | T | 0 | IPQLFVGTMALLSGVLTLK | IPQLFVGTMTLLSGVLTLK | 서열번호 211 | MTLLSGVLTL | 434 | medium |
| hg19_knownGene_uc001szy.4, hg19_knownGene_uc001szv.4 | SLC6A15 | chr12 | 85279797 | G | A | 0 | ILLMVIGIPLFFLELSVGQ | ILLMVIGIPFFFLELSVGQ | 서열번호 212 | LMVIGIPFFF | 447 | medium |
| hg19_knownGene_uc003xrh.1, hg19_knownGene_uc022aup.1, hg19_knownGene_uc010lyc.1, hg19_knownGene_uc003xri.1 | OPRK1 | chr8 | 54142147 | C | T | 0 | VLVVVAVFVVCWTPIHIFI | VLVVVAVFVICWTPIHIFI | 서열번호 213 | AVFVICWTPI | 448 | medium |
| hg19_knownGene_uc002hbi.3, hg19_knownGene_uc002hbh.3, hg19_knownGene_uc010wal.1, hg19_knownGene_uc010wam.2, hg19_knownGene_uc010wan.2 | SLC13A2 | chr17 | 26817568 | G | A | 0 | EHWNLHKRIALRVLLIVGV | EHWNLHKRITLRVLLIVGV | 서열번호 214 | TLRVLLIVGV | 457 | medium |

[0120] 상기 표 1 내지 3에서 보는 바와 같이, 인 실리코(in silico) 예측을 통해 HLA-A2402에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프로 AYNSISSEVI(서열번호 45)($IC_{50}$=274 nM), TYQNDNKPEF(서열번호 42)($IC_{50}$=187 nM), FFYPCHPDVF(서열번호 49)($IC_{50}$=436 nM), VYNMPSTPSF(서열번호 32)($IC_{50}$=38 nM), RYLGPTDWQL(서열번호 41)($IC_{50}$=159 nM), LMVIGIPFFF(서열번호 48)($IC_{50}$=404 nM)를 선정하였다.

[0121] 또한, 표 4 내지 6에서 보는 바와 같이 HLA-A0201에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프로는 MLIDVLLIGV(서열번호 122)($IC_{50}$=4 nM), MMDRQMLPPV (서열번호 123)($IC_{50}$=6 nM), LMWVCALGHL(서열번호 173)($IC_{50}$=120 nM), GIVDIFLSFL(서열번호 174)($IC_{50}$=125 nM), AVFVICWTPI(서열번호 213)($IC_{50}$=448 nM), TLRVLLIVGV(서열번호 214)($IC_{50}$=457 nM)를 선정하였다.

[0122] 이하의 실험을 위해서 상기와 같이 선별한 네오-에피토프를 제작된 MHC-펩타이드 멀티머(multimer)(8,9,10mer)로 합성하였다. 이를 이용하여 환자 유래 T 세포 중 이를 인지할 수 있는 세포를 추출하고, 이후 EBV 음성 위암 세포 항원 특이적 자가 메모리 T 세포를 제작하였다.

[0124] 2. 선별된 네오-에피토프가 로딩된 수지상 세포로 활성화된 T 세포의 ELISPOT 결과

[0125] 건강한 인간의 혈액으로부터 추출한 PBMC를 유세포 분석기를 통해 단핵구(monocyte)와 백혈구(leukocyte)로 분리하여 단핵구는 수지상 세포로 분화시키기 위해 GM-CSF와 IL-4 사이토카인을 배양액에 넣어 2일간 배양하였다.

또한, 백혈구의 경우 항-CD3/CD28 항체와 함께 3일간 배양하며, 이후 IL-2 사이토카인을 함께 넣은 배양액에서 배양하였다. 수지상 세포로 분화된 단핵구에 상기와 같이 선별한 네오-에피토프 펩타이드를 전기충격 유전자 전달법 (electrophoration)을 이용하여 수지상 세포에 전달한다. 이 후 5일간 배양하여 수지상 세포의 표면에서 상기 네오-에피토프가 발현되는 것을 확인한 뒤 항 CD3/CD28 항체가 포함된 배양액에서 배양하고 있는 백혈구와 함께 1:20 (수지상 세포: 백혈구)의 비율로 공동 배양한다. 공동 배양 시 배양액에는 수지상 세포의 항원 제시 기능 효능을 증가시키는 사이토카인인 IL-4와 T 세포의 메모리 세포로의 전환을 도와주는 기능을 하는 사이토카인인 IL-2와 IL-7을 함께 넣은 사이토카인 칵테일을 섞어서 배양하였다. 16시간 후 이렇게 활성화된 T 세포의 IFN-γ의 발현 정도를 ELISPOT으로 측정하여 그 결과를 도 1 내지 4에 나타내었다 72시간 동안 공동 배양한 뒤 수지상 세포를 통해 항원이 제시된 메모리 T 세포를 골라내기 위해 IFNr 사이토카인을 분비하는 T 세포를 추출할 수 있는 자석을 이용한 세포 추출기 (MACS)를 이용하여 EBV 항원 특이적 메모리 T 세포를 추출하였다. 추출된 메모리 T 세포는 메모리 기능을 유지하고, 세포의 수를 늘리기 위해 IL-2, IL-7, IL-15 사이토카인이 혼합된 배양액에서 배양하여 마우스에 주입 가능한 세포 수에 도달할 때까지 배양하였다. 단, 대조군으로는 자극이 없는 EBV 양성 위암 펩타이드(HLA-A3101)를 전달한 세포를 사용하였다.

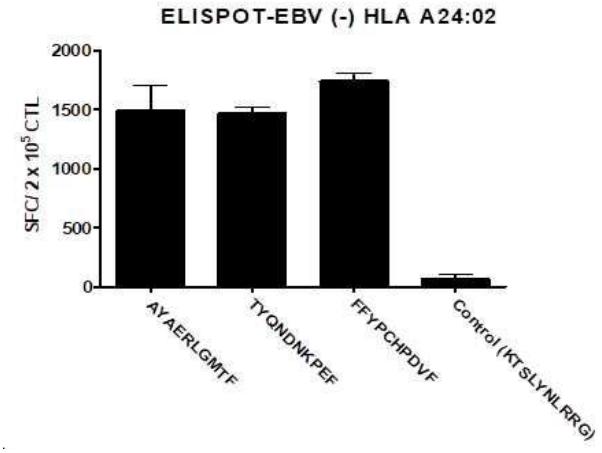
[0126] 그 결과, Neopepsee를 통해 예측된 네오-에피토프 펩타이드가 로딩된 수지상 세포와 함께 배양된 T 세포에서 상기 펩타이드의 HLA에 대한 결합 친화도와 상관없이 대조군에 비하여 월등하게 IFNr를 분비하는 것을 확인할 수 있었다.

[0127] 이를 통하여 본 발명에서 상기 표 1 내지 6에서 HLA-A2402 또는 HLA-A0201에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 네오-에피토프가 로딩된 수지상 세포에 의해 세포 독성 T 림프구(Cytotoxic T lymphocytes, CTLs)를 활성화시킬 수 있고, 이렇게 활성화된 T 세포는 신항원인 네오-에피토프를 인지할 수 있는 항원 특이성을 지님을 알 수 있었다.

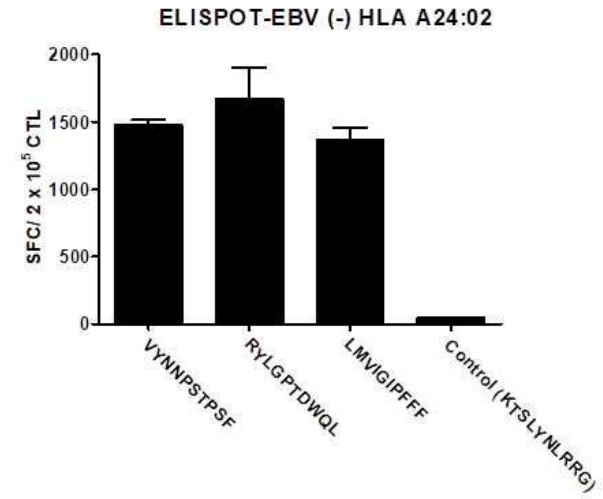
[0128] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

## 도면

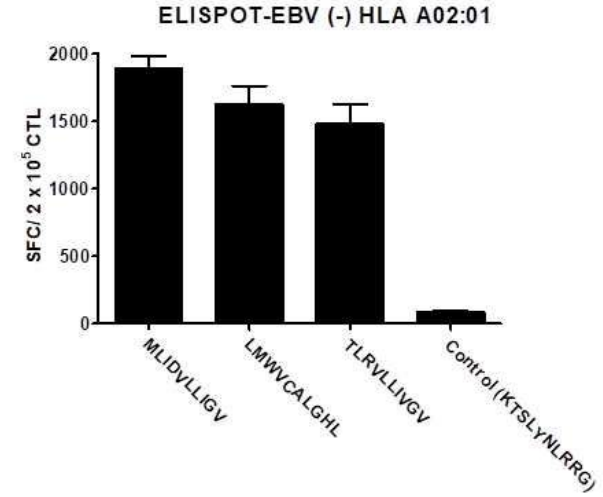
### 도면1



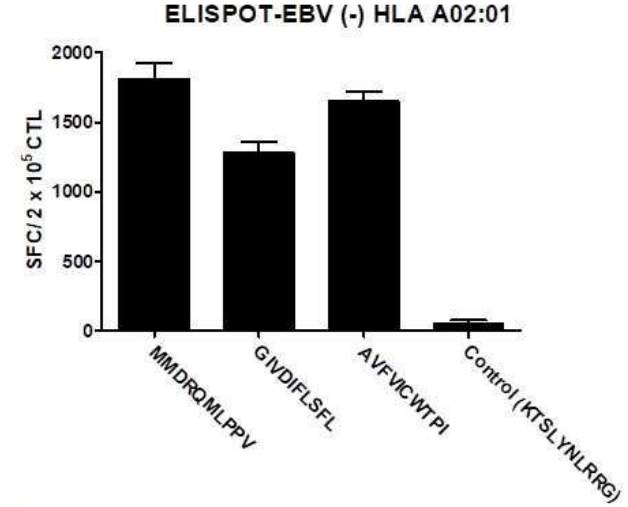
도면2


ELISPOT-EBV (-) HLA A24:02
SFC/ 2 x 10^5 CTL
2000
1500
1000
500
0
VYNNPSTPSF
RYLGPTDWQL
LMVIGIPFFF
Control (KTSLYNLRRG)

도면3


ELISPOT-EBV (-) HLA A02:01
SFC/ 2 x 10^5 CTL
2000
1500
1000
500
0
MLIDVLLIGV
LMWVCALGHL
TLRVLLIVGV
Control (KTSLYNLRRG)

도면4


ELISPOT-EBV (-) HLA A02:01
SFC/ 2 x 10^5 CTL
2000
1500
1000
500
0
MMDRQMLPPV
GIVDIFLSFL
AVFVICWTPI
Control (KTSLYNLRRG)

## 서 열 목 록

<110> Good T Cells, Inc.

<120> Method for activating T cells to treat cancer

<130> DPB173500k02

<150> KR 10-2017-0101800

<151> 2017-08-10

<160> 214

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 1

Ile Tyr Glu His Leu Phe Cys Trp
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 2

Ile Tyr Gln Lys Val Cys His Arg Met
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 3

Leu Trp His Gln Val Phe Phe Asp Ile
1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 4

Lys His Pro Glu Pro Phe Phe Thr Leu

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 5

Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Ile

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 6

Leu Tyr Pro Asn Thr Gln Ala Pro Leu

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 7

Ile Trp Met Leu Ile Asp Val Leu Leu

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 8

Asn Phe Ser Ser His Phe Asn His Phe

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 9

His Phe Gln Pro Phe His Gly Leu Phe

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 10

Ile Trp Leu Arg Lys Ala Leu Asp Phe

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 11

Tyr Tyr Arg Cys Pro Leu Gln Val Leu

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 12

Tyr Phe Thr Ser Pro Ala Cys Thr Phe

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 13

Ala Phe Leu Leu Trp Lys Lys Arg Phe

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 14

Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala His Leu

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 15

Ser Tyr Leu Ala His His Trp Arg Ile

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 16

Ile Phe Leu Ser Phe Leu Ser Phe Phe

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 17

Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial sequence

<400> 18

Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 19

Val Tyr Gly Val Glu Ser His Val Leu

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 20

Val Tyr Gly Val Glu Ser His Val Leu

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 21

Val Phe Val Ile Cys Trp Thr Pro Ile

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 22

Ile Tyr Glu His Leu Phe Cys Trp Ile

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 23

Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Leu Phe

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 24

Ala Tyr Leu Pro Glu Asp Phe Ile Trp

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 25

Met Tyr Met Leu His Leu Glu Ser Trp

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 26

Arg Tyr Leu Met Arg Arg Arg Arg Ile

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 27

Thr Phe Ile Ser Glu Asn His Leu Ile

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 28

Lys Leu Ile Lys Met Val Phe Ala Phe

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 29

Cys Leu Ser Arg Ala Ser Phe Leu Phe

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 30

Phe Tyr Pro Cys His Pro Asp Val Phe

1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial sequence

<400> 31

Ala Tyr Ala Glu Arg Leu Gly Met Thr Phe

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 32

Val Tyr Asn Met Pro Ser Thr Pro Ser Phe

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 33

Tyr Trp Ser Tyr Leu Glu His Arg Leu Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 34

Ile Trp Met Leu Ile Asp Val Leu Leu Ile

1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 35

Asp Tyr Phe Thr Ser Pro Ala Cys Thr Phe

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 36

Ile Tyr Ser Val Ala Val Leu Ala Cys Ile

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 37

Tyr Tyr Asn Met Ala Asn Gly Thr Val Ile
1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 38

Val Trp Gly Pro Gln Leu Gly Arg Leu Phe
1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 39

Phe Tyr Pro Cys His Pro Asp Val Phe Ile
1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 40

Ser Tyr Ile Pro Lys Cys Gly Lys Lys Phe
1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 41

Arg Tyr Leu Gly Pro Thr Asp Trp Gln Leu
1 5 10

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 42

Thr Tyr Gln Asn Asp Asn Lys Pro Glu Phe
1 5 10

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 43

Met Tyr Met Leu His Leu Glu Ser Trp Leu
1 5 10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 44

Val Phe Phe Asp Ile Ala Ile Phe Val Ile
1 5 10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 45

Ala Tyr Asn Ser Ile Ser Ser Glu Val Ile

1 5 10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 46

Cys Phe Leu Arg Cys Cys Ser Cys Val Phe

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 47

Glu Tyr Tyr Arg Cys Pro Leu Gln Val Leu

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 48

Leu Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 49

Phe Phe Tyr Pro Cys His Pro Asp Val Phe

1 5 10

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 50

Met Leu Ile Asp Val Leu Leu Ile

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400>

51

Met Leu Asn Asp Ile Val Ala Val

1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 52

Ser Leu Gly Lys Val Tyr Gly Val

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 53

Ser Leu Gly Lys Val Tyr Gly Val

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 54

His Leu Leu Gly Phe Leu Gln Ile

1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 55

Met Leu Cys Thr Gly Leu Gly Val

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 56

Gly Leu Gly Ile Trp Met Leu Ile

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 57

Phe Leu Ser Phe Leu Ser Phe Phe Val

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 58

Tyr Leu Pro Glu Asp Phe Ile Trp Val

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 59

Ser Met Leu Asn Asp Ile Val Ala Val

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 60

Tyr Leu Asn Ser Arg Gln Phe Pro Met

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 61

Phe Leu Ser Leu Leu Val Phe Gln Leu

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223>  Artificial sequence

<400>  62

Tyr Met Leu His Leu Glu Ser Trp Leu

1  5

<210>  63

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  63

Lys Leu Val Asp Cys Leu Arg Tyr Leu

1  5

<210>  64

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  64

Ser Met Asp Gln Leu Glu Phe Thr Val

1  5

<210>  65

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  65

Arg Leu Gly Met Thr Phe Phe Glu Val

1  5

<210>  66

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  66

Tyr Leu Gly Pro Thr Asp Trp Gln Leu

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 67

Ala Leu Met Gly Ile Phe Asn Phe Met

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 68

Arg Leu Ile Pro Ala Val Leu Ser Ile

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 69

Thr Leu Leu Ser Gly Val Leu Thr Leu

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 70

Phe Leu Ser Met Leu Asn Asp Ile Val

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 71

Thr Leu Phe Ser Cys Val Ser Ser Ala

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 72

Val Met Leu Cys Thr Gly Leu Gly Val

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 73

Phe Val Val Gly Val Val Glu Gln Val

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 74

Ala Leu Asn Ser Gly Thr Ser Tyr Ile

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial sequence

<400> 75

Ser Leu Leu Asn Ala Ile Asp Thr Leu

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 76

Ser Leu Ser Phe Ser Glu Val Ser Val

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 77

Ala Leu Met Val Gly Val Gly Thr Val

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 78

Phe Ile Tyr Ser Val Ala Val Leu Ala

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 79

Trp Met Leu Ile Asp Val Leu Leu Ile

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 80

Lys Gln Ile Glu Gln Leu Tyr Val Ala

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 81

Leu Leu Asn Tyr Leu Ser Ser Arg Val

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 82

Gly Thr Met Thr Leu Leu Ser Gly Val

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 83

Met Val Phe Ala Phe Cys Ser Met Leu

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 84

Leu Met Gln Ala Leu Trp Cys Thr Leu

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 85

Met Ser Leu Gly Lys Val Tyr Gly Val

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 86

Met Ser Leu Gly Lys Val Tyr Gly Val

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 87

Leu Leu Gly Phe Leu Gln Ile Phe Leu

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial sequence

<400> 88

Gly Leu Tyr Pro Pro Leu Val Ser Met

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 89

Met Thr Phe Phe Glu Val Ser Pro Leu

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 90

Phe Leu Cys Ala Gly Lys Leu Arg Leu

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 91

Lys Met Asn Lys Leu Ile Lys Met Val

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 92

Gln Leu Phe Val Gly Thr Met Thr Leu

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 93

Gln Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 94

Tyr Ala Pro Gly Ala Leu Pro Pro Leu

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 95

Val Gln Trp Glu Pro Val Leu Cys Leu

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 96

Gly Ile Phe Asn Phe Met Glu Leu Ile

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 97

Ala Leu Asp Met Glu Leu Arg Leu Val

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 98

Cys Leu Val Ser Ala Gly Cys Pro Val

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 99

Arg Leu Ile Ile Gly Gln Asn Gly Val

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 100

Gly Met Leu Gln Ile Pro Arg Pro Leu

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Artificial sequence

<400> 101

Lys Leu Asp Val Val Ala Ile Glu Ala

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 102

Lys Val Tyr Gly Val Glu Ser His Val

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 103

Lys Val Tyr Gly Val Glu Ser His Val

1 5

<210> 104

<211> 9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  104

Arg Ile Pro Leu Tyr Tyr Pro Asn Val

1  5

<210>  105

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  105

Leu Ile Ile Asp Ala Tyr Asn Ser Ile

1  5

<210>  106

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<

400>  106

Met Val Leu Asn Lys Ile Asp Leu Leu

1  5

<210>  107

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223>  Artificial sequence

<400>  107

Leu Leu Val Phe Gln Leu Gln Asn Leu

1  5

<210>  108

<211>  9

<212>  PRT

<213>  Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 108

Val Leu Cys Leu Leu Leu Ala Trp Leu

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 109

Phe Thr Ser Pro Ala Cys Thr Phe Leu

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 110

Lys Leu Val Met Val Leu Asn Lys Ile

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 111

Val Phe Phe Asp Ile Ala Ile Phe Val

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 112

Ala Leu Arg Lys Asp Ile Glu Glu Val

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 113

Glu Leu Leu Glu Trp Ile His Arg Thr

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 114

Ala Ile Asp Thr Leu Phe Ser Cys Val

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 115

Lys Leu Asp Ile Thr Pro Lys Ser Val

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 116

Ile Val Asp Ile Phe Leu Ser Phe Leu

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 117

Ile Thr Leu Arg Val Leu Leu Ile Val

1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 118

Lys Leu Ile Lys Met Val Phe Ala Phe

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<

400> 119

Lys Met Val Phe Ala Phe Cys Ser Met

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 120

Ser Leu Cys Gly Arg Ala Leu Val Val

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 121

Met Leu Ile Asp Val Leu Leu Ile Gly

1 5

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 122

Met Leu Ile Asp Val Leu Leu Ile Gly Val

1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 123

Met Met Asp Arg Gln Met Leu Pro Pro Val

1 5 10

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 124

Phe Leu Ser Phe Leu Ser Phe Phe Val Val

1 5 10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 125

Ser Leu Ile Glu Thr Leu Leu Asn Tyr Leu

1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 126

His Met Ala Ala Val Cys Ile Met Glu Val

1 5 10

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 127

Thr Leu Leu Asn Tyr Leu Ser Ser Arg Val

1 5 10

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 128

His Leu Leu Gly Phe Leu Gln Ile Phe Leu

1 5 10

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 129

Leu Leu Ser Ala Ala Thr Phe Phe Gln Leu
1 5 10

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 130

Leu Met Ser Leu Gly Lys Val Tyr Gly Val
1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 131

Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 132

Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 133

Phe Val Ile Cys Trp Thr Pro Ile His Ile

1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 134

Met Leu Asn Asp Ile Val Ala Val Pro Ala

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 135

Leu Leu Trp His Gln Val Phe Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 136

Trp Met Ala Gly Gly Leu Val Ala His Leu

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 137

Glu Leu Pro Asn Gly Cys Val Tyr Tyr Val

1 5 10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 138

His Leu Phe Cys Trp Ile Val Thr Arg Ile

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 139

Val Leu Cys Leu Leu Leu Ala Trp Leu Val

1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 140

Lys Leu Gln Glu Ser Gly Asp Val Pro Val

1 5 10

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 141

Tyr Met Tyr Ile Arg His Gln Gly Glu Val

1 5 10

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 142

His Leu Tyr Pro Asn Thr Gln Ala Pro Leu

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 143

Tyr Leu Met Arg Arg Arg Arg Ile Glu Ile

1 5 10

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 144

Ser Leu Leu Val Phe Gln Leu Gln Asn Leu

1 5 10

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 145

Leu Met Gly Ile Phe Asn Phe Met Glu Leu

1 5 10

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 146

Phe Leu Cys Ala Gly Lys Leu Arg Leu Leu

1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 147

Gly Leu Gly Ile Trp Met Leu Ile Asp Val

1 5 10

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 148

Gly Leu Ala Glu Asn Leu Leu Pro Arg Ala

1 5 10

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 149

Ile Phe Leu Ser Phe Leu Ser Phe Phe Val

1 5 10

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 150

Val Leu Ala Cys Ile Ala Ile Thr Glu Ile

1 5 10

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 151

Cys Leu Tyr Ala Asp Leu Asn Arg His Val

1 5 10

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 152

Phe Leu Ser Met Leu Asn Asp Ile Val Ala

1 5 10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 153

Asn Met Ala Asn Gly Thr Val Ile His Leu

1 5 10

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 154

Gly Leu Ala Val Ser His Met Ala Ala Val

1 5 10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 155

Lys Leu Leu Gly Leu Val Lys Arg Pro Leu

1 5 10

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 156

Gln Val Phe Phe Asp Ile Ala Ile Phe Val

1 5 10

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 157

Gly Leu Pro Leu Phe Val Gln His Thr Val

1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 158

Ala Leu Phe Pro Gly Ile His Leu Glu Thr

1 5 10

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 159

Ser Met Leu Glu His Ile Ser Lys Asn Leu

1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 160

Gln Leu Phe Val Gly Thr Met Thr Leu Leu

1 5 10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 161

Ser Leu Ile Ala Thr Thr Arg Pro Pro Ala

1 5 10

<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 162

Phe Leu Lys Pro Trp Ser His Gly Asn Val
1 5 10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 163

Ala Leu Gln Gly Leu Pro Leu Asn Cys Val
1 5 10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 164

His Leu Phe Glu Asp Ser Gln Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 165

Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Phe Cys Thr
1 5 10

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 166

Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Phe Cys Thr

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 167

Phe Leu Val Thr Glu Glu Arg Ile Gln Leu

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 168

Gly Met Thr Phe Phe Glu Val Ser Pro Leu

1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 169

Ser Leu Ala Leu Phe Pro Gly Ile His Leu

1 5 10

<210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 170

Tyr Val Ala Gln Leu Ala Ser Met Gln Val

1 5 10

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 171

Tyr Val Ala Gln Leu Ala Ser Met Gln Val

1 5 10

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 172

Ala Ile Tyr Glu His Leu Phe Cys Trp Ile

1 5 10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 173

Leu Met Trp Val Cys Ala Leu Gly His Leu

1 5 10

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 174

Gly Ile Val Asp Ile Phe Leu Ser Phe Leu

1 5 10

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 175

Lys Met Val Phe Ala Phe Cys Ser Met Leu

1 5 10

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 176

Tyr Leu Glu His Arg Leu Phe Ser Arg Leu

1 5 10

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 177

Tyr Leu Gly Pro Thr Asp Trp Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 178

Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile

1 5 10

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 179

Phe Thr Ser Pro Ala Cys Thr Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 180

Tyr Leu Pro Glu Asp Phe Ile Trp Val Gly
1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 181

Glu Leu Met Gln Ala Leu Trp Cys Thr Leu
1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 182

Leu Met Val His Val Glu Ala Gln Tyr Ile
1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 183

Gly Leu Glu Lys Gly His Leu Glu Pro Val

1 5 10

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 184

Val Gln Trp Glu Pro Val Leu Cys Leu Leu

1 5 10

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 185

Tyr Phe Leu Ser Leu Leu Val Phe Gln Leu

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 186

Gly Met Leu Gln Ile Pro Arg Pro Leu Ile

1 5 10

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 187

Gly Leu Leu Asp Pro Ala Glu Gly Leu Leu

1 5 10

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 188

Ala Leu Trp Cys Thr Leu Arg Asn Pro Ala

1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 189

Leu Leu Pro Asn Glu Arg Thr Ile Ser Leu

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 190

Leu Gln Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val

1 5 10

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 191

Thr Ile Ser Glu Trp Trp Gln Gln Glu Val

1 5 10

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 192

Phe Val Val Gly Val Val Glu Gln Val Val

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 193

Tyr Met Leu His Leu Glu Ser Trp Leu Gln

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 194

Gln Leu Asp Asp Leu Gln Thr Thr Phe Ala

1 5 10

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 195

Lys Leu Val Val Val Gly Ala Ser Gly Val

1 5 10

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 196

Ala Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro His Leu

1 5 10

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 197

Gln Met Ser Pro Trp Gly Met Leu Gln Ile

1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 198

Leu Leu Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe

1 5 10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 199

Ser Leu Met Gly Thr Asp Ser His Thr Thr

1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 200

Gly Met Thr Lys Glu Gln Leu Leu Glu Leu

1 5 10

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 201

Ser Leu Cys Gly Arg Ala Leu Val Val Leu

1 5 10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 202

Phe Gln Leu Gln Asn Leu Pro Cys Gly Met

1 5 10

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 203

Gly Ile Trp Met Leu Ile Asp Val Leu Leu

1 5 10

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 204

Thr Met Ala Gly Lys Leu Thr Ala Ser Ala

1 5 10

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 205

Ala Leu Met Val Gly Val Gly Thr Val Met

1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 206

Val Leu Val Val Val Ala Val Phe Val Ile

1 5 10

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 207

Gln Leu Tyr Val Ala Gln Leu Ala Ser Met

1 5 10

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 208

Gln Leu Tyr Val Ala Gln Leu Ala Ser Met

1 5 10

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 209

Val Met Leu Cys Thr Gly Leu Gly Val Ile

1 5 10

<210> 210

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 210

His Leu Leu Asn His Val Pro His Gln Met

1 5 10

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 211

Met Thr Leu Leu Ser Gly Val Leu Thr Leu

1 5 10

<210> 212

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 212

Leu Met Val Ile Gly Ile Pro Phe Phe Phe

1 5 10

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 213

Ala Val Phe Val Ile Cys Trp Thr Pro Ile

1 5 10

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 214

Thr Leu Arg Val Leu Leu Ile Val Gly Val

1 5 10

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 12

【변경전】

조성물

【변경후】

약학 조성물